

# **Programme RaDiCo-COLPAC**

C. Corpechot

Journée FILFOIE  
Jeudi 5 novembre 2015

# RaDiCo, qu'est-ce que c'est?

- **Rare Disease Cohorts:**
  - Plateforme logistique dédiée à la mise en place de cohortes de maladies rares
  - Ministère de la recherche (ANR – INSERM)
  - Investissements d'Avenir
  - 1<sup>er</sup> appel à projets: 2014
  - Jury international, 60 projets, 16 lauréats



### **RaDiCo-RSDI**

**International social network and data collection on the natural history of rare monogenic forms of intellectual disabilities**

Réseau Social international pour le recueil d'informations sur l'histoire naturelle de formes monogéniques rares de déficience intellectuelle (DI)

### **RaDiCo-RETICO**

**Inherited retinal dystrophies cohort**

Cohorte nationale sur les dystrophies héréditaires de la rétine

### **RaDiCo-COBBALT**

**Cohort for Bardet-Biedl syndrome and ALsTröm syndrome**

Cohorte nationale sur les syndromes de Bardet-Biedl et ALsTröm

### **RaDiCo-RESPI**

**Idiopathic Interstitial Pneumonia national cohort study: Genetic and environmental determinants, from infancy to elderly**

Cohorte nationale sur les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) de l'enfant et de l'adulte : caractérisation phénotypique et génotypique

### **RaDiCo-PCD**

**Primary Ciliary Dyskinesia (PCD) national cohort: Identification of severity criteria from deep phenotyping and phenotype-genotype correlation study**

Cohorte nationale sur les Dyskinésie Ciliaire Primitive : annotation phénotypique approfondie des niveaux de sévérité des patients et corrélations phénotype/génotype pour une amélioration de la prise en charge

### **RaDiCo-COLPAC**

**National Cohort on Low Phospholipid-Associated Cholelithiasis (LPAC) syndrome for new knowledge on the epidemiology, clinical and genetic heterogeneity of the disease**

Cohorte nationale sur l'épidémiologie, l'hétérogénéité clinique et génétique du syndrome « Low Phospholipid-Associated Cholelithiasis (LPAC) »

### **RaDiCo-MARFAN**

**National cohort on Marfan syndrome and related diseases**

Cohorte nationale sur le syndrome de Marfan et les maladies apparentées

### **RaDiCo-Nat-SEDv REVASC**

**ARterial Evolutivity In the course of VAScular Ehlers-Danlos national cohort study**

Cohorte nationale sur le syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire

### **RaDiCo-PP**

**National cohort on periodic paralysis for clinical, genetic and medico-economic studies**

Cohorte nationale pour l'étude clinique, génétique et socio-économique des paralysies périodiques

### **RaDiCo-FARD**

**National cohort for the evaluation and monitoring of individual overall, physical, mental, social and economic disability in the course of rare skin diseases**

Cohorte nationale pour l'évaluation du fr deau individuel au cours des maladies dermatologiques rares

### **RaDiCo-ACOSStill**

**Adult and Childhood Onset Still disease Cohort**

Cohorte nationale sur la maladie de Still à début adulte et pédiatrique

### **RaDiCo-EURBIO Alport**

**Alport Syndrome: European cohort and database for the search of biomarkers able to predict the progression of the renal disease.**

Syndrome d'Alport : Cohorte et base de donnée européenne pour la recherche de biomarqueurs pronostiques

### **RaDiCo-MPS**

**Mucopolysaccharidosis patients in France in the era of specific therapeutics**

Les patients atteints de mucopolysaccharidoses en France à l'ère des traitements spécifiques

### **RaDiCo-ECYSCO**

**European Cystinosis Cohort**

Cohorte européenne sur la cystinose

### **RaDiCo-AC-ŒIL**

**National cohort for improving ocular and extra-ocular outcome prediction in patients with congenital defects of the eye**

