



Monsieur le Professeur,

J'ai le plaisir de vous faire parvenir ci-joint un exemplaire du dernier numéro de la revue fédérale dans lequel figure un article sur l'étude VaCaRMe (p.17) que vous avez présentée lors de notre congrès de Nantes.

Bien cordialement.

Bernard BIRONNEAU

Responsable de la Rédaction

DSB

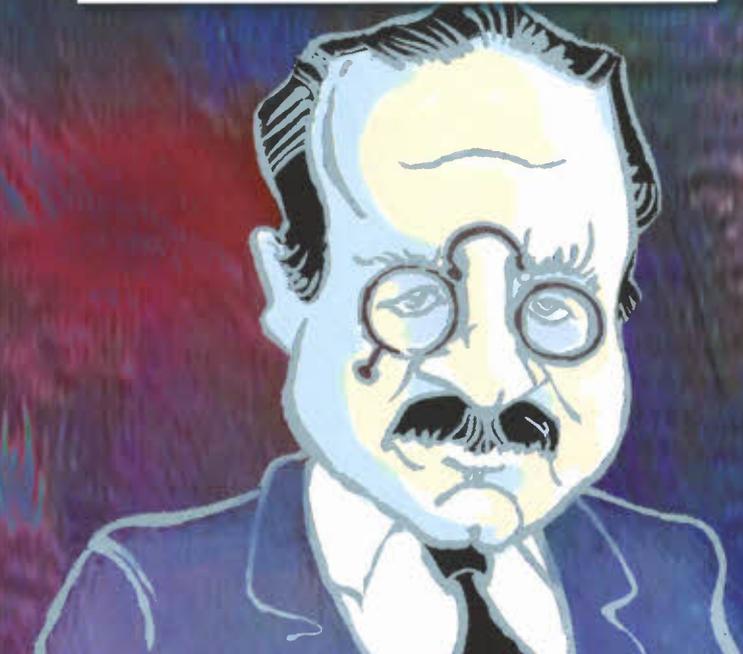
LE DONNEUR DE SANG BÉNÉVOLE

Le sang, c'est la vie!

Fédération Française
pour le Don de Sang Bénévole

Trimestrielle
DÉCEMBRE 2016

N°88



1947 - 2017



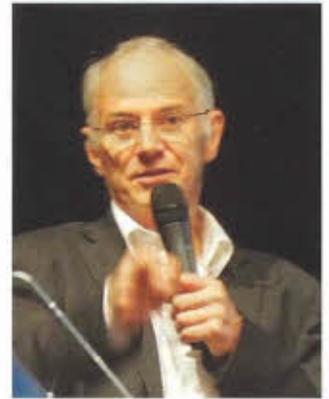
all

**Comprendre les mécanismes initiaux des maladies chroniques
Identifier leurs bases génétiques**

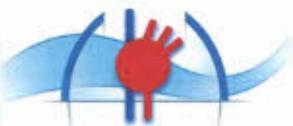
Vaincre les maladies cardiovasculaires, respiratoires et métaboliques (VaCaRMe)

Pr Le Marec, Institut du Thorax

En d'autres termes, préparer aujourd'hui la médecine de demain et traiter la maladie avant qu'elle n'arrive. Voilà l'ambition de ce projet mené, depuis 2014, par l'Institut du Thorax de Nantes, aux côtés du CHU, de l'Inserm, et de l'Université de Nantes. Celui-ci est financé par la région Pays de la Loire à hauteur de 3,4 millions d'euros sur cinq ans. Les donneurs de sang de la région ont participé à ce programme et le Professeur Hervé Le Marec avait accepté l'invitation de la Fédération pour une présentation de ces travaux aux 1 300 congressistes présents au congrès national de Nantes en mai dernier. Vous trouverez ci-dessous une synthèse de sa présentation.

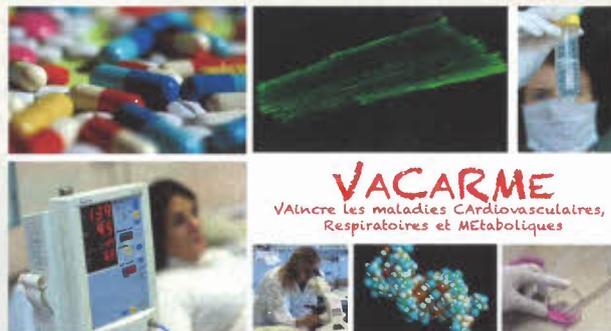


Institut du Thorax



institut du thorax

Créé en 2004 à Nantes, l'Institut du Thorax est une structure rassemblant les soins, l'enseignement et la recherche dans les disciplines cardiovasculaire, respiratoire et métabolique. Le laboratoire de recherche est sous la tutelle de l'INSERM, du CNRS, de l'université de Nantes et du CHU de Nantes. Cette organisation favorise le partage des idées, des compétences, des expertises et l'émergence de nouvelles pistes de recherche.

