

C'est avec un grand plaisir que l'équipe projet de la filière de santé maladies rares FAVA-Multi vous présente son 6^{ème} bulletin recherche.

Dans ce bulletin, nous vous présentons une étude de recherche fondamentale :
L'étude de facteurs génétiques modificateurs dans le syndrome de Marfan.

Bonne lecture !

Le syndrome de Marfan (MFS) est une maladie autosomique dominante, (1/5000 sujets), principalement dû à des mutations dans le gène codant pour la fibrilline 1 (FBN1), situé sur le chromosome 15. L'atteinte est plurisystémique touchant, entre autre, le système cardio-vasculaire (anévrisme de l'aorte thoracique ascendante avec risque de dissection aortique).

FOCUS |

L'étude de facteurs génétiques modificateurs dans le syndrome de Marfan est menée par le centre de Référence du Syndrome de Marfan et Maladies Apparentées avec un financement provenant de l'Agence Nationale de la Recherche (ANR). L'étude est en cours de réalisation au sein de l'Unité INSERM U1148 LVTS : Laboratory for Vascular Translational Science, elle est codirigée par le Pr Catherine Boileau et le Pr Guillaume Jondeau.

L'objectif de l'étude est d'identifier des facteurs génétiques modificateurs de la sévérité de la pathologie chez les patients. En effet, des patients avec une même mutation ne présentent pas la même évolution de la maladie et les facteurs environnementaux ne suffisent pas pour expliquer cette variabilité. Le but est de trouver des marqueurs pronostiques qui permettront de prédire l'évolution de la maladie chez les patients.

La méthodologie : c'est une étude de recherche fondamentale. A partir de l'ADN de 1070 patients, des études génomiques ont été réalisées et des régions du génome ont été identifiées comme candidates de facteurs génétiques modificateurs. Il va falloir donc émettre des hypothèses et réaliser des tests afin de conclure sur leur implication possible dans la variabilité observée chez les patients.

INTERVIEW | Louise BENARROCH

Doctorante en 3^{ème} année, Thèse de Science

LVTS : Laboratory for Vascular Translational Science

INSERM, Hôpital Bichat



Comment est né le projet de cette étude ?

Le projet est né de l'observation des patients, c'est à partir de constat des médecins qu'il existe une forte variabilité de sévérité chez les patients MFS. Une variabilité qu'on n'arrive pas à expliquer uniquement par des facteurs environnementaux. On n'arrive pas à déterminer pourquoi, dans une même famille, il va y avoir deux personnes avec des atteintes totalement différentes. A partir de ce constat, on se dit il n'y a que la génétique qui peut répondre à cette question.

Qui sont les patients concernés ?

L'ADN utilisé dans cette étude est celui des patients MFS porteurs d'une mutation au niveau du gène FBN1. C'est le gène majeur et le premier qui a été identifié pour le syndrome de Marfan. Nous avons à disposition l'ADN d'une cohorte de 1070 patients : s'il y a des choses à trouver, nous le pourrons grâce cette cohorte car c'est la plus importante que l'on ait et il n'y a pas d'équivalent au monde. Par la suite, si on arrive à trouver des facteurs génétiques, on peut regarder si ces mêmes facteurs sont présents chez les patients porteurs d'autres mutations que FBN1.

Quelle est votre démarche pour réaliser le projet ?

En pratique, pour valider les hypothèses que nous avons émises à l'issue de l'étude génomique, nous avons récupéré des biopsies cutanées de patients et nous avons extrait des fibroblastes, sur lesquelles nous réalisons plusieurs tests, notamment de biologie moléculaire. Lorsque nous étudions l'implication d'un gène, nous avons la capacité de manipuler les cellules de façon à atténuer ou à amplifier son expression et voir son effet sur l'activité cellulaire. C'est ainsi que nous pouvons vérifier et valider nos hypothèses.

Avez-vous rencontré des difficultés particulières lors de la réalisation de l'étude ?

Oui, ce sont des difficultés liées à la recherche. L'analyse génomique nous donne uniquement des pistes et c'est à nous de les valider en réalisant des tests fonctionnels. Nous émettons des hypothèses et nous les testons : soit ça fonctionne et notre étude est validée, soit ça ne fonctionne pas et il faut donc repartir de nouveau sur une autre hypothèse.

Durant ma première année de thèse, nous avons émis une hypothèse qui ne s'est pas vérifiée. Je suis ensuite repartie sur d'autres endroits du génome et je suis actuellement en train de faire les tests de validation. Si ces tests valident l'hypothèse émise, nous continuerons sur cette piste et irons ainsi au fond des choses en validant les résultats chez les patients.

Enfin, quelles sont les applications de cette étude ?

L'objectif final de nos recherches est d'identifier des facteurs pronostiques et d'améliorer la prise en charge des patients, donc évoluer vers une prise en charge plus personnalisée. Autrement dit, les patients avec une atteinte peu sévère pourront obtenir une prise en charge différente des patients avec une atteinte plus sévère. Ainsi, au long terme, l'objectif de cette étude est d'adapter la prise en charge et d'avoir une médecine personnalisée pour les patients.