Cohorte nationale pour améliorer le pronostic oculaire et extra-oculaire associé aux anomalies congénitales de l'œil

### **RaDiCo-IDMet**

**National and European cohort on Imprinting Disorders and Metabolism Future**

Cohorte nationale et européenne sur les pathologies d'empreinte et leurs conséquences métaboliques

## **RaDiCo-COLPAC**

**National Cohort on Low Phospholipid-Associated Cholelithiasis (LPAC) syndrome for new knowledge on the epidemiology, clinical and genetic heterogeneity of the disease**

**Cohorte nationale sur l'épidémiologie, l'hétérogénéité clinique et génétique du syndrome « Low Phospholipid-Associated Cholelithiasis (LPAC) »**

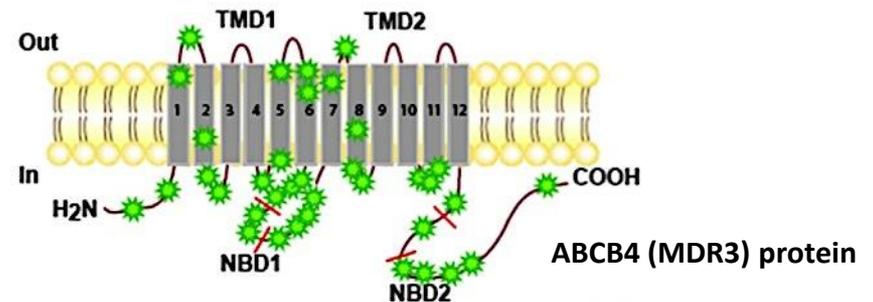
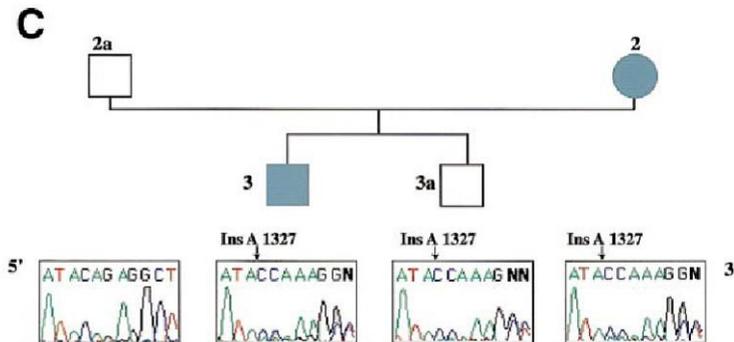
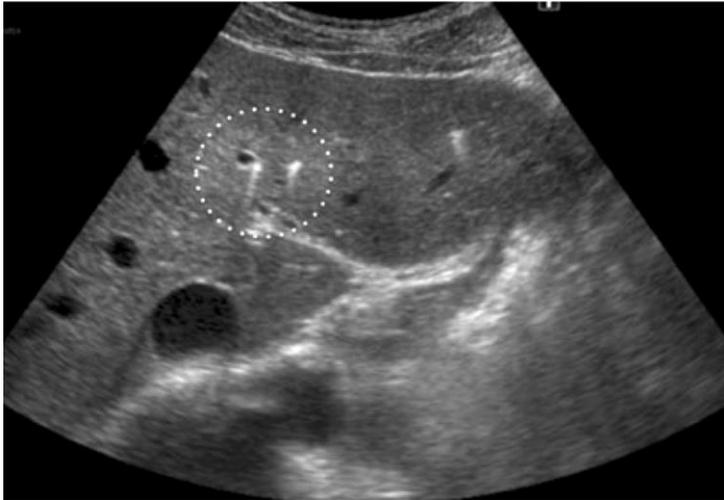
# En pratique, que fait RaDiCo?

