

Fondation 101 Génomes

FONDATION PRIVÉE

LIVRE BLANC :

FONDATION 101 GÉNOMES FONDATION PRIVÉE &

PROJET 101 GÉNOMES MARFANS

(VERSION 7 – 03/12/2018)

INTRODUCTION	2
1. LA FONDATION 101 GÉNOMES – F101G	4
2. LE PROJET 101 GÉNOMES MARFANS – P101GM	5
2.1 DESCRIPTION DU PROJET : OBJECTIF, ORIGINE ET INNOVATIONS.....	5
2.2 PARTENAIRES POUR LA MISE EN PLACE DE LA PLATEFORME.....	10
a) <i>Partenaires académiques</i>	10
b) <i>Biobanque</i>	11
c) <i>Partenaires commerciaux</i>	11
2.3 EBAUCHE DE BUDGET	16
2.4 DE 101 À 1000 GÉNOMES.....	18
a) <i>Extension de la cohorte d'origine</i>	18
b) <i>Réutilisation et/ou extension de la plateforme</i>	20
2.5 PARTENAIRES FINANCIERS POUR LE FINANCEMENT DE LA PLATEFORME.....	21
a) <i>Partenaires et sources de financement</i>	21
b) <i>Fondation Roi Baudouin</i>	23
2.6 CONSENTEMENT	27
a) <i>Protection des données personnelles</i>	27
b) <i>Etude clinique interventionnelle non-médicamenteuse</i>	27
2.7 COMITÉ ÉTHIQUE ET COMITÉ SCIENTIFIQUE	28
2.8 ASSOCIATION DE PATIENTS	31
3. REMARQUE FINALE	32
LISTE DES ANNEXES	33

INTRODUCTION

Notre fils Aurélien né le 3 septembre 2015 est atteint du syndrome de Marfan.

Le syndrome de Marfan résulte d'une atteinte des tissus conjonctifs¹ causée par une mutation délétère du gène FBN1 sur le chromosome 15 ayant pour conséquence que la protéine fibrilline codée par ce gène n'est pas ou est mal produite et n'assume dès lors par correctement son rôle dans les organismes des individus atteints.

Cette malfonction de la fibrilline a, normalement, des conséquences sur l'ensemble de l'organisme des personnes touchées et s'exprime, généralement, au niveau squelettique, pulmonaire, oculaire et surtout cardio-vasculaire² ce qui entraîne une prise en charge thérapeutique suivie et souvent lourde. Cette prise en charge passe notamment dans la plupart des cas par une intervention chirurgicale lourde au niveau de l'aorte (souvent combinée avec une intervention au niveau de la valve aortique).

Cependant, même au sein d'une même famille présentant une mutation identique, l'intensité des atteintes est très variable. Ainsi certaines personnes touchées par le syndrome présentent peu d'atteintes³ alors qu'à l'autre extrémité du spectre, l'espérance de vie de certains Marfans est très limitée⁴. Entre ces deux extrémités, l'on retrouve la majorité des patients Marfan que la maladie handicape parfois lourdement et qui doivent régulièrement contrôler la dilatation de leur aorte.

¹ Tissus extra-cellulaires qui retiennent entre-elles les cellules qui composent le corps humain. Voir la page dédiée au Syndrome de Marfan sur le [site orphanet](#).

² DIETZ H., « *Marfan Syndrome* » in *GeneReviews*, 18 avril 2001, dernière mise à jour 2 février 2017, disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1335/>.

³ Et mènent même dans des cas exceptionnels des carrières de sportifs de haut niveau comme par exemple : [Flo Hyman](#), capitaine de l'équipe américaine de volley-ball médaillée d'argent aux Jeux Olympiques de 1984 ; [Isaiah Austin](#), joueur de basketball professionnel évoluant actuellement dans le championnat chinois dont la carrière en NBA a été interrompue à la suite du diagnostic de sa maladie ; comme celle de [Jonathan Jeanne](#) dont la carrière a également été interrompue aux portes de la NBA lorsqu'il a été diagnostiqué Marfan. En dehors de ces sportifs dont le diagnostic Marfan a été confirmé, les caractéristiques physiques de [Michael Phelps](#) amènent certains observateurs à émettre l'hypothèse – non confirmée à l'heure actuelle – selon laquelle l'athlète le plus titré de l'histoire des Jeux Olympiques modernes serait également touché par le syndrome de Marfan ou par une autre atteinte des tissus conjonctifs : <http://www.raredr.com/news/michael-phelps-marfan>.

⁴ Et serait en moyenne de l'ordre de 16 mois pour les Marfans néonataux ou plus précisément Marfan à déclenchement rapide « *early onset* » :

« Marfan syndrome (MFS) (OMIM 154700) is an autosomal dominant disorder of fibrous connective tissue involving the ocular, skeletal, and cardiovascular systems. MFS patients present with clinical variability, in which the rare neonatal Marfan syndrome (nMFS) has the most severe presentation in early childhood. The prognosis of nMFS is very poor, with a mean survival age of only 16.3 months. Valvular insufficiencies and diaphragmatic hernias have been associated with shorter survival in patients diagnosed before the age of 1 year. [...] The term neonatal Marfan syndrome was first used in 1991 to describe the most severe phenotype of MFS similar to cases previously known as infantile Marfan syndrome, congenital Marfan syndrome, and severe perinatal Marfan syndrome. Recently, it has been suggested that the term neonatal MFS should be replaced by early onset and rapidly progressive MFS to represent the most severe features of MFS in early childhood » in PENG Q. et al., « *A novel fibrillin-1 gene missense mutation associated with neonatal Marfan syndrome : a case report and review of the*

En l'état actuel des connaissances scientifiques, cette grande variabilité des atteintes et de leur intensité n'est pas encore bien comprise (mis-à-part certaines pistes relatives notamment : à la position des mutations délétères sur certains exons⁵ ; aux types de conséquences des mutations délétères⁶ et au sexe des patients⁷).

C'est dans ce contexte que nous avons décidé de mettre en place une Fondation ayant pour objet de soutenir la recherche scientifique. Le premier projet inédit de cette Fondation consiste à mettre à disposition des chercheurs intéressés un outil prenant la forme d'une plateforme informatique contenant une base de données croisées génomiques/phénotypiques d'une cohorte de 101 patients atteints du syndrome de Marfan et ce, en vue de mieux comprendre la variabilité et l'intensité des atteintes à l'aide des moyens technologiques les plus avancés.

Cette Fondation a pour fonction de servir de véhicule pour récolter les fonds nécessaires notamment au financement de l'élaboration et de la gestion de cet outil de bioinformatique.

Ludivine Verboogen &
Romain Alderweireldt

mutation spectrum », *BMC Pediatrics*, 30 avril 2016, 16:60, DOI 10.1186/s12887-016-0598-6.

⁵ « Most previously identified nMFS-associated FBNI mutations are known to cluster between exons 24 and 32, which is the neonatal region of FBNI » in 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 » in *BMC Pediatrics*, 30 avril 2016, 16:60, DOI 10.1186/s12887-016-0598-6.

Voir aussi : STHENEUR C. et al., « Prognosis Factors in Proband With an FBNI Mutation Diagnosed Before the Age of 1 Year » in *Pediatric Research*, March 2011, DOI: 10.1203/PDR.0b013e3182097219 et ; MAEDA J. et al., « Variable severity of cardiovascular phenotypes in patients with an early-onset form of Marfan syndrome harboring FBNI mutations in exons 24–32 » in *Heart and Vessels*, January 2016, DOI: 10.1007/s00380-016-0793-2.

⁶ « Haploinsufficiency » ou « Dominant Negative » voir par exemple : LANDIS BJ. et al., « Genotype–phenotype correlations in Marfan syndrome » in *Heart Online First*, published on 8 June 2017 as 10.1136/heartjnl-2017-311513 et ; FRANKEN R. et al., « Beneficial Outcome of Losartan Therapy Depends on Type of FBNI Mutation in Marfan Syndrome » in *Circ Cardiovasc Genet*, April 2015, DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.114.000950.

⁷ RENARD M. et al., « Sex, pregnancy and aortic disease in Marfan syndrome » in *PLoS ONE*, July 2017, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181166>.

1. LA FONDATION 101 GÉNOMES – F101G

1. **F101G.** La « *Fondation 101 Génomes* » (ci-après « F101G ») a été créée le 10 novembre 2017.

La fondation privée F101G porte le numéro d'entreprise BE0684609172. Ses statuts ont été publiés aux annexes du *Moniteur Belge* le 14 novembre 2017. Sa gestion journalière a été confiée à son Administratrice-Déléguée, Madame Ludivine Verboogen (qui peut être contactée au +32476871863). Son siège social se trouve au 6 avenue de Sumatra à 1180 Bruxelles. La F101G est titulaire du compte IBAN : BE15-6787-1386-2730 BIC : DELEBE22 auprès de la banque Delen.

La Convention signée le 17 novembre 2017 avec la Fondation Roi Baudouin prévoit que les dons qui sont destinés à la F101G sont versés au compte Banque de la Poste IBAN : BE10-0000-0000-0404 (ou tout autre compte de la Fondation Roi Baudouin) avec la mention « *Fonds 101 Génomes* » ou le code structuré ***017/1730/00036***.

2. **But.** Conformément à ses statuts disponibles à l'Annexe 1, la F101G a :

« [P]our but d'améliorer les conditions de vie de personnes atteintes de maladies rares, notamment de maladies affectant les tissus conjonctifs, principalement en soutenant la recherche et le développement de nouvelles thérapies pour ces personnes et tout spécialement en œuvrant, dans un premier temps, à la découverte et à l'adoption de thérapies innovantes qui bénéficieront aux enfants et aux adultes atteints du syndrome de Marfan, en mettant à la disposition des scientifiques une plateforme bioinformatique contenant les données phénotypiques et génomiques croisées d'une cohorte de 101 patients atteints du syndrome de Marfan (il s'agit du projet « 101 Génomes Marfans » ou « 101GM »), par la suite, la cohorte initiale pourrait être élargie et/ou la plateforme bioinformatique phénotypique et génomique pourraient être élargie à d'autres maladies rares »⁸. (Article 3 des statuts).

Ainsi, la F101G entend s'appuyer sur les avancées en génomique pour pouvoir offrir de nouvelles approches thérapeutiques aux patients atteints de maladies rares. L'action de la F101G permettra d'héberger sur une même plateforme bioinformatique différents projets qui s'appuient sur des cohortes de 101 patients atteints de maladies rares.