	Titre	Investigateur/ Coordonnateur	Statut/ N° ClinicalTrials ou financement
SYNDROME DE MARFAN & MALADIES APPARENTES	Facteurs modificateurs de l'expression de la fibrilline-1 dans le syndrome de Marfan	Pr Guillaume Jondeau Pr Catherine Boileau	Recherche fondamentale ANR-14-CE15-0012
	Etude de la fonction aortique et de la fonction myocardique en IRM au cours d'un exercice pour des patients atteints du syndrome de Marfan ou formes apparentées	Dr Laurence Bal-Theoleyre	En cours/Recrutement NCT02018835
	Atteinte neuromusculaire dans le syndrome de Marfan pédiatrique.	Dr Mélodie Aubart	Appel à projets Asso MARFANS 2017
	Evaluation et suivi standardisé de l'atteinte de l'appareil locomoteur et de la douleur dans le Syndrome de Marfan et syndromes apparentés.	Pr Sylvie Odent	Appel à projets Asso MARFANS 2017
	MarfanPower : Réhabilitation cardiorespiratoire et musculaire à l'effort des enfants et jeunes adultes présentant un syndrome de Marfan : une étude interventionnelle, prospective, monocentrique.	Dr Thomas Edouard	Appel à projets Asso MARFANS 2017
	Recherche des bases moléculaires des syndromes marfanoides avec déficience intellectuelle	Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE	Financement par le conseil régional de Bourgogne
	Signes ophtalmologiques de la maladie de Marfan : Apport de l'OCT (Optical Coherence Tomography)	Dr Sophie Dupuis-Girod	Appel à projets Asso MARFANS 2017
	DADI : Dissection of Descending Aorta : Imaging	Pr Guillaume Jondeau	Recrutement terminé, suivi en cours / NCT01648881 CRC 2011
MALADIE DE RENDU-OSLER	Recherche des gènes modificateurs de l'atteinte hépatique dans la maladie de Rendu-Osler	Dr Sophie Giraud	Recherche fondamentale PHRC I 2009
	Efficacité du Timolol en administration nasale pour le traitement des épistaxis dans la maladie de RO. Essai randomisé en double aveugle contre placebo : PHRC TEMPO	Dr Sophie Dupuis-Girod	Inclusions terminées en juin 2017 NCT02484716
	Elaboration d'une échelle de qualité de vie dans la maladie de Rendu-Osler	Sylvie Fourdrinoy	En cours Appels à projets AMRO 2017
	Recherche d'une nouvelle Thérapie pour la maladie de Rendu-Osler ciblant la voie de signalisation BMP9/ALK1/ENG : Etude RETRO	Sabine Bailly	Recherche fondamentale Appel à projets AMRO 2017
	Efficacité et tolérance du Tacrolimus en pommade nasale pour le traitement des épistaxis dans la maladie de Rendu-Osler. Etude multicentrique, randomisée en double insu contre placebo : TACRO	Dr Sophie Dupuis-Girod	Inclusions en cours NCT03152019 Appels à projets AMRO 2017
	Efficacité et tolérance du Bévazicumab pour le traitement des hémorragies sévères chez les patients porteurs de la maladie Rendu-Osler. Etude nationale, randomisée, multicentrique de phase III. PHRC N BABH	Dr Sophie Dupuis-Girod	Inclusions en cours NCT 03227263

	Titre	Investigateur/ Coordonnateur	Statut/ N° ClinicalTrials ou financement
MALADIES VASCULAIRES RARES	Souris Col3A1 KI : un modèle d'étude du SED vasculaire	Pr Xavier Jeunemaître	Recherche fondamentale ANR-14-CE15-0012 Appel à projets AFSED 2013
	Atteinte vasculaire périphérique dans le syndrome de Turner : PHRC AVAST	Dr Sébastien Gaertner	En cours/Recrutement NCT02250456
	Etude REPERE : Retentissement Professionnel, Psychologique, et de l'ERrance diagnostique dans le Syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire	Dr Juliette Albuison	En cours Appel à projets AFSED 2015
	Intérêt de l'ajout d'un sartan dans le SED vasculaire : PHRC ARCADE	Pr Xavier Jeunemaître	En cours/Recrutement NCT02597361
	Cohorte nationale sur le SED vasculaire : RADICO SEDVasc	Pr Xavier Jeunemaître	En cours RaDiCo

APPELS A PROJETS | ECHEANCES

04 Avril

[AFSED, Projet de recherche sur le thème des Syndromes d'Ehlers-Danlos](#) : l'AAP s'intéresse à tous les types de SED, tout type de recherche est envisagé.

05 Avril

[Fondation Recherche Médicale, Espoirs de la recherche](#) : aides individuelles (Master 2 ou Thèse). Le programme est ouvert à tous les domaines de la recherche en biologie et en santé.

12 Avril

[Fondation Maladies Rares, Sciences humaines et sociales & maladies rares](#) : en collaboration avec la CNSA, cet AAP vise à mieux comprendre les conséquences individuelles, familiales et sociales spécifiquement liées à la rareté de la maladie.

02 Mai

[Fondation de France, Vie sociale et citoyenneté des personnes handicapées](#) : la Fondation entend soutenir les projets inclusifs, co-construits avec les personnes handicapées, quel que soit le domaine de vie.

14 Juin

[Fondation Recherche Médicale, Espoirs de la recherche](#) : aides individuelles pour un stage postdoctoral ou pour un retour en France après un stage postdoctoral à l'étranger.

Retrouvez plus d'informations sur les appels à projets nationaux [ici](#) et européens sur le site de VASCERN [ici](#)