- **Activités prises en charge par RaDiCo:**
  - Aide méthodologique et réglementation clinique
  - Mise en place et gestion de l'étude
  - Monitoring et Data management
  - Exploitation et valorisation des résultats
  - Recrutement personnels de recherche (TEC, ARC)
  - Recherche de partenariats et de financements
  - Cohortes européennes (programme H2020)
- **RaDiCo ne prend pas en charge les coûts de fonctionnement de COLPAC**

# CO<sub>horte</sub>LPAC – Background (1)

- **Low Phospholipid-Associated Cholelithiasis:**
  - Forme rare de lithiase biliaire de cholestérol
  - Microlithiase intra-hépatique, symptomatique et récidivante du sujet jeune
  - Défaut de sécrétion biliaire en phospholipides
  - Mutations germinales du gène *ABCB4* (MDR3)
- **Prévalence non connue**
- **Spectre clinique encore très imprécis**
- **Hétérogénéité génétique manifeste**

# CO<sub>hor</sub>LPAC – Background (2)



# CO<sub>horte</sub> LPAC – Background (3)

- **Critères diagnostiques usuels:**

Douleur biliaire (souvent cytolyse, parfois pancréatite)

- Age de début < 40 ans (90%)

- Récidive après cholécystectomie (70%)

- Signes échographiques de micro (parfois macro)-lithiase intra-hépatique (80% si sensibilisé)

- **Critères associés:**

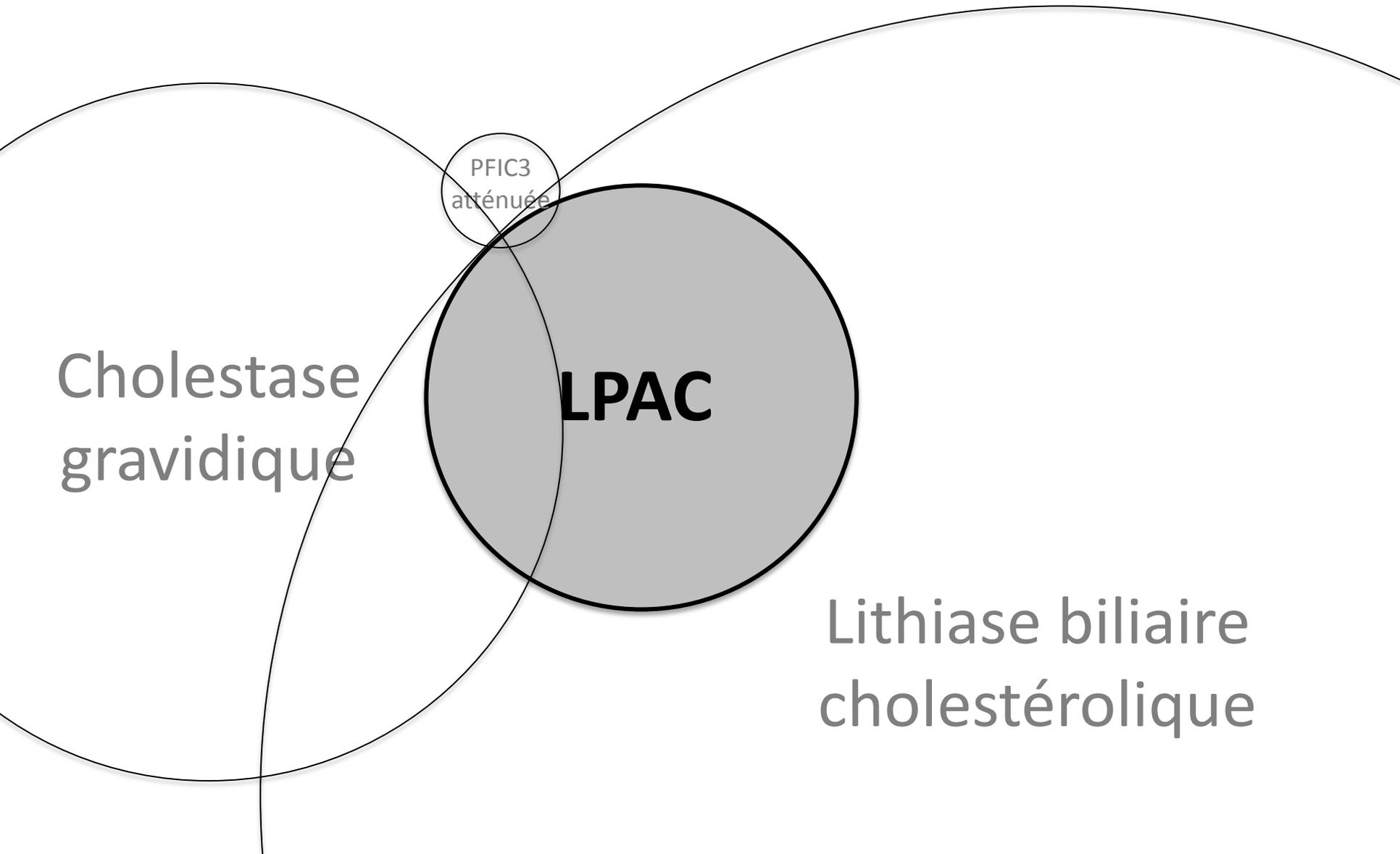
- Antécédent familial de lithiase du sujet jeune (40%)