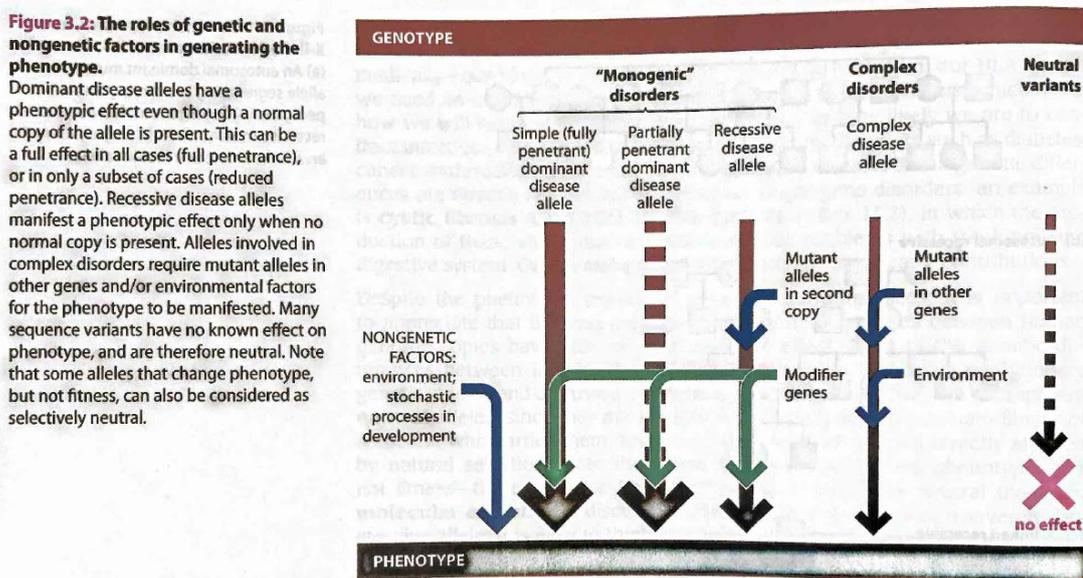
Le premier projet pilote de la F101G est consacré au syndrome de Marfan. Il s'agit du « *Projet 101 Génomes Marfans* ». Ce projet est conduit pour tenter d'améliorer de manière générale les conditions de vie des personnes atteintes de ce syndrome et pour tenter de leur éviter à l'avenir de lourdes interventions chirurgicales.

⁸ Annexe 1 : Statuts de la « Fondation 101 Génomes », article 3.

2. LE PROJET 101 GÉNOMES MARFANS – P101GM

2.1 DESCRIPTION DU PROJET : OBJECTIF, ORIGINE ET INNOVATIONS

- Objectif.** L'objectif du projet principal de la F101G est de mettre à la disposition des chercheurs une base de données croisée contenant les données génomiques et phénotypiques de patients Marfans génétiquement confirmés. Cet outil accessible par le biais d'une plateforme informatique sécurisée devrait leur permettre d'identifier l'existence d'éventuels gènes modificateurs^{9 10} qui protégeraient certains Marfans contre les principales atteintes (cardiovasculaires, squelettiques et oculaires principalement) de la maladie afin de mettre au point sur cette base des traitements qui répliquent les effets de ces gènes modificateurs protecteurs chez les Marfans chez qui ces gènes ne sont pas activés 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 fibrilline-1 » et sur cette base éventuellement être en mesure d'« identifier les médicaments capables d'imiter la stratégie couronnée de succès de la nature »¹¹.

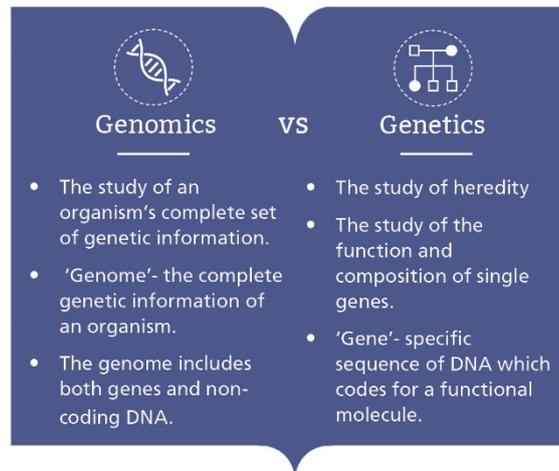
⁹ Le gène modificateur est un gène qui affecte l'expression d'un ou de plusieurs autres gènes. Pour plus d'information à propos de l'action des gènes modificateurs, consultez l'Annexe 5 : RIORDAN J.D., NADEAU J. H., « From Peas to Disease: Modifier Genes, Network Resilience and the Genetics of Health » in *The American Journal of Human Genetics*, 101, 177–191, 3 August 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.06.004>.

¹⁰ Dont l'action est décrite à la « Figure 3.2 » au présent paragraphe empruntée à TYLER-SMITH et al., *Human evolutionary genetics (second edition)*, Garland Science, 2014, ISBN 978-0-8153-4148-2, page 46.

¹¹ WEISMAN R., « Meet Your Gene: An Introduction to the Marfan Gene and Current Research », 10 janvier 2017. Disponible à l'adresse : <http://blog.marfan.org/meet-your-gene-an-introduction-to-the-marfan-gene-and-current-research>.

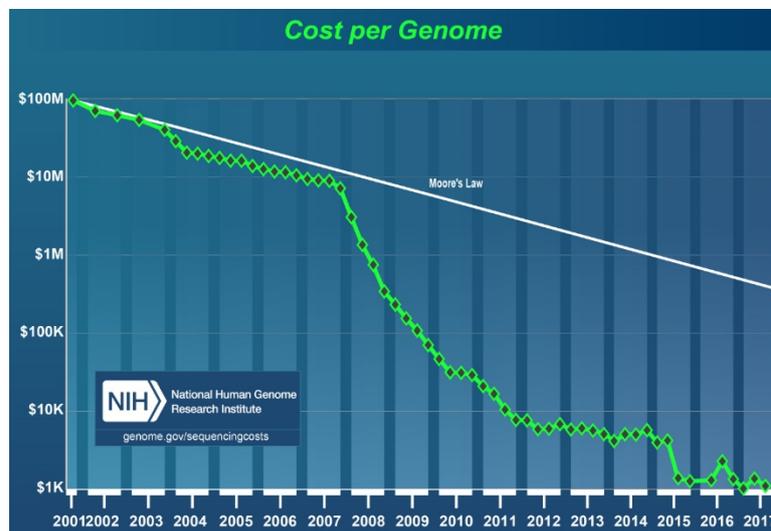
5. **Innovations.** Au stade actuel, nous n'avons pu que constater l'absence d'un outil qui permettrait de mener cette recherche et nous avons donc souhaité étudier les conditions de mise en place de celui-ci. Il est rapidement apparu que ce projet était innovant à double titre.

Ce projet est innovant d'une part, car il ne s'agit pas d'un **projet génétique** qui ne concerne que l'étude de l'expression d'un seul gène mais bien d'un **projet génomique** concernant l'ensemble du génome c'est-à-dire la somme de toutes les informations génétiques qui composent l'organisme.



12

Cette différence d'approche a été rendue possible par le développement des outils de bioinformatique¹³ et la diminution progressive des coûts d'utilisation des outils de séquençage de nouvelle génération (qui ont plongé de \$ 100.000.000 en 2001 à \$ 1000 en 2017)¹⁴ :



Et, d'autre part, ce projet est innovant car il ne s'agit pas d'un **projet génomique** permettant d'identifier les variations sur un gène ou sur une association de plusieurs gènes à l'origine d'une

¹² NHS, Genomics Education Programme, <https://www.genomicseducation.hee.nhs.uk/>.

¹³ Un seul génome séquencé occupe un volume informatique de l'ordre de 300 gigabytes.

¹⁴ National Human Genome Research Institute (NHGRI), <https://www.genome.gov/sequencingcostsdata/>. Voir aussi RIORDAN, *Op. Cit.* (Annexe 5).

maladie rare ou d'un cancer (comme le font de nombreux projets¹⁵) mais au contraire d'un projet génomique en quelque sorte « **inversé** »¹⁶ dont le point de départ est une mutation délétère du gène FBN1 qui a déjà été préalablement identifiée à partir de laquelle on tente d'identifier ensuite l'action d'un ou de plusieurs éventuel(s) gène(s) modificateur(s) qui parviendrait(en)t à contrecarrer cette mutation délétère du gène FBN1 déjà connue. Cette approche pourrait ainsi permettre de mieux comprendre la variabilité et l'intensité des atteintes chez les personnes atteintes du syndrome de Marfan.

L'identification de ces éventuels gènes modificateurs sur la base de l'outil mis en place pourrait ainsi permettre au final d'aboutir à l'élaboration de nouvelles approches thérapeutiques susceptibles de prévenir et/ou de limiter les atteintes causées par le syndrome de Marfan.

Ce projet est ainsi véritablement innovant et précurseur dans le cadre du syndrome de Marfan¹⁷ et s'inspire de la démarche des « *Genome-wide association studies* » ou « **GWAS** » qui ont déjà rencontré certains succès dans le cadre d'autres maladies rares¹⁸.

On notera encore qu'une fois mis en place l'outil pourrait être réutilisé pour mener d'autres projets similaires dans le cadre d'autres maladies rares.

L'outil aurait ainsi une dimension de projet « pilote » qui permettrait d'accueillir et de rassembler d'autres projets similaires portant sur d'autres maladies rares.

L'outil pourrait ainsi servir d'amorce à un outil d'une autre ampleur qui grandirait progressivement au fur et à mesure de son utilisation et des cohortes qui pourraient le rejoindre.

¹⁵ MACARTHUR J. et al., « *The new NHGRI-EBI Catalog of published genome-wide association studies (GWAS Catalog)* », *Nucleic Acids Res.* 4 Janvier 2017; 45(Database issue): D896–D901. Disponible en ligne le 28 novembre 2016. doi: [10.1093/nar/gkw1133](https://doi.org/10.1093/nar/gkw1133).

¹⁶ Parfois appelé: « *reverse genomics* ».

¹⁷ Pour être complet, on mentionnera l'existence d'une recherche en cours menée au niveau de l'exome par le Docteur Gabor Matyas au « *Zentrum für Kardiovaskuläre Genetik und Gendiagnostik* » de Zurich en Suisse dont le titre (« *Molecular basis of Marfan syndrome and related disorders: Whole-exome sequencing and targeted therapy* ») évoque certaines complémentarités possibles avec le projet principal qui pourraient être explorées à un stade ultérieur.

¹⁸ Voir Table 1 et références in RIORDAN, *Op. Cit.* (Annexe 5).

6. **Combinaison de deux stratégies.** Pour identifier l'action d'éventuels gènes modificateurs qui joueraient un rôle protecteur par rapport à l'action d'une mutation délétère de FBN1 deux stratégies peuvent être envisagées¹⁹.

La première stratégie, dite « *ascendante* » ou « *bottom-up* », consiste à identifier une cohorte statistiquement représentative affectées par une mutation délétère de FBN1 préalablement identifiée dont certains membres semblent être protégés des effets les plus nocifs pour tenter d'identifier au sein de cette cohorte d'éventuel(s) gène(s) modificateur(s).

La seconde stratégie, dite « *descendante* » ou « *top-down* », consiste à explorer les vastes bases de données génomiques qui existent déjà et qui grandissent et se multiplient chaque jour davantage à travers le monde²⁰ pour tenter d'y retrouver des mutations de FBN1 préalablement identifiées comme étant délétères et espérer pouvoir identifier dans le génome de ces individus d'éventuels gènes modificateurs protecteurs.

En l'espèce, le projet principal débute par la première stratégie (*bottom-up*) tout en ménageant la possibilité de la combiner ensuite avec la seconde stratégie (*top-down*)²¹.

7. **101 génomes.** Le projet principal est construit sur la base de départ d'une cohorte de 101 patients atteints du syndrome de Marfan. Les coûts de mise en place de la plateforme sont calculés en fonction de cette cohorte de départ de 101 génomes.

Le nombre de départ de 101 génomes pour nourrir le projet principal peut paraître peu élevé pour parvenir à détecter un éventuel gène modificateur/protecteur dans le cadre du syndrome de Marfan. Reste qu'il existe au moins un précédent connu dans le cadre duquel l'étude d'une cohorte de taille limitée a permis l'identification de gènes modificateurs.