- Antécédent de cholestase gravidique ou induite par les estroprogestatifs (50%)

# CO<sub>horte</sub>LPAC – Background (4)

- **Epidémiologie:**
  - Prévalence inconnue
  - 25% des cas de lithiase symptomatique < 30 ans?
  - Plus fréquent (2/3) et précoce chez la femme
- **Associations:**
  - Lithiase vésiculaire: 90%
  - Antécédent familial au 1er degré: 40%
  - Cholestase gravidique: 50%
  - Anomalies chroniques des tests hépatiques: ?
  - Fibrose hépatique, ductopénie : exceptionnel

# CO<sub>horte</sub> LPAC – Background (5)



Cholestase  
gravidique

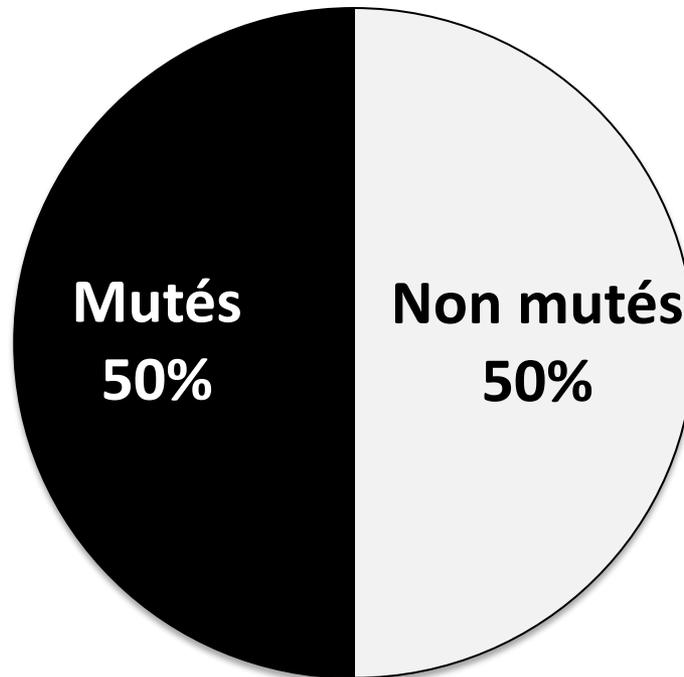
**LPAC**

Lithiase biliaire  
cholestérolique

PFIC3  
atténuée

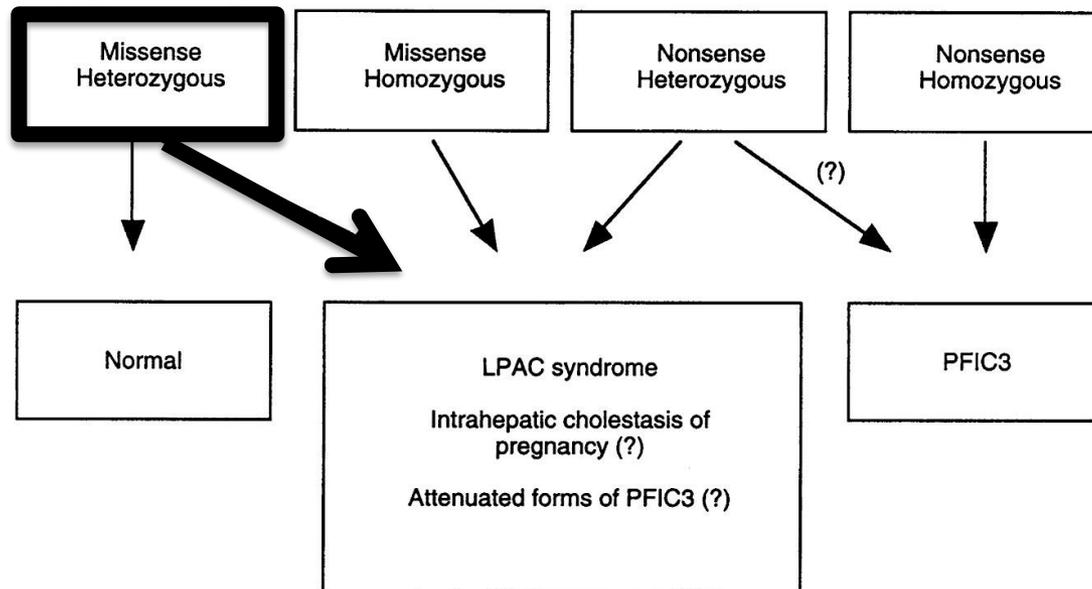
# CO<sub>horte</sub> LPAC – Background (6)

Répartition des patients LPAC selon le statut muté  
ou non muté *ABCB4*



# CO<sub>horde</sub>LPAC – Background (7)

- **Patients mutés ABCB4:**
  - Le plus souvent variant faux-sens hétérozygote (80%)
  - Pénétrance incomplète et expressivité tardive
  - Début plus précoce si mutation tronquante