¹⁹ Ces deux stratégies sont décrites à l'Annexe 5 de la manière suivante : « *Strategies to Identify Genetic Modifiers in Humans: Several approaches can be used to study modifier genes directly in human populations, including comparative expression profiling, genome-wide association studies (GWASs), and family-based association analyses. To maximize the potential therapeutic benefit of any findings, studies are often designed to search for shared variants (candidate modifier genes) in individuals that are protected from a particular disease phenotype despite carrying a causal target allele. Two strategies are used to pursue such protective modifiers: (1) comprehensive sequence profiling of a population or family carrying the disease allele to identify variants that associate with phenotypic severity and (2) targeted sequencing of genes known to harbor disease-associated mutations in a healthy population to identify individuals who are phenotypically unaffected despite harboring causal alleles. Once these individuals are identified, mechanisms of resistance can be studied to identify candidate therapeutic targets for susceptible individuals. The targeted sequencing strategy is exemplified by the Resilience Project, an effort to identify unaffected carriers of mutations known to cause highly penetrant and severe childhood diseases. Screening for 874 distinct Mendelian disease-causing mutations across 589,306 genomes, Chen and colleagues identified 13 asymptomatic adults carrying disease alleles. [...] [T]his work provides proof-of-principle that individuals resistant to highly penetrant genetic diseases can be identified, paving the way for mechanistic studies to discover modifier genes that may be therapeutically manipulated to benefit susceptible individuals.* » in RIORDAN, Op. Cit. (Annexe 5).

²⁰ Comme par exemple : « *The 100.000 genomes project* » en Grande-Bretagne <https://www.genomicsengland.co.uk/the-100000-genomes-project/>.

²¹ Voir *infra* paragraphes 17 et suivants.

On lira ainsi à l'Annexe 5 la description d'un autre projet de type GWAS conduit à partir d'une cohorte de 91 patients qui a permis d'identifier l'existence d'un gène modificateur/protecteur retardant le déclenchement de la mucoviscidose²².

Quoiqu'il en soit, il est essentiel d'adopter une approche de type « *smart analysis* » en sélectionnant prioritairement les stratégies de composition de cohortes qui permettront de maximiser les possibilités que l'analyse de 101 génomes permette de faire avancer la science.

Sans oublier qu'il sera toujours techniquement possible d'étendre cette cohorte d'origine puisque l'on lira ci-après que la plateforme projetée peut permettre d'accueillir une cohorte 10 fois plus étendue²³.

²² « Another search for modifiers of lung infection in CF patients used an “extreme phenotype” study design to increase efficiency of modifier gene identification. Exome sequencing was performed on individuals with CFTR mutations specifically selected from the top and bottom of the distribution for age at onset of infection. **From a set of just 91 affected subjects**, missense mutations in DCTN4 (dynactin 4 [MIM: 614758]) were linked to early infection. A validation set of 696 affected subjects provided further support for a modifier effect of DCTN4 on susceptibility to airway infection conferred by CFTR mutation. » (Surlignement ajouté) in RIORDAN, Op. Cit. (Annexe 5) se référant à EMOND M.J. et al., « Exome sequencing of extreme phenotypes identifies DCTN4 as a modifier of chronic Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis » in *Nat. Genet.* 44, 886–889 (2012), doi:10.1038/ng.2344.

²³ Voir *infra* paragraphe 15.

2.2 PARTENAIRES POUR LA MISE EN PLACE DE LA PLATEFORME

a) Partenaires académiques

8. **Belgique.** Le « *Projet 101 Génomes Marfans* » (ci-après « P101GM ») ne saurait démarrer en Belgique sans l'appui de partenaires académiques dans les institutions qui soignent les patients atteints du syndrome de Marfan.

A ce stade, les institutions et services académiques suivants laissent apparaître une expertise tant clinique qu'académique dans le domaine du syndrome de Marfan :

- Le [Center for Medical Genetics Ghent](#) du [Ghent University Hospital](#) (UZ Gent) ;
- Le [Center of Medical Genetics](#) de l'[University Hospital of Antwerp](#) (UZA) ;
- Le Centre des cardiopathies congénitales des Cliniques universitaires Saint-Luc à Bruxelles (UCL) ;
- Le Département de chirurgie cardiaque du Centre hospitalier universitaire Sart-Tilman à Liège (CHU) ;
- Le Département génétique de l'Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola à Bruxelles (HUDERF) ;
- Le Département de cardiologie de l'UZ Leuven ;
- Le Département génétique de l'Hôpital Erasme à Bruxelles (ULB).

Le partenariat avec plusieurs de ces institutions devrait permettre d'identifier les meilleurs candidats pour rejoindre la cohorte de 101 patients.

9. **Europe / VASCERN.** Il est préférable de mener le P101GM en s'assurant qu'il puisse, le cas échéant, s'intégrer dans une dynamique européenne.

Et ce d'autant plus depuis la reconnaissance opérée par le Conseil des Etats membres de l'Union 15 décembre 2016 des « *Réseaux Européens de Références* » (appelé « ERNs »). Et particulièrement depuis le lancement en mars 2017²⁴ du « *Réseau Européen de Référence pour les maladies rares* »

²⁴ La Commission fournit la définition suivante des ERN : « *Les réseaux européens de référence sont des réseaux virtuels réunissant des prestataires de soins de santé de toute l'Europe. Ils ont pour objectif de s'attaquer à des maladies complexes ou rares ou à des affections qui nécessitent un traitement hautement spécialisé et une concentration des connaissances et des ressources. Les systèmes de santé de l'Union européenne visent à fournir des soins de qualité et d'un bon rapport coût-efficacité. C'est particulièrement difficile pour les maladies ou pathologies rares, complexes ou à faible prévalence. Entre 5 000 et 8 000 maladies rares affectent la vie quotidienne d'environ 30 millions de personnes dans l'UE. **Fonctionnement** : Pour faire le point sur le diagnostic et le traitement d'un patient, les coordonnateurs des réseaux européens de référence convoquent un panel consultatif «virtuel» de médecins spécialisés dans différents domaines, en utilisant une plateforme informatique spécialement conçue à cet effet, ainsi que des outils de télémédecine. La procédure et les critères pour établir un réseau européen de référence et pour sélectionner ses membres sont définis dans la législation de l'UE. **24 réseaux** : Les premiers réseaux ont été créés en mars 2017. Ils réunissent plus de 900 unités de soins de santé hautement spécialisées établies dans plus de 300 hôpitaux, dans 26 États membres. Actuellement, 24 réseaux européens de référence travaillent sur une série de questions thématiques, notamment les maladies des os, les cancers infantiles et l'immunodéficience » https://ec.europa.eu/health/ern/policy_fr.*

vasculaires et multi systémiques » (appelé « VASCERN »²⁵) au sein duquel l'on retrouve un groupe de travail dédié aux « *maladies héréditaires de l'aorte thoracique* » (appelé « HTAD WG »²⁶) qui rassemble les spécialistes européens du syndrome de Marfan.

Le lancement du VASCERN implique de s'assurer que la plateforme ne soit pas limitée à la seule Belgique et qu'elle puisse s'inscrire dans une perspective européenne.

Ce qui permettrait de faire en sorte que la plateforme soit connue des principaux spécialistes européens du syndrome de Marfan et d'imaginer qu'ils puissent l'utiliser comme support pour des projets de recherches voir même qu'ils décident de contribuer à son élargissement potentiel en proposant d'y ajouter des génomes à séquencer ou déjà disponibles.

Comme cela sera exposé par la suite, les données génomiques qui nourrissent la plateforme sont recueillies aux formats standards internationaux largement utilisés en bioinformatique²⁷. Ces données ne poseront aucun problème d'interopérabilité. On pourrait dès lors s'assurer en concertation avec le VASCERN que les données génomiques collectées puissent potentiellement être un jour réutilisées lors de la mise en place effective du « *Clinical Patient Management System* » (ou CPMS) dans le cadre du déploiement des ERNs.

Cette approche correspondrait ainsi précisément à celle communiquée lors du Symposium 2017 organisé par Eurordis²⁸ lors duquel il a été indiqué que la mise en place des registres des ERNs s'inscrivaient dans une perspective à long terme et que cette perspective ne pouvait en aucun cas entraver l'émergence d'initiatives nationales ponctuelles (portées par exemple par des associations de patients) qui trouveraient à s'intégrer à un stade ultérieur dans le cadre des ERNs et qui devaient précisément les alimenter et leur servir de moteur.

b) Biobanque

10. **Biobanque.** Le P101GM pourrait être conduit en partenariat avec la « Biothèque Wallonie Bruxelles »²⁹ qui pourrait être en charge d'organiser la conservation et le référencement des échantillons sanguins collectés dans le cadre de la mise en place de la plateforme. Le P101GM ayant vocation à s'inscrire dans une démarche européenne, la solution biobanque qui sera retenue pourrait s'inscrire dans le cadre de BBMRI.be³⁰.

c) Partenaires commerciaux

11. **Partenaires.** A ce stade, plusieurs partenaires commerciaux potentiels ont été identifiés pour les trois principales étapes de la mise en place opérationnelle de la plateforme : (a) séquençage,

²⁵ The European Reference Network on Rare Multisystemic Vascular Diseases : <http://vascern.eu/>.

²⁶ <https://vascern.eu/expertise/rare-diseases-wgs/aorta-wg/#1461009962709-540360cc-6a2e>.

²⁷ Reconnus par la « *Global Alliance for Genomics and Health* » (GA4GH) et retenus par l'IRDiRC Voir la référence à R. TONDA, S. LAURIE, S. BELTRAN, et al. à l'adresse: http://www.irdirc.org/wp-content/uploads/2017/03/PAR1_FO_05-Gut.pdf (et Annexe 10).

²⁸ Eurordis est une alliance qui « *regroupe plus de 700 associations de patients atteints de maladie rare. Représentant plus de 60 pays, ces associations œuvrent ensemble à améliorer le quotidien des 30 millions de personnes qui vivent avec une maladie rare en Europe* » <http://www.eurordis.org/fr/qui-nous-sommes>.

²⁹ <http://www.biotheque-wallonie-bruxelles.be/>.

³⁰ <http://www.bbmri.be/>.

(b) traitement/stockage et (c) croisement des données. Il s'agit de (a) MacroGen ou BGI, (b) Bluebee ou Nijmegen et (c) Medisapiens.

i) Séquençage

12. **Option Illumina.** La société MacroGen³¹ pourrait être chargée de séquencer les 101 génomes de la cohorte d'origine.

Le prix demandé par MacroGen pour le séquençage d'un génome entier (WGS) et la génération d'un fichier « FASTQ³² » contenant l'ensemble des informations séquencées en utilisant la technologie développée par Illumina (en 30x)³³ est de l'ordre de 1500 euros HTVA.

Ce prix pourrait diminuer aux environs de 1200 euros HTVA par génome en envoyant les matériaux à séquencer de manière groupée par tranche de minimum 50 unités.

D'autres utilisateurs de la technologie Illumina pourraient être approchés pour opérer le séquençage mais les coûts resteraient de l'ordre de 1000 euros HTVA par génomes. On pense notamment à la Hartwig Foundation³⁴ au Pays-bas, au laboratoire de génétique de l'UZLeuven³⁵ ou encore au laboratoire bruxellois interuniversitaire BrightCore³⁶.

La technologie Illumina de séquençage du génome complet est la technologie de référence³⁷.

13. **Option BGI.** Une seconde option consiste à envisager de confier le séquençage au « *Beijing Genomics Institute* » (ci-après BGI)³⁸.

³¹ **MacroGen Europe** - Meibergdreef 31, 1105 AZ, Amsterdam, The Netherlands ; Tel : +31 (0)20 333 7563. Website : www.macrogen.com/eng/. Contacts : Dr. HyungTae Kim, Director of MacroGen Europe et Doori Jung. Email : d.jung@macrogen-europe.com.

³² Le format FASTQ est un format de fichier texte qui s'est imposé *de facto* comme format standard pour le stockage des sorties de séquenceurs à haut débit (dont Sanger et Illumina). Voir par exemple : COCK, P. et al. « *The Sanger FASTQ file format for sequences with quality scores, and the Solexa/Illumina FASTQ variants* », Nucleic Acids Research, 2010 (published online 16 December 2009), Vol. 38, No. 6 1767–1771 doi:10.1093/nar/gkp1137 :

« One of the core issues of Bioinformatics is dealing with a profusion of (often poorly defined or ambiguous) file formats. Some ad hoc simple human readable formats have over time attained the status of de facto standards. [...] In the area of DNA sequencing, the FASTQ file format has emerged as another de facto common format for data exchange between tools. It provides a simple extension to the FASTA format: the ability to store a numeric quality score associated with each nucleotide in a sequence ».

³³ Illumina : <https://www.illumina.com/>.

³⁴ Hartwig Foundation : <https://www.hartwigmedicalfoundation.nl/>.

³⁵ UZLeuven : <https://www.uzleuven.be/en/centre-for-human-genetics>, Prof. Joris Vermeesch, joris.vermeesch@uzleuven.be, 32 16 34 5941, Campus Gasthuisberg, Herestraat 49, B - 3000 Leuven.

³⁶ BrightCore : <http://www.brightcore.be/> .

³⁷ Les concurrents d'Illumina sont : BGI (<http://www.genomics.cn/en/index>) Pacific Biosciences (<http://www.pacb.com/>), Oxford Nanopore (<https://nanoporetech.com/>), Complete Genomics (<http://www.completegenomics.com/>), Roswell Biotechnologies (<https://www.roswellbiotech.com/>).

³⁸ <http://www.genomics.cn/en/index> .

Par l'intermédiaire du Professeur H.G. Brunner de la Radboud University de Nijmegen³⁹, BGI pourrait proposer un tarif de l'ordre de 300 euros HTVA pour un séquençage de l'ensemble du génome et la production des fichiers FASTQ.

Pour offrir de telles conditions tarifaires, le BGI utilise ses propres machines « BGISEQ-500 30x » qui sont dérivées de la technologie développée par Complete Genomics⁴⁰.

D'après les informations collectées auprès de plusieurs sources, la qualité des résultats obtenus par BGI serait correcte.

Le contrat liant l'Université de Nijmegen et le BGI prévoit que celui-ci s'engage à ne conserver aucune informations séquencées (et à détruire les éventuelles informations en sa possession à très courte échéance) après leur transmission effective et leur réception par la F101G.

14. **Illumina vs BGI.** La confrontation des technologies Illumina vs BGI n'a semble-t-il pas encore été menée sur des bases objectives.

Les résultats de l'unique exercice de comparaison identifiée au stade actuel ont été publiés le 1^{er} avril 2017⁴¹. Le fait que cet exercice ait été mené exclusivement par des chercheurs chinois dont certains sont des employés par BGI (comme l'indique la déclaration de conflit d'intérêts qui clôture l'article) oblige à examiner ses résultats avec prudence.

Cette comparaison rapporte que les performances du BGISEQ sont très légèrement inférieures à celles du HiSeq d'Illumina⁴² :

Table 4: Performances of variation calling of dataset*

Variant Type	Metrics	BGISEQ-500 PE50	BGISEQ-500 PE100	HiSeq2500 PE150
SNPs	True positive	3 006 132	3 071 579	3 084 449
	False positive	15 203	6907	4318
	False negative	186 825	121 379	108 508
	Precision	99.50%	99.78%	99.86%
	Sensitivity	94.15%	96.20%	96.60%
	FPR	0.00060%	0.00020%	0.00017%
	FNR	5.85%	3.80%	3.40%
indels	True positive	261 867	326 810	355 728
	False positive	16 931	22 246	7981
	False negative	107 311	42 391	13 751
	Precision	93.93%	93.63%	97.81%
	Sensitivity	70.93%	88.52%	96.28%
	FPR	0.00067%	0.00069%	0.00032%
	FNR	29.7%	11.48%	3.72%

*Above, the first four metrics are calculated using rtg-tools software. True positive (TP) is the number of SNPs that are found in the high-confidence reference dataset, false positive (FP) is the number of SNPs that are not found in reference dataset, and false negative (FN) is the number of SNPs that are found in high-confidence reference dataset but are not found in reference dataset. Precision is TP/(TP+FP)*100. Sensitivity is TP/(TP+FN)*100. FPR is FP/(all high-confident region length-TP-FN)*100, where high-confident region length equals 252 9164 928 bp, which comes from GIAB released high-confidence variants datasets [19]. FNR is FN/(FN+TP)*100.

Reste à examiner si cette légère différence de performance pourrait augmenter le risque de manquer certaines mutations, ou de se concentrer sur de faux positifs.

³⁹ <http://www.ru.nl/english/people/brunner-h/>.

⁴⁰ <https://www.bgi.com/us/sequencing-services/dna-sequencing/whole-genome-sequencing/>

⁴¹ GAO S. et al., « A reference human genome dataset of the BGISEQ-500 sequencer », *GigaScience*, Volume 6, Issue 5, 1 May 2017, Pages 1–9, <https://doi.org/10.1093/gigascience/gix024>.

⁴² GAO S. et al., *Op. Cit.*, page 7.

15. **Observation.** Le prix proposé par BGI est particulièrement attractif. La qualité offerte par Illumina est une garantie de la pertinence et de l'interopérabilité⁴³ des résultats obtenus. La progression du marché des séquenceurs doit être surveillée pour identifier d'éventuelles alternatives⁴⁴.

ii) Traitement et stockage des données génomiques

16. **Option 1.** Une fois les génomes séquencés, la société Bluebee interviendrait⁴⁵ de la façon suivante :

- 1- Elle rapatrierait et stockerait durant un an de manière sécurisée les FASTQ pour un montant de 35 euros HTVA par unité. Au terme de la première année, un montant de 10 euros HTVA par an par unité sera ensuite demandé pour le stockage des FASTQ ;
- 2- À partir des fichiers FASTQ, elle générerait ensuite des fichiers BAM et VCF⁴⁶ qu'elle stockerait de manière active durant un an pour un montant de 175 euros HTVA par unité. Au terme de la première année, un montant de 0,60 euros HTVA par an par unité sera ensuite demandé pour le stockage actif des fichiers BAM et VCF ;
- 3- Elle se chargerait de permettre un accès sécurisé⁴⁷ aux données BAM et VCF stockées à un partenaire de notre choix⁴⁸.

17. **Option 2.** L'Université de Nijmegen propose de se charger du rapatriement des FASTQ et de la génération des BAM et VCF sans supplément de coût. Cette option doit être étudiée.

Il reste néanmoins :

- 1) que cette option peut potentiellement menacer l'intégrité des données dont le volume au moins doublé devrait être communiqué (les fichiers BAM étant plus volumineux que les FASTQ et les VCF) ;
- 2) que cette option placerait la F101G dans une situation de dépendance par rapport à un seul partenaire pour l'accès aux données séquencées ce qui pourrait être un problème

⁴³ Qui permet de s'assurer de pouvoir s'accoler avec des projets génomiques de plus grande envergure utilisant la technologie Illumina tel que le Projet 100.000 Genomes UK.

⁴⁴ On retiendra notamment les étonnantes promesses du nouvel entrant *Roswell Biotechnologies* qui annonce un séquençage WGS 30x pour \$ 100 en 1 heure : <https://www.roswellbiotech.com/>

⁴⁵ **Bluebee** - Laan van Zuid Hoorn 57, 2289 DC Rijswijk, The Netherlands ; Tel : +31 (0)64 160 3158. Website : www.bluebee.com. Contact : Pierre Bourbon - Sales Director Benelux & Nordics. Email : pierre.bourbon@bluebee.com; Tel : +31 (0)88 214 0200.

⁴⁶ Pour « *Variant Call Format* ». On retrouve sur le site de la « *Global Alliance for Genomics and Health* » (GA4GH) la définition suivante de ce type de fichier : « *VCF is a text file format (most likely stored in a compressed manner). It contains meta-information lines, a header line, and then data lines each containing information about a position in the genome. The format also has the ability to contain genotype information on samples for each position* ». La description complète de ce standard en bioinformatique internationalement utilisé est disponible à l'adresse : <https://samtools.github.io/hts-specs/VCFv4.2.pdf> et à l'Annexe 9.

⁴⁷ Voir en Annexe 6, le *white paper* de la société Bluebee expliquant les mesures mises en place pour assurer de bout en bout la sécurité des données qu'elle conserve.

⁴⁸ Elle renseigne un coût maximum de 0,10 euros par gigabyte pour le téléchargement de fichiers hors de la plateforme et en dehors de son réseau (=Off-net).

dans l'hypothèse où des données séquencées dans le cadre d'autres projets pourraient être rapatriées et ;

3) que cette option pourrait créer d'éventuelles légères difficultés d'interopérabilité.

iii) Croisement des données

18. **Medisapiens.** Le partenaire pour le croisement des données pourrait être la société finlandaise Medisapiens⁴⁹ recommandée par la société Bluebee.

Cette société a développé une plateforme permettant la consultation croisée des données génomiques et phénotypiques. Cette plateforme ne devrait pas nécessiter de coût d'adaptation pour accueillir l'outil et pourrait être utilisée telle quelle d'après ses concepteurs.

Medisapiens pourrait se charger de l'intégration des données phénotypiques pour un montant allant de 5 à maximum 30 euros HTVA par patient (quel que soit la langue dans laquelle ces données ont été recueillies).

Une fois les données phénotypiques intégrées, celles-ci pourraient ensuite être croisées avec les données génomiques sur la plateforme à accès sécurisé⁵⁰ développée par Medisapiens.

Un nombre illimité de personnes autorisées pourrait obtenir un accès sécurisé aux données anonymisées de la plateforme selon des modalités à définir par la Fondation dans le cadre du projet.

Une fois mise en place par Medisapiens, la plateforme pourra accueillir jusqu'à 1000 génomes (ce qui est bien supérieur aux 101 génomes de la cohorte initiale).

Au stade actuel, Medisapiens renseigne un coût de licence d'utilisation de la plateforme qui permet de croiser les données génomiques et phénotypiques récoltées de 39.000 euros HTVA pour la première année et ensuite : soit de 19.000 euros HTVA par an tant que la cohorte ne dépasse pas 101 patients, soit de 28.000 euros HTVA par an lorsque la cohorte dépasse 101 patients.

⁴⁹ **Medisapiens Ltd** - Mikonkatu 17 C, 00100 Helsinki, Finland ; Tel : +358 45 847 8878. Website : <https://www.medisapiens.com/>, Email : contact@medisapiens.com via Pierre Bourbon (Email : pierre.bourbon@bluebee.com ; Tel : +31882140200).

⁵⁰ Voir en Annexe 7, le document descriptif des mesures de sécurité de la société Medisapiens.

2.3 ÉBAUCHE DE BUDGET

19. **Budget.** Les informations tarifaires collectées auprès des partenaires potentiels identifiés à ce stade permettent d'élaborer une première ébauche de budget en retenant à titre conservateur à ce stade les prestations proposées au prix le plus élevé (Option 1 pour le séquençage et le traitement)⁵¹.