# CO<sub>horté</sub>LPAC – Background (8)

- **Patients non mutés ABCB4:**
  - Phénotype clinique identique
  - Déficit en phospholipides?
  - Autres gènes candidats?
    - ABCG5/G8 (transporteur des stérols)
    - ABCB11 (transporteur des acides biliaires)
    - UGT1A1 (bilirubine glucuronyl-transférase)

# CO<sub>horde</sub>LPAC – Background (9)

- **Traitement:**
  - Acide ursodésoxycholique (AUDC)
  - Interventions endoscopiques et/ou chirurgicales
- **Pronostic:**
  - **Forme micro-lithiasique:**
    - Bon pronostic sous AUDC
    - Persistance de douleurs: variable
  - **Forme macro-lithiasique:**
    - Pronostic lié aux angiocholites
    - Cirrhose biliaire
    - Cholangiocarcinome

# CO<sub>horte</sub>LPAC – Objectifs

- 1. Mieux caractériser le syndrome LPAC**  
sur le plan clinique, pronostique et  
épidémiologique = caractérisation de  
l'hétérogénéité clinique du syndrome
- 2. Constituer une large banque d'ADN  
génomique** afin d'identifier d'autres gènes de  
susceptibilité ou des gènes modulateurs =  
caractérisation de l'hétérogénéité génétique  
du syndrome