Au regard de ces informations, il apparaît donc que le budget idéal pour la mise à disposition des chercheurs d'une plateforme croisée génomique/phénotypique d'une cohorte de 101 patients durant dix ans serait de l'ordre de 880.000 euros :

101 Genomes Marfans - Ebauche de budget					TVA	121%	
	Prix	unité	cohorte initiale	Total			
Base de données génomiques					€	232.565,63	27%
1 Assurance responsabilité sans faute ETHIAS							
<i>en cours de négociation</i>							
2 Collecte et conservation d'ADN	€ 181,50	1	101	€ 18.331,50			
3 MACROGEN séquençage du génome entier (WGS) -> FastQ	€ 1.452,00	1	101	€ 146.652,00			
4 BLUEBEE Génération des BAM et VCF à partir des FastQ et stockage 1 an	€ 211,75	1	101	€ 21.386,75			
5 BLUEBEE Stockage actif des BAM et VCF durant 9 années supplémentaires	€ 34,85	9	101	€ 31.676,83			
6 BLUEBEE Stockage des FastQ durant 1 an	€ 34,85	1	101	€ 3.519,65			
7 BLUEBEE Stockage des FastQ durant 9 années supplémentaires	€ 12,10	9	101	€ 10.998,90			
Base de données phénotypiques et plateforme croisée					€	395.966,30	45%
1 MEDISAPIENS Plateforme existante pas de coût					€	-	
2 MEDISAPIENS intégration des données phénotypiques pour 101 patients	€ 36,30	1	101	€ 3.666,30			
3 MEDISAPIENS Mise en place et licence d'utilisation 1ère année	€ 47.190,00	1	1	€ 47.190,00			
4 MEDISAPIENS Licence d'utilisation annuelle jusqu'à 101 génomes*	€ 22.990,00	9	1	€ 206.910,00			
5 CYTOMINE Développement de l'algorithme	€ 20.000,00	1	1	€ 20.000,00			
6 CYTOMINE accompagnement	€ 7.800,00	9	1	€ 70.200,00			
7 CYTOMINE Serveurs	€ 4.800,00	10	1	€ 48.000,00			
*Accès illimité mais contenance de la plateforme limitée à 1000 génomes							
Comité scientifique					€	72.600,00	8%
Forfait annuel pour la composition et la gestion annuelle de la cohorte					€	7.260,00	
Administration					€	175.346,37	20%
1 Administration première année					€	57.016,62	
2 Administration annuelle années suivantes					€	8.468,00	
3 Frais annuels de la FRB première année					€	18.453,88	
4 Frais annuels de la FRB années suivantes					€	2.629,31	
					€	876.478,30	100%

Il apparaît ainsi que pour une cohorte de départ de 101 pour une durée de 10 ans :

(1) que le coût de mise en place de la base de données **génomiques** est de l'ordre de 235.000 euros (ce qui représente 27% du budget total) ;

(2) que le coût de mise en place de la base de données **phénotypiques** et de licence pour l'utilisation de la plateforme fournie par Medisapiens durant la même période est de l'ordre de 395.000 euros (ce qui représente 45% du budget total).

(3) que le coût de composition et de gestion de la cohorte par le **comité scientifique** devrait être de l'ordre de 72.600 euros (ce qui représente 8% du budget total).

(4) que les **coûts administratifs** seraient de l'ordre de 175.000 euros (ce qui représente 20% du budget total).

⁵¹ Voir l'ébauche de budget en Annexe 2.

Pour couvrir ce budget durant 10 ans, le montant à rassembler pour la constitution effective de la plateforme durant la première année serait de 350.000 euros et la somme à réunir durant chacune des 9 années suivantes serait de 60.000 euros :

Première année	€ 348.276,70	1	€ 348.276,70
9 années suivantes	€ 58.689,07	9	€ 528.201,59
			€ 876.478,30

À titre conservateur⁵², nous retenons un budget alternatif de 500.000 euros durant la première année et de 75.000 euros durant chacune des 9 années suivantes. Soit un budget total de 1.175.000 euros sur 10 ans :

Première année	€ 500.000,00	1	€ 500.000,00
9 années suivantes	€ 75.000,00	9	€ 675.000,00
			€ 1.175.000,00

On peut noter que ce budget idéal pourra être adapté en fonction des sommes récoltées. Par exemple, l'option de collecte médicale peut par exemple être envisagée à un stade ultérieur et l'option de séquençage BGI permet une économie globale de l'ordre de 150.000 euros.

⁵² On peut noter que ces budgets sont réalisés sans tenir compte d'éventuelles exonération TVA ni des éventuelles possibilités de la récupérer.

2.4 DE 101 À 1000 GÉNOMES

20. **Coût incrémental par génome additionnel.** La plateforme Medisapiens permet d'accueillir jusqu'à 1000 génomes avec une modification des coûts annuels de licence passant à 28.000 euros HTVA au-delà de 101 génomes (coûts fixes). Dans ce contexte, il semble justifié de calculer un coût incrémental par génome ajouté à la cohorte initiale.

Sous réserve d'un examen plus approfondi et de vérifications additionnelles, au stade actuel, ce coût serait de l'ordre de 2.550 euros TVAC en termes de coûts variables (sans contribution aux frais de licence, de gestion et d'administration).

Il est possible de retenir un coût incrémental en seuls coûts variables de l'ordre de 705 euros TVAC pour l'intégration sur la plateforme d'un génome déjà disponible au format FASTQ.

a) *Extension de la cohorte d'origine*

21. **Deux approches.** La détermination de ces niveaux de coûts permet d'envisager deux approches complémentaires d'élargissement de la cohorte d'origine :

- 1) Partenariats avec d'autres projets ;
- 2) Appel à de nouveaux participants déjà diagnostiqués génétiquement.

Ces deux approches sont examinées successivement aux paragraphes suivants.

22. **Partenariats avec d'autres projets.** La première approche d'élargissement de la cohorte s'inscrit dans le cadre de la seconde stratégie d'identification d'éventuel(s) gène(s) modificateur(s) décrite ci-avant⁵³ et passe par la mise en place d'échanges avec d'autres projets collectant des informations génomiques à large échelle tels que par exemple : GnomAD/Exac⁵⁴, Decode Genetics⁵⁵, « *The 100.000 genomes project* »⁵⁶, « *Genomics and health* »⁵⁷, SequOIA⁵⁸ parmi d'autres.

L'idée étant de vérifier si parmi les larges populations séquencées qui composent ces différents projets ne se trouveraient pas des individus affectés par des mutations délétères de FBN1 déjà identifiées préalablement comme confirmant un diagnostic de syndrome de Marfan⁵⁹.

⁵³ Voir *supra* paragraphe 7.

⁵⁴ USA : <http://gnomad.broadinstitute.org/>.

⁵⁵ Islande : <https://www.decode.com/>.

⁵⁶ GB : <https://www.genomicsengland.co.uk/the-100000-genomes-project/>.

⁵⁷ Projet mondial : <http://genomicsandhealth.org/>.

⁵⁸ France : <http://www.aphp.fr/contenu/selection-du-projet-sequoia-porte-par-lassistance-publique-hopitaux-de-paris-linstitut-curie>.

⁵⁹ Les bases de données génétiques publiques relatives au syndrome de Marfan (et tout spécialement la base de données UMD FBN1 (<http://www.umd.be/FBN1/>)) ou généralistes (comme « *The Human Gene Mutation Database* » - HGMD (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>)) et la mise en commun des bases de données génétiques privées des différents centres d'expertise qui étudient le syndrome de Marfan, pourraient se révéler particulièrement utiles pour mener à bien cette comparaison.

L'identification de telles mutations dans ces bases de données pourrait permettre, si l'identification des patients ou le retour d'information vers les patients est permise⁶⁰ :

- Soit de requalifier comme bénigne une mutation préalablement identifiée délétère (et permettre ainsi de tenter d'identifier une autre mutation comme étant véritablement délétère chez ce patient) ;
- Soit d'identifier un patient Marfan (et éventuellement le cas échéant prévenir un participant à l'un de ces projets qui l'ignorerait qu'il est touché par le syndrome et l'avertir des précautions qu'il devrait envisager) ;
- Soit d'identifier un individu qui devrait être Marfan mais qui ne présenterait pas de symptômes et qui serait éventuellement naturellement protégé de ses atteintes par l'action de gènes modificateurs⁶¹.

Dans cette dernière hypothèse, l'objectif serait de tenter d'obtenir un accès au fichier FASTQ⁶² de ce patient dont le génome a donc par définition déjà été séquencé pour pouvoir l'ajouter à la cohorte à moindre coût (dans l'hypothèse idéale où il serait possible de recontacter l'individu en question pour lui proposer de participer à l'étude et où celui-ci accepterait).

23. **Appel à de nouveaux participants déjà diagnostiqués génétiquement.** La deuxième approche d'élargissement de la cohorte consiste à étendre, si nécessaire (c'est-à-dire si la cohorte originale n'aurait pas permis d'identifier de gènes modificateurs/protecteurs), la cohorte au-delà de 101 personnes en identifiant d'autres éventuels participants préalablement diagnostiqués génétiquement qui présenteraient des caractéristiques qui permettraient potentiellement d'identifier chez eux l'action de gènes protecteurs.

⁶⁰ Ou possible. On retiendra que la version en vigueur de l'article 11 de la loi belge du 19 décembre 2008 relative à l'obtention et à l'utilisation de matériel corporel humain destiné à des applications médicales humaines ou à des fins de recherche scientifique (MB du 30 décembre 2008, page 68.774) prévoit que :

« Au cas où, lors d'une opération effectuée sur le matériel corporel humain ou lors de l'usage du matériel corporel humain, des analyses génèrent des informations ayant des conséquences significatives pour l'état de santé du donneur, celui-ci a droit à ces informations. (...) »

Les médecins qui prennent connaissance des informations visées lors d'une opération ou de l'usage, les gestionnaires du matériel corporel humain, ainsi que le médecin en chef de l'hôpital dans lequel le prélèvement a eu lieu, sont, chacun dans le cadre de leurs fonctions et compétences, responsables de l'application des alinéas 1^{er} et 2 ».

Et qu'en droit futur, il est déjà établi que cette disposition de la loi belge sera conservée et étendue aux analyses menées à partir de « sang et [de] dérivés du sang d'origine humaine ».

Cette disposition légale belge implique donc non seulement : (1) que la personne qui a consenti à ce que son sang soit analysé a le droit d'être informé des conséquences significatives pour sa santé qu'auraient révélées les analyses mais aussi ; (2) que la responsabilité de tous les médecins impliqués dans le processus est engagée au cas où cette information ne lui aurait pas été transmise.

⁶¹ C'est cette démarche qui menée pour le seul syndrome de Marfan s'apparenterait *mutatis mutandis* à la démarche adoptée par les promoteurs du projet « *The Resilience project* » (<http://resilienceproject.com/>) déjà évoqué (voir note de bas de page 19 *supra*).

⁶² Bluebee préconise de rapatrier les données au format FASTQ pour assurer la cohérence des données VCF et garantir que l'ensemble des données présentes sur la plateforme auront été converties à ce format de manière harmonisée.

b) Réutilisation et/ou extension de la plateforme

24. **Réutilisation et/ou extension.** Comme expliqué ci-avant, une fois mise en place pour 101 génomes, la plateforme développée par Medisapiens peut contenir jusqu'à 1000 génomes.

Dans ce contexte, il convient de tenir compte de la possibilité de réutiliser ou d'étendre l'utilisation de la plateforme pour la mettre à la disposition d'autres projets touchant d'autres maladies rares, tels que par exemple les syndromes de Loeys-Dietz, Beals voire Elher-Danlos qui affectent eux aussi les tissus conjonctifs.

Le modèle de cohorte de 101 Génomes pourra donc être reproduit pour d'autres maladies rares qui pourront bénéficier de la plateforme bioinformatique et des partenariats mis en place.

2.5 PARTENAIRES FINANCIERS POUR LE FINANCEMENT DE LA PLATEFORME

a) *Partenaires et sources de financement*

25. **Deux partenaires.** A ce stade, deux partenaires principaux ont été identifiés pour le financement de la mise en place de la plateforme. Il s'agit de la Fondation Roi Baudouin (ci-après « FRB ») et de la banque privée Delen.

26. **Trois sources de financement.** A ce stade, trois sources de financement ont été identifiées pour la mise en place de la plateforme.

Le financement de la plateforme passera principalement par la récolte de **dons** et par l'organisation d'évènements destinés à lever des fonds.

La F101G explorera également activement les possibilités d'accès aux **subsidés** pour financer la mise en place de la plateforme⁶³.

Une source complémentaire de financement pourrait être trouvée ponctuellement en réclamant une **redevance d'accès** sécurisé à la plateforme aux entreprises tout en garantissant un accès sans redevance aux structures académiques et non-lucratives⁶⁴.

27. **Déductibilité fiscale des dons.** La récolte de dons étant à l'heure actuelle la voie de financement principale de la plateforme. La loi belge offre aux donateurs la possibilité d'obtenir une réduction d'impôts de 45% du montant des dons qu'ils effectuent lorsque certaines conditions sont rencontrées⁶⁵. Il apparaît dès lors essentiel de pouvoir offrir aux donateurs la possibilité de déduire fiscalement leurs dons.

Cette possibilité n'est cependant offerte par le Législateur belge qu'aux organisations belges spécifiquement désignées dans la loi ou, aux organisations ayant préalablement obtenu un agrément

⁶³ En examinant, par exemple, les opportunités offertes par:

- le *Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé* (KCE): <http://kce.fgov.be/fr/content/funding-opportunities-2017>,
- le *European Research Area Network on Cardiovascular Diseases* (ERA-CVD) : <http://www.era-cvd.eu/> et
- le *European Joint Programme on Rare Disease* (EJP-RD) <https://www.era-learn.eu/public-to-public-partnerships/european-joint-programme-cofund-ejp-cofund>.

En sollicitant éventuellement pour ce faire l'aide ponctuelle de Madame Monique Marrec-Fairley de BioWin : Monique.Marrec-Fairley@biowin.org +32(0)485/46.46.27 <http://www.biowin.org/biowin/fr/5573-lequipe.html>.

⁶⁴ Cette démarche serait comparable à celle adoptée par *Genecards* (www.genecards.org) : *Other companies allow access to their databases for a fee, such as GeneCards (organised and run primarily by the Weizmann Institute of Science and LifeMap Sciences) which is freely available for academic, non-profit use but requires a commercial licence for any other organisation wishing to access the data. This system therefore allows research to progress without hindrance whilst also making a profit from commercial enterprises wishing to use their data* » Genomic Data 101, Edition 2017, An introduction to Genomic data, page 9.

⁶⁵ https://finances.belgium.be/fr/particuliers/avantages_fiscaux/dons.

spécifique⁶⁶. Au stade actuel, la F101G n'a pas obtenu cet agrément et les dons qu'elle recevrait ne seraient donc pas fiscalement déductibles.

Au terme d'une série de rencontres, initiées par la banque Delen, avec des représentantes de la Fondation Roi Baudouin⁶⁷, il est apparu que la Fondation Roi Baudouin serait un partenaire idéal qui aurait l'avantage, parmi d'autres, d'offrir la possibilité aux donateurs de bénéficier d'une déductibilité fiscale à hauteur de 45 % du montant de leurs dons de plus de 40 euros.

28. **Précisions à propos de la déductibilité des dons.** A propos de la déductibilité fiscale des dons, il reste à préciser :

Premièrement : que le montant de la réduction d'impôts est **plafonné**.

- Ainsi, pour **une personne physique**, la réduction d'impôt correspond ainsi à 45 % du montant versé, repris sur l'attestation mais cette réduction ne peut dépasser :
 1. Soit 10 % de l'ensemble des revenus nets ;
 2. Soit 376.350 euros (exercice d'imposition 2017 - revenus 2016).
- Et **pour une société**, le montant de réduction d'impôts ne peut excéder :
 1. Soit 5 % des revenus imposables ;
 2. Soit un montant de 500.000 euros.

Deuxièmement : que le montant total de la réduction d'impôt qui dépasse le plafond, et est donc en quelque sorte « surabondant », **ne peut pas être échelonné** / réparti sur plusieurs exercices fiscaux. La réduction d'impôt qui n'est pas absorbée en une année est perdue. Afin d'éviter de perdre le bénéfice de la réduction d'impôts hors seuil deux approches sont suggérées :

- soit en faisant profiter **une autre personne** de la déduction fiscale surabondante en procédant préalablement à une donation du montant concerné avec à charge pour elle de procéder à la donation subséquente à la donation initialement prévue au bénéfice de la Fondation. Cette personne intermédiaire sera donc destinataire de l'attestation fiscale *ad hoc*.
- soit en octroyant un **prêt** du montant total qu'il est envisagé de céder à la Fondation auquel le prêteur renoncerait annuellement d'un montant correspondant au montant maximum annuel selon les seuils en vigueur.

Troisièmement : que la réduction d'impôts est imputée sur les revenus taxables globalement (selon le barème progressif par tranches). Il s'agit essentiellement des **revenus professionnels et immobiliers** (mais pas le précompte immobilier), ainsi que les revenus mobiliers (si leur taxation selon le barème progressif abouti à un taux moindre que celui du précompte mobilier – i.e. en principe 30 %).

⁶⁶ https://finances.belgium.be/fr/particuliers/avantages_fiscaux/dons ainsi qu'à certaines organisations internationales.

⁶⁷ Mesdames Brigitte Duvieusart (Philanthropy Advisor, duvieuart.b@kbs-frb.be) et Annemie T'Seyen (secrétariat scientifique, Fonds pour la Recherche Médicale Scientifique, tseyen.a@kbs-frb.be).

b) Fondation Roi Baudouin

29. **Fondation Roi Baudouin.** La FRB est une fondation d'utilité publique créée en 1976, à l'occasion des 25 ans de règne du roi Baudouin.

La FRB s'est donné pour mission :

« [D]e contribuer à une société meilleure. La Fondation est, en Belgique et en Europe, un acteur de changement et d'innovation au service de l'intérêt général et de la cohésion sociale. Elle cherche à maximiser son impact en renforçant les capacités des organisations et des personnes. Elle encourage une philanthropie efficace des particuliers et des entreprises. Ses valeurs principales sont l'intégrité et la transparence, le pluralisme et l'indépendance, le respect de la diversité et la promotion de la solidarité. Ses domaines d'action actuels sont la pauvreté et la justice sociale, la philanthropie, la santé, l'engagement sociétal, le développement des talents, la démocratie, l'intégration européenne, le patrimoine et la coopération au développement »⁶⁸.

La FRB est présidée depuis 2015 par Sa Majesté la Reine Mathilde de Belgique.

D'après les chiffres que communique la FRB, il apparaît qu'elle a géré en 2016 plus de 747 millions d'actifs et que, durant cette même année 2016, la FRB et les Fonds qu'elle gère ont attribué 41,9 millions d'euros de soutien à 1.911 organisations et 300 individus pour le financement de projets dans les domaines d'action qu'elle couvre⁶⁹.

La mise en place d'un partenariat avec la FRB dans le cadre du P101GM présente les indéniables avantages de bénéficier de l'expérience de la FRB et d'offrir une visibilité et une légitimité réelle au projet.

Ce partenariat pourrait aussi permettre l'éventuel développement de synergies spécifiques avec d'autres projets dont les Fonds sont également abrités par la Fondation Roi Baudouin.

30. **Convention avec la Fondation Roi Baudouin.** Une convention entre la Fondation Roi Baudouin et les représentants de la F101G a été établie pour l'ouverture commune d'un « Fonds 101 Génomes ». Cette convention, accompagné des « Règles générales de fonctionnement pour les Fonds gérés par la Fondation Roi Baudouin », figure à l'Annexe 4.

La convention prévoit que ce « Fonds 101 Génomes »⁷⁰ sera hébergé par la Fondation Roi Baudouin et sa gestion patrimoniale sera confiée à la banque Delen⁷¹. L'ensemble des sommes collectées pour le financement du P101GM sera donc versé sur le compte bancaire du « Fonds 101 Génomes ». Les sommes récoltées seront libérées à partir du compte du « Fonds 101 Génomes » pour financer les activités de la F101G et en priorité la mise en place de sa plateforme génomique/phénotypique créée dans le cadre du P101GM.

Trois articles de cette convention signée avec la FRB sont rapidement évoqués ci-après.

⁶⁸ <https://www.kbs-frb.be/fr/About-us/What-we-do/Mission-vision-values>.

⁶⁹ <http://en.calameo.com/read/00177429575c0c52f76e2?authid=jQaRtXnxhXtw>.

⁷⁰ Annexe 4 : Convention, Article 1 - Dénomination.

⁷¹ Annexe 4 : Convention, Article 4 - Dotation. Les fonds qui ne sont pas immédiatement utilisés seront placés dans des fonds de type défensif, à capital garanti et offrant un niveau de liquidité élevé de sorte que les sommes investies soient toujours très rapidement disponibles.

31. **Synergies.** L'article 2 de la convention prévoit que le « Fonds 101 Génomes » aura pour objet :

« [D]e soutenir la recherche et l'application de thérapies pour les personnes atteintes de maladies rares et particulièrement d'anomalies des tissus conjonctifs et spécifiquement d'œuvrer dans un premier temps à la découverte, à l'adoption et à la mise en œuvre de thérapies innovantes qui bénéficieront aux enfants et aux adultes atteints du syndrome de Marfan. Le Fonds soutiendra en priorité les projets développés à l'initiative de la Fondation 101 Génomes. En vue de rechercher l'impact le plus efficace, le Fonds pourra joindre à son action celles d'autres fonds créés au sein de la Fondation qui partagent le même objectif relatif aux maladies rares »⁷².

La référence à la possibilité de joindre l'action du « Fonds 101 Génomes » à celles d'autres fonds créés au sein de la Fondation Roi Baudouin est particulièrement intéressante car l'un des domaines d'action actuels privilégiés de la FRB est celui de la santé.

La Fondation Roi Baudouin rassemble à l'heure actuelle 68 fonds qui soutiennent la recherche médicale scientifique⁷³.

On retrouve parmi ces fonds de nombreux fonds dédiés à la recherche portant sur des maladies rares spécifiques⁷⁴ et surtout le « Fonds Maladies rares et médicaments orphelins » spécialement dédié aux maladies rares en général qui « réunit divers partenaires impliqués dans les soins de santé dans le but de stimuler les connaissances relatives aux maladies rares, ainsi que le développement et la disponibilité de médicaments orphelins »⁷⁵.

Le projet pilote de la F101G pourrait être susceptible d'intéresser certains responsables de ces différents fonds et certaines synergies pourraient être envisagées⁷⁶.