# **CO<sub>horte</sub>LPAC – Type d'étude**

- **Etude de cohorte prospective multicentrique avec constitution d'une collection biologique**
- Promoteur: INSERM
- Principaux acteurs impliqués:
  - Réseau des CRMR/CCMR (FILFOIE)
  - Réseau des HGE hospitaliers (ANGH)
  - CRB des hôpitaux Universitaires Est Parisiens
  - RaDiCo

# CO<sub>horte</sub> LPAC – Critères d'inclusion

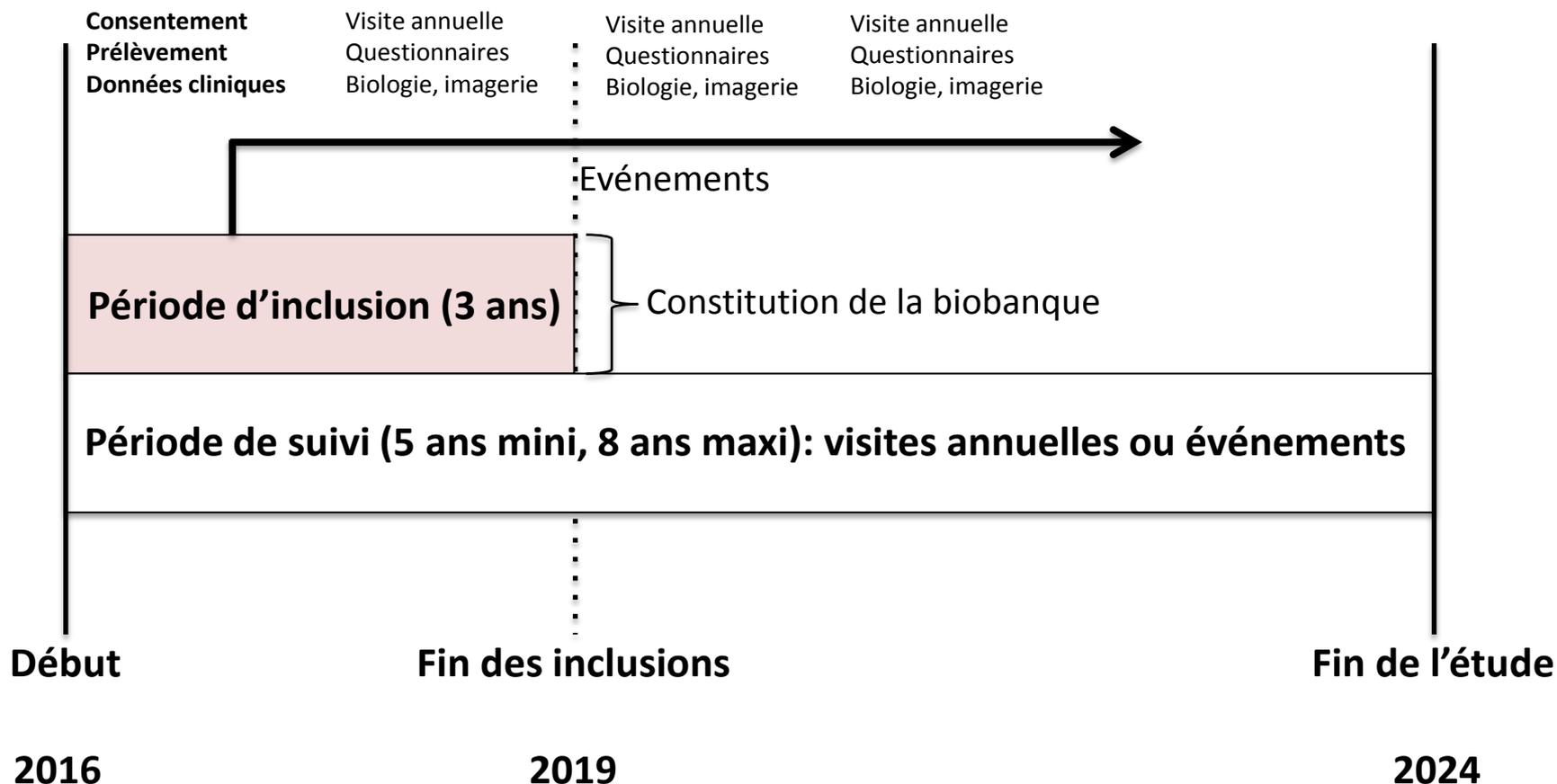
- **Patients prévalents ou incidents répondant à au moins 1 des 2 critères suivants:**
  - Syndrome LPAC selon les critères diagnostiques cliniques usuels (avec ou sans documentation génétique préalable) ou élargis
  - Mutation connue de ABCB4 quel qu'en soit l'expression clinique (LPAC, ICP, cholestase, sujets apparentés asymptomatiques)

# CO<sub>horte</sub> LPAC – Critères de jugement

- **Caractéristiques cliniques:**
  - Au diagnostic
  - A l'inclusion
  - En fin d'étude
- **Taux d'incidence des événements:**
  - Douleurs (évaluation standardisée)
  - Angiocholite/pancréatite/ICP/autres morbidités/mortalité
  - Actes thérapeutiques: CPRE, SE, Chirurgie

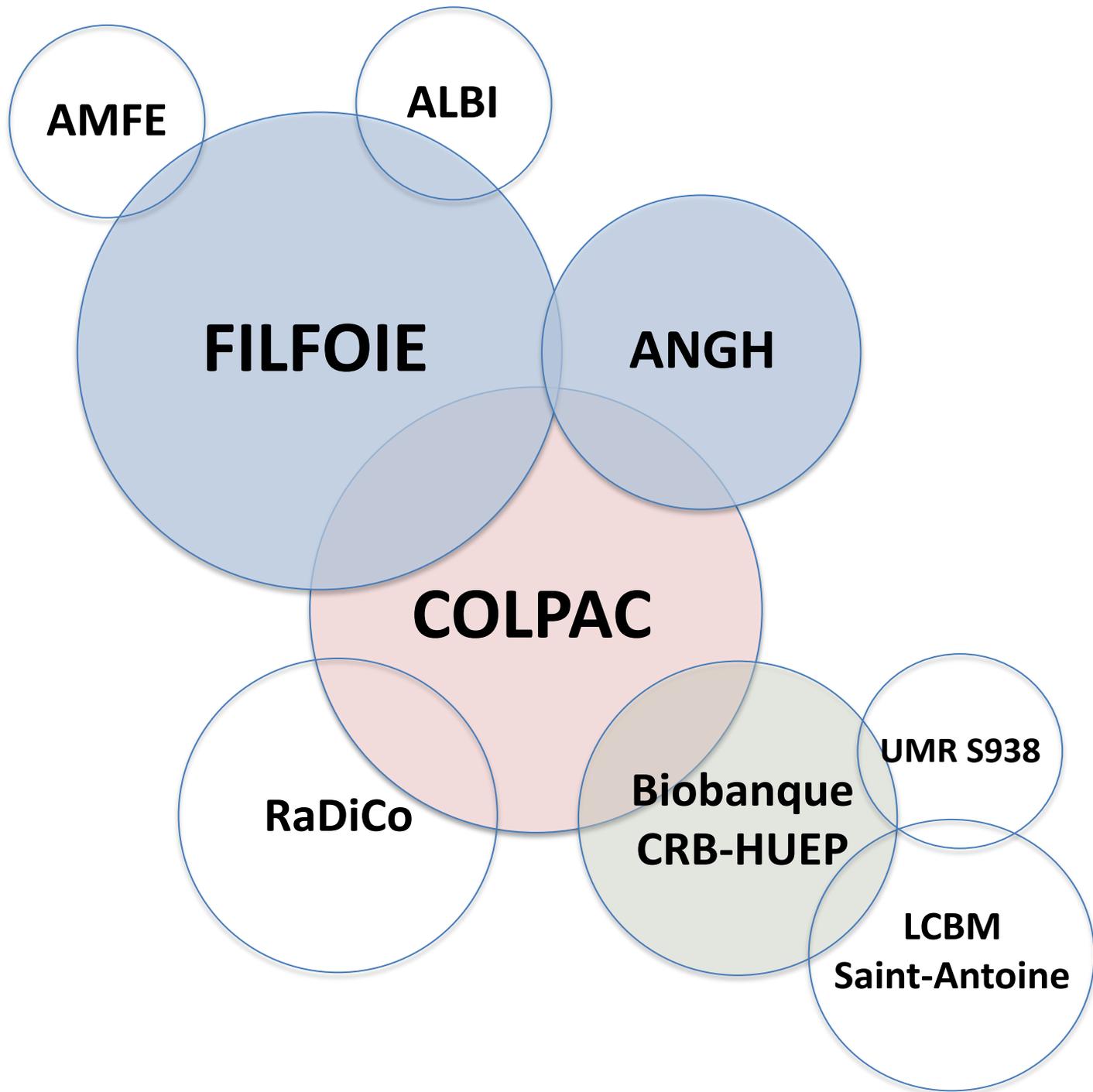


# CO<sub>hortes</sub> LPAC – Plan de l'étude



# CO<sub>horte</sub> LPAC – Consortium

- **Ensemble des partenaires impliqués dans la mise en place de la cohorte:**
  - Gouvernance (comités: pilotage, scientifique...)
  - Centres participants (FILFOIE, ANGH)
  - Centre de ressources biologiques, LCBM, UMRS938
  - Plateforme RaDiCo
  - Associations de malades (ALBI, AMFE)
  - Promoteur (INSERM)
  - *Autres partenaires: institutionnels, industriels ?*
  - *Réseau européen, international ?*



**AMFE**

**ALBI**

**FILFOIE**

**ANGH**

**COLPAC**

**RaDiCo**

**Biobanque  
CRB-HUEP**

**UMR S938**

**LCBM  
Saint-Antoine**

# **CO<sub>horte</sub> LPAC – Gouvernance**

- **Comité de pilotage**
  - **FILFOIE:**
    - CRMR: 2 membres
    - CCMR: 1 membre
  - **ANGH:** 1 membre
  - **RaDiCo:** 1 membre
- **Comité scientifique**