On notera encore la présence de Madame le Professeur Anne De Paepe (Rectrice de l'Université de Gand, généticienne, spécialiste des maladies du tissu conjonctif) au sein du Conseil d'Avis de la Fondation Roi Baudouin.

⁷² Annexe 4 : Convention, Article 2 - Objet.

⁷³ [Site Internet de la Fondation Roi Baudouin](#).

⁷⁴ Tels que par exemple : le [Fonds Cremers-Opdebeeck](#) (Soutien à la recherche médicale contre la dystrophie musculaire de Duchenne-Becker); le [Fonds Eye Hope](#) (Soutien à la recherche sur les problèmes ophtalmologiques chez les personnes atteintes du syndrome de Wolfram); le [Fonds Marie-José Martin](#) (Soutien à la chirurgie cardiaque via le Fonds Live de Bruxelles-Animation, l'association Smiles au CHU Saint-Pierre à Bruxelles et la recherche sur les maladies orphelines); le [Fonds Walter Pyleman](#) (Soutien financier triennal à la recherche scientifique sur la maladie de Steinert et les maladies rares apparentées du système neuromusculaire ou locomoteur. Recherche sur les causes, les symptômes cliniques ou le traitement de la maladie) et le [Fonds Candle in the Dark](#) (Soutien à la recherche sur les mutations génétiques qui provoquent une amaurose congénitale de Leber, une maladie génétique rare).

⁷⁵ <http://www.bonnescauses.be/fund/fund?id=J5811350>. Où figure une description plus longue du Fonds.

⁷⁶ Madame Annemie T'Seyen, du secrétariat scientifique de la Fondation Roi Baudouin, a évoqué la possibilité d'organiser une table ronde avec les responsables de ces différents Fonds au cours de laquelle la F101G et le modèle du P101GM pourraient être présentés. Cette table ronde pourrait éventuellement permettre de d'autres projets de voir le jour en s'accrochant à la plateforme.

32. **Administration.** A propos du fonctionnement du « Fonds 101 Génomes », les articles 6 et 7 de la convention avec la F101G renvoient pour l'essentiel aux « *Règles générales de fonctionnement pour les Fonds gérés par la Fondation Roi Baudouin* »⁷⁷.

On retiendra principalement de la lecture croisée de ces deux documents :

- 1- que la FRB s'engage à apporter au « Fonds 101 Génomes » toute son expérience et son expertise et à assurer la gestion quotidienne du Fonds⁷⁸ ;
- 2- que la FRB se charge d'encaisser les versements, de remettre un reçu aux donateurs et de leur adresser une attestation relative à l'exonération fiscale des dons⁷⁹ ;
- 3- que la comptabilité du « Fonds 101 Génomes » est tenue par le service comptable de la FRB. Un rapport financier relatif à la gestion du Fonds est communiqué chaque année au Comité de gestion du Fonds⁸⁰ ;
- 4- que la FRB se charge de la gestion administrative du « Fonds 101 Génomes » et met à la disposition de celui-ci des secrétaires qui en assureront la coordination générale et la gestion journalière⁸¹. Le secrétaire désigné pour le Fonds :
 - « étudie et propose les développements stratégiques opportuns pour l'objectif choisi ;
 - convoque le Comité de gestion ;
 - rédige pour chaque réunion un procès-verbal reprenant les décisions prises par le Comité ;
 - exécute les décisions sous réserve que celles-ci soient conformes aux statuts de la Fondation [Roi Baudouin] et aux ressources disponibles ;
 - coordonne la communication auprès du public et de la presse »⁸².

Le partenariat avec la Fondation Roi Baudouin évite à la F101G de nombreuses démarches administratives, assure la tenue d'une comptabilité rigoureuse et permet de focaliser son action sur le cœur du P101GM.

33. **Frais.** L'article 10 de la convention prévoit à propos des frais de secrétariat et de gestion financière du « Fonds 101 Génomes » qu'afin « *de couvrir ses frais de secrétariat ainsi que les frais de promotion générale du Fonds [101 Génomes], la Fondation [Roi Baudouin] est autorisée à opérer un prélèvement annuel de 5 % des dons effectués en cours d'année* »⁸³.

Le pourcentage de frais retenu par la Fondation Roi Baudouin a été pris en compte dans l'élaboration du budget. On insiste ici sur le fait que ce pourcentage ne porte que sur les dons effectués en cours

⁷⁷ Annexe 4 : Convention, Articles 6 et 7 – Rôle et Fonctionnement.

⁷⁸ Annexe 4 : Convention, Article 6 – Rôle de la Fondation à l'égard du Fonds.

⁷⁹ Annexe 4 : *Règles générales de fonctionnement* (...), p.20.

⁸⁰ Annexe 4 : *Règles générales de fonctionnement* (...), p.17.

⁸¹ Annexe 4 : *Règles générales de fonctionnement* (...), p.13.

⁸² Annexe 4 : *Règles générales de fonctionnement* (...), p.13.

⁸³ Annexe 4 : Convention, Article 10 – Frais de secrétariat et de gestion financière du Fonds.

d'année et pas sur l'ensemble des sommes capitalisées depuis l'ouverture du « Fonds 101 Génomes ».

34. **Bonnescauses.be.** Depuis la signature de la Convention, le « Fonds 101 Génomes » est repris parmi les Fonds de la Fondation Roi Baudouin.

Le Fonds est repris sur le site de la Fondation Roi Baudouin (<https://www.kbs-frb.be>) et sur <http://www.bonnescauses.be/>, ce qui donnera une visibilité supplémentaire au projet « 101 Génomes Marfans » et permettra de contribuer au financement de celui-ci en quelques clics.

35. **Donorinfo.be.** Sur recommandation d'un partenaire, la F101G utilisera également en aval la plateforme donorinfo.be⁸⁴ pour contribuer au financement par le « Fonds 101 Génomes » du P101GM.

⁸⁴ <http://donorinfo.be/fr> : « La fondation d'utilité publique Donorinfo a été créée en 2005 par Erik van Baren avec pour missions de : * promouvoir la transparence financière d'organisations philanthropiques belges habilitées à récolter des dons privés (organisations bénéficiaires) * encourager la générosité des bailleurs de fonds (donateurs privés, entreprises, services publics) informés sur base de données objectives et contrôlées. Toutes les organisations philanthropiques répertoriées par Donorinfo ont pour vocation d'aider des personnes dans le besoin et/ou d'accompagner la transition écologique et sociale. Donorinfo est un centre d'expertise indépendant financé sur fonds propres. La plateforme donorinfo.be est un outil de recherche destiné aux donateurs qui s'informent et qui cherchent des organisations philanthropiques qui offrent une garantie de contrôle et de transparence. Grâce à donorinfo.be, nous renforçons les liens entre des donateurs vigilants et plus de 240 asbl, ong et fondations transparentes qui agissent durablement pour le développement d'une société plus juste, plus humaine et plus solidaire ».

2.6 CONSENTEMENT

a) *Protection des données personnelles*

36. **Données personnelles.** Pour répondre à la législation belge en vigueur depuis 1992 sur la protection des données personnelles et l'entrée en vigueur du « *Règlement Général sur la Protection des Données* » (ci-après RGPD) le 25 mai 2018, les participants au projet seront invités à signer un consentement.

L'ébauche de ce document qui sera soumis à un comité d'éthique se trouve à l'Annexe 3.

37. **RGPD.** Le projet de consentement qui figure à l'Annexe 3 est en cours de révision pour assurer sa conformité par rapport au RGPD qui est en vigueur depuis le 25 mai 2018.

38. **Responsable de traitement.** Un responsable de traitement sera désigné.

39. **Délégué à la protection des données.** Un « *délégué à la protection des données* » ou « *DPO – Data Protection Officer* » sera désigné. Celui-ci devra consacrer au minimum 20% de son temps de travail au sein de la F101G à la protection des données s'il est désigné en interne.

40. **Commission vie privée.** Avant d'être effectivement lancé, le P101GM fera l'objet d'une déclaration à la nouvelle mouture de l'ancienne Commission vie privée⁸⁵.

b) *Etude clinique interventionnelle non-médicamenteuse*

41. **Etude clinique.** Le projet de consentement à l'Annexe 3 est aménagé afin de répondre aux exigences de la loi belge du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine dans l'hypothèse où le P101GM pourrait être qualifié d'étude clinique interventionnelle non-médicamenteuse.

Parmi les obligations qui découlent de cette loi figurent, notamment, l'obligation de souscrire à une assurance sans faute (dont le coût devra être, le cas échéant, ajouté à l'ébauche de budget) et de soumettre pour avis à un comité d'éthique le protocole scientifique défini pour mettre en place l'outil.

⁸⁵ <https://www.privacycommission.be/fr/node/7109>.

2.7 COMITÉ ÉTHIQUE ET COMITÉ SCIENTIFIQUE

42. **Comité éthique.** La F101G prévoit de soumettre l'ensemble de son action au contrôle éthique d'un comité éthique déjà existant pour encadrer son action dans le cadre du P101GM.
43. **Comité scientifique.** Un comité scientifique spécifique encadrera l'action de la F101G dans le cadre du P101GM.

Ce comité sera immédiatement sollicité pour la mise en place d'un protocole pour :

- 1) identifier les principales données phénotypiques à retenir ;
- 2) paramétrer la plateforme de données croisées génomiques/phénotypiques ;
- 3) déterminer avec les partenaires académiques les critères qui permettront d'identifier les 101 meilleurs candidats au séquençage dont le génome serait séquencé en priorité.

Un « *Règlement d'ordre intérieur* » spécifique prévoit les modalités de fonctionnement les plus souples possibles pour cet organe : réunions en vidéo conférence, échanges d'accord par emails, Présidence alternée, rapport annuel, rémunération, etc.

44. **Composition idéale du comité scientifique.** Il était envisagé que, dans un monde idéal, le comité scientifique du projet soit composé notamment par :
 - Le Professeur Anne De Paepe⁸⁶, recteur de l'Université de Gand et spécialiste du syndrome de Marfan ;
 - Le Professeur Julie De Backer⁸⁷ (Julie.DeBacker@UGent.be), chair du HTAD WG du VASCERN, [Center for Medical Genetics Ghent](#), [Ghent University Hospital](#), Ghent, Belgium ;
 - Le Professeur Bart Loeys⁸⁸ (bart.loeys@uantwerpen.be), membre du HTAD WG du VASCERN, [Center of Medical Genetics](#), [University Hospital of Antwerp](#), University of Antwerp, Belgium ;
 - Le Professeur Thierry Sluysmans (thierry.sluysmans@uclouvain.be), responsable des consultations enfants Marfans à l'UCL, Université Catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique ;
 - Le Docteur Guillaume Smits⁸⁹ (guillaume.smits@huderf.be), généticien de l'HUDERF, l'Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola, Bruxelles, Belgique. Spécialiste en bio-informatique⁹⁰.

⁸⁶ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=De+paepe+A>.

⁸⁷ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=De+Backer+J>.

⁸⁸ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Loeys+B>.

⁸⁹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Smits+G>.

⁹⁰ <http://ibsquare.be/>.

Et que le Comité scientifique compte parmi ses membres un représentant européen du groupe de travail « HTAD WG » au sein du VASCERN qui pourrait être :

- Le Professeur Guillaume Jondeau⁹¹ (guillaume.jondeau@aphp.fr), co-Chair du HTAD WG du VASCERN, Service de cardiologie [AP-HP, Hôpital Bichat-Claude Bernard](#), Paris, France.

En dehors de la Belgique mais toujours au sein de l'Union européenne, il aurait été intéressant d'associer :

- Le Professeur Catherine Boileau⁹² (catherine.boileau@aphp.fr), chef de service du département de génétique, [AP-HP, Hôpital Bichat-Claude Bernard](#), Paris, France.

En dehors de la Belgique et de l'Union européenne, l'on pourrait associer d'autres experts si le P101GM devait prendre une ampleur globale. On pense notamment aux personnes suivantes :

- Le Professeur Hal Dietz⁹³, spécialiste américain du syndrome de Marfan internationalement reconnu ;
- Le Professeur Daniel MacArthur⁹⁴, créateur des bases données ExAC et GnomAD.

45. Réactions des scientifiques. Les réactions des scientifiques auxquels le P101GM a été soumis ont été particulièrement positives. Les Professeurs De Backer, Jondeau, Boileau, Smits et Loeys se sont montrés très intéressés de rejoindre le comité scientifique.

Les Professeurs De Backer et Boileau ont immédiatement formulé des observations positives qui ont permis au projet d'évoluer⁹⁵.

Le Professeur Loeys et le Docteur Verstraeten nous ont accueillis dans leur centre de génétique à Anvers pour discuter des aspects : scientifiques, budgétaire et géographique du projet. C'est notamment au cours de cette discussion que les options de partenariats avec le BGI et l'Université de Nijmegen ont été évoquées.

La banque Delen nous a demandé d'inviter les principaux chercheurs belges impliqués dans notre projet à une soirée philanthropique organisée le jeudi 23 novembre avec la Fondation Roi Baudouin (FRB) en présence d'un membre de la famille royale de Belgique. Les Professeurs Anne De Paepe, Julie De Backer, Bart Loeys et les Docteurs Aline Verstraeten et Guillaume Smits ont répondu présent à notre invitation.

⁹¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jondeau+G>.

⁹² <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Boileau+C> .

⁹³ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dietz+H>.

⁹⁴ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Macarthur+D>.

⁹⁵ Voir Annexe 11 : Correspondances avec les Professeurs Jondeau, De Backer et Boileau.



De gauche à droite : Madame Ludivine Verboogen, Madame le Professeur Anne De Paepe, Monsieur le Docteur Michel Verboogen, Monsieur Romain Alderweireldt, Monsieur René Havaux, Madame Cécile Jacquet, Monsieur le Professeur Bart Loeys, Madame le Docteur Aline Verstraeten, Madame le Professeur Julie De Backer et Monsieur le Docteur Guillaume Smits

La F101G a été mise sur le devant de la scène lors de cette soirée et Madame le Professeur Anne De Paepe a eu l'occasion de s'entretenir longuement avec le Prince Lorenz de Belgique du syndrome de Marfan et des maladies apparentées. Madame le Professeur Anne De Paepe nous a confirmé sa volonté de s'impliquer personnellement dans la F101G et dans le P101GM en nous expliquant que c'est ce qu'il faut mettre en place pour faire avancer la recherche. Pour officialiser son implication, il est prévu de nous retrouver à la FRB avec Madame le Professeur Anne De Paepe avant la fin de l'année pour la mise en place du comité de gestion (dont il est question à l'article 5 de la Convention du 17 novembre).

Le même soir les Professeurs Julie De Backer, Bart Loeys, Aline Verstraeten et Guillaume Smits ont commencé à discuter de la dimension scientifique du P101GM et des différentes questions à aborder. Ils ont convenu de se retrouver le vendredi 19 janvier 2018 de 9 à 13h pour la véritable première réunion scientifique du P101GM qui aura lieu à Bruxelles dans les locaux que la banque met à notre disposition.

Il est proposé d'examiner dès cette réunion les principales questions relatives :

- aux critères de collecte des données phénotypiques⁹⁶ ;
- aux critères de composition de la cohorte dont les génomes seront séquencés en priorité⁹⁷ ;

⁹⁶ La « *Supplemental Table A* » qui accompagne l'article de Franken (FRANKEN R., « *Relationship between fibrillin-1 genotype and severity of cardiovascular involvement in Marfan syndrome* », Heart Online First, published on May 3, 2017 as 10.1136/heartjnl-2016-310631) dans laquelle il est fait référence : à l'âge, au genre, au diamètre de l'aorte, à l'ectopia lentis, aux complications et follow-up des participants pourrait servir de support à la discussion relatives aux données phénotypiques essentielles à collecter.

⁹⁷ Ce qui implique de choisir entre les quatre approches envisagées à ce stade :

- 1) *L'approche « familiale »* qui consiste à retenir prioritairement des familles au sein desquelles l'on retrouve un large spectre de symptômes ;
- 2) *L'approche par « fratrie »* qui consiste à retenir prioritairement des enfants issus de mêmes parents qui présenterait des symptômes différents ;
- 3) *L'approche des « extrêmes »* qui consiste à retenir des patients qui présentent de lourds symptômes et à l'autre bout du spectre des patients qui présentent de légers symptômes ;
- 4) *L'approche par « récurrence »* qui consiste à étudier la variabilité des symptômes parmi des patients affectés par des mutations pathogènes sur FBN1 récurrentes. Concernant cette approche, il apparaît dans UMD-FBN1 (et dans d'autres bases de données), que les mutations c.7754T>C (exon 62) et c.8176C>T

- à la méthode de validation des mutations pathogènes⁹⁸.

Les Professeurs Jondeau et Boileau ont été invité à les rejoindre à cette occasion. Le Professeur Boileau a confirmé qu'elle sera bien présente le 19 janvier à Bruxelles pour représenter les chercheurs français. Le Professeur Bart Loeys a offert de préparer un projet de document qui pourrait servir de base de discussion pour les questions de composition de la cohorte et de détermination des critères phénotypiques à retenir qui seront abordés lors de cette première réunion scientifique.

2.8 ASSOCIATION DE PATIENTS

46. **Association de patients.** Le soutien des associations de patients est essentiel pour la mise en œuvre du projet.

Au stade actuel l' « *Association Belge du Syndrome de Marfan* » (ci-après ABSM : <http://www.marfan.be/>) est apparue réceptive et sa Présidente s'est dite prête à soutenir le projet. Un article paru dans la revue de l'association introduisant le projet a reçu un accueil positif⁹⁹.

Le Président de l'Association française du syndrome de Marfan, Monsieur Patrice Touboulie, est apparu particulièrement enthousiaste par rapport à la F101G et il évalue la meilleure manière d'y collaborer.

Si le P101GM devait se mettre en place comme nous le souhaitons, nous solliciterons le soutien des autres associations de patients nationales notamment par le biais du réseau européen « *Marfan Europe Network* » (<http://www.marfan.eu/>) et de la Fondation américaine « *Marfan Foundation* » (<https://www.marfan.org/>).

(exon 64) sont relativement fréquentes et toucheraient une cinquantaine d'individus issus de familles différentes dans différents pays.

⁹⁸ Ce qui implique, selon notre compréhension actuelle, de réfléchir à tout le moins à la mise en place d'un mécanisme de vérification qui pourrait interroger l'ensemble des bases de données publiques et privées pertinentes d'identification des mutations génétiques pathogènes (voir note de bas de page 59).

⁹⁹ Voir Annexe 8.

3. REMARQUE FINALE

47. **Ecouter la nature.** On se souviendra que le P101GM 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 fibrilline-1* » et sur cette base éventuellement être en mesure d' « *identifier les médicaments capables d'imiter la stratégie couronnée de succès de la nature* »¹⁰⁰.

Dans l'intervalle de l'élaboration de notre projet, le Professeur Hal Dietz a effectué le 6 août 2017 à la *Marfan Foundation* une présentation intitulée : « *Listening to Nature's Cues* »¹⁰¹.

Au cours de cette présentation, le Professeur Dietz a fait état d'une recherche menée auprès de 5 familles Marfans « exceptionnelles » qui bien que présentant une mutation précédemment confirmée comme étant délétère de FBN1 semblaient protégées par l'action d'un gène modificateur (MAP3K4)¹⁰². Des tests menés sur des souriceaux marfans semblent avoir confirmé l'intérêt de cette piste¹⁰³ et ont conduit le Professeur Dietz et son équipe à identifier chez la souris 6 gènes modificateurs potentiels qui pourraient jouer un rôle protecteur¹⁰⁴.

La recherche en est là pour le moment.

Si le P101GM avait déjà abouti à la mise à disposition de la plateforme croisée phénotypique / génomique, le Professeur Dietz et son équipe pourraient immédiatement y avoir accès et vérifier en quelques heures si leurs observations sur la souris sont également observables chez l'homme.

Ce qui ouvrirait véritablement la voie à l'élaboration de médicaments qui pourraient changer la vie des enfants Marfans.

¹⁰⁰ WEISMAN R., « *Meet Your Gene: An Introduction to the Marfan Gene and Current Research* », 10 janvier 2017. Disponible à l'adresse : <http://blog.marfan.org/meet-your-gene-an-introduction-to-the-marfan-gene-and-current-research>.

¹⁰¹ DIETZ H., « *Listening to Nature's Cues* », 6 août 2017. Disponible à l'Annexe 12 et à l'adresse : <http://www.marfan.org/sites/default/files/Research%20Update%202017%20Annual%20Conference.pdf>.

¹⁰² DIETZ H., *op. cit.*, page 13.

¹⁰³ DIETZ H., *op. cit.*, pages 15 et 16 (dont on notera au passage qu'il influe sur p38).

¹⁰⁴ DIETZ H., *op. cit.*, page 23.

LISTE DES ANNEXES

- Annexe 1 : Statuts de la fondation privée : « *Fondation 101 Génomes* » du 10 novembre 2017.
- Annexe 2 : Ebauche de budget.
- Annexe 3 : Projet de document d'information et de consentement à fournir aux participants au « *Projet 101 Génomes Marfans* ».
- Annexe 4 : Convention du 17 novembre 2017 entre la Fondation Roi Baudouin et les représentants de la « *Fondation 101 Génomes* » pour l'ouverture d'un « *Fonds 101 Génomes* » suivi des *Règles générales de fonctionnement pour les Fonds gérés par la Fondation Roi Baudouin*.
- Annexe 5 : RIORDAN J.D., NADEAU J. H., « *From Peas to Disease: Modifier Genes, Network Resilience and the Genetics of Health* » in *The American Journal of Human Genetics*, 101, 177–191, 3 August 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.06.004>.
- Annexe 6 : Bluebee Genomics Platform - Data Security & Compliance – White Paper.
- Annexe 7 : Document descriptif des mesures de sécurité de la société Medisapiens : « *General security measures and implementations* ».
- Annexe 8 : Article paru dans « *Le Cœur & la Main* » la revue de l'ABSM : « *Actualites du syndrome de Marfan : Pistes pour de nouvelles thérapies, Registre marfan et Fonds européens (Inhibition des proteines p38 et nos2, Identification des variants genetiques naturels)* ».
- Annexe 9 : The Variant Call Format (VCF) Version 4.2 Specification, 24 mai 2017.
- Annexe 10 : IRDiRC, *The European Perspective on Data Sharing –omics Data for Personalised Medicine in Rare Disease* , troisième IRDiRC conférence du 8 février 2017, Jussieu, Paris.
- Annexe 11 : Correspondances avec les Professeurs Jondeau, De Backer et Boileau.
- Annexe 12 : DIETZ H., « *Listening to Nature's Cues* », 6 août 2017.
- Annexe 13 : Organigramme de la Fondation 101 Génomes.