- **Comité plénier**
- **Comité consultatif**

# **CO<sub>horte</sub> LPAC – Effectifs estimés**

- **Patients prévalents: 400 patients**
  - Demandes de génotypage pour LPAC (LCBM, Saint-Antoine): 600 patients
  - CRMR: 300 patients référencés, file active d'environ 200 patients et apparentés
  - CCMR: 3-4 patients /centre, 100 patients
  - ANGH: 100 patients
  - Pédiatrie: ?
- **Patients incidents sur 3 ans: 150 patients**

# CO<sub>horte</sub>LPAC – Financements

- **Activités RaDiCo: financées**
  - Chef de projet
  - Développement eCRF
  - Mise en place et surveillance de l'étude
  - Data management, monitoring
- **PNM recherche clinique (mutualisé): FILFOIE?**
- **Transport prélèvements et CRB: à financer**
- **CIC et URC locaux (data collection): à financer**

# CO<sub>horté</sub>LPAC – Etude génétique

- **Exploitation de la biobanque**
- **Etude ancillaire pour le moment non financée**
- **Approche gènes candidats:**
  - ABCB4, ABCB11, ABCG5/G8, ABCC2, ATP8B1, UGT1A1, FXR, TGR5, SLC4A2, ABCB1
  - NGS (Illumina MiSeq)
  - LCBM de Saint-Antoine (Dr V. Barbu)
- **Approche pan-génomique:**
  - Séquençage haut-débit de l'exome (HiSeq)
  - Service de génétique Trousseau (Pr S. Amselem)