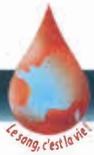


VACARME
Vaincre les maladies Cardiovasculaires,
Respiratoires et Métaboliques

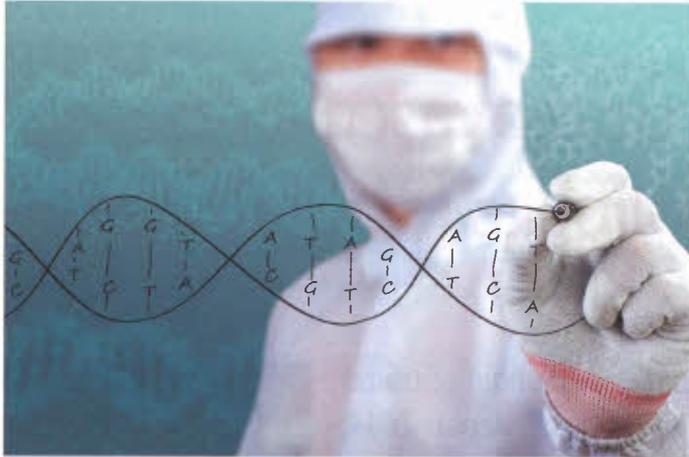
Le projet scientifique VACARME – Préparer la médecine de demain

L'Institut du Thorax souhaite mettre en évidence les marqueurs génétiques et biologiques à l'origine des maladies cardiovasculaires, respiratoires et métaboliques. Ce projet permettra de développer de nouvelles stratégies de recherche et de formation afin de préparer la médecine de demain basée sur le dépistage précoce et la prévention, mais aussi de proposer des traitements innovants pour ces maladies chroniques.

VACARME est basé sur l'étude de la structure génétique des individus du Grand Ouest de la France. L'Institut du Thorax se propose de caractériser l'ADN de 5 000 individus natifs du Grand Ouest afin de créer une base de données génétiques codée (sans mention des noms et prénoms) qui permettra aux chercheurs de comparer l'ADN des individus malades à cette base de données et ainsi mettre en évidence les mutations génétiques responsables des maladies cardiovasculaires, respiratoires et métaboliques.



Évolution des concepts



Pour mieux comprendre certaines maladies, il est nécessaire d'étudier les gènes qui y prédisposent. A partir des années 1990, les techniques scientifiques ont permis de mieux identifier les gènes. On a ainsi pu se rendre compte qu'il n'existait pas une hypertension mais des centaines de mécanismes qui conduisent à l'hypertension. De même, il n'y a pas un diabète mais des dizaines ou des centaines de causes de diabète. En fait, il est probable que ce soit différents gènes qui agissent sur des voies biologiques qui conduisent à la même maladie. On appelle cela le « *phénotype maladie* » ou « *phénotype final* ».

Génétique et maladies communes

Plusieurs expériences ont été effectuées sur des maladies chroniques. Dans le cas d'une maladie d'une des valves du cœur, il a été identifié, dans une famille relativement grande (300 personnes), un gène porteur de la maladie. Une étude généalogique et une recherche d'autres personnes porteuses de la même maladie ont été réalisées. On a fini par découvrir un ancêtre commun au 16^e siècle et un 1^{er} gène (Prolapsus mitral) de cette maladie de valve du cœur a été identifié. Les travaux se sont poursuivis et aujourd'hui les scientifiques en sont au 4^e gène identifié qui a une voie métabolique particulière.

En faisant ce travail de généalogie, les chercheurs se sont aperçus que, sur six générations, 90 % des ancêtres étaient nés dans un rayon de 15 kilomètres. En effet, à cette époque, il n'y avait pas une grande migration de population et les membres d'une même famille vivaient dans la même zone rurale. De ce fait, la structure génétique des populations n'était pas une pyramide mais plutôt une espèce de cylindre avec des cylindres juxtaposés les uns à côté des autres mais avec des populations qui étaient différentes.

On retrouve cette typologie pour d'autres maladies chroniques

Il a été constaté que, dans certaines zones territoriales de la région, certaines maladies étaient cent fois plus présentes que dans d'autres territoires des Pays de la Loire. Ainsi, selon l'endroit

où elles vivent, les populations ont probablement hérité de facteurs génétiques qui les prédisposent à développer certains types de pathologies.

Ce n'est pas une particularité de la région des Pays de la Loire car une autre équipe a mis cette prédisposition en évidence sur Bres

L'histoire, la géographie et la population régionale



Des analyses démographiques de l'ouest de la France montrent que les futurs mariés vivaient dans des villages qui n'étaient pas distants de plus d'une journée de marche au 18^e et 19^e siècle. Certaines analyses indiquent que la population rurale française était très stable à cette période. Par exemple, à Kerlouan (Nord-Finistère), 70 % des mariages avaient lieu dans un même village et 90 % à moins de 10 kilomètres.

Comme une maladie où la prédisposition à celle-ci ne se propage qu'en fonction de la mobilité de la population, on peut donc comprendre la concentration de certaines maladies au niveau local à cette époque.



Le séquençage du génome à très haut débit

Il y a une dizaine d'années le séquençage à très haut débit n'était pas envisageable en raison d'une insuffisance des moyens techniques. Après les années 2000, il y a eu une évolution extraordinaire des capacités de séquençage du génome et une réduction des coûts comme on peut le constater ci-dessous :

- En 2000, il fallait 10 000 dollars pour séquencer 10 millions de paires de base (3 milliards de dollars le premier génome).
- En 2008, cela coûtait 10 dollars les 10 millions.
- En 2010, 1 dollar suffisait pour 10 millions de paires de base.
- En 2016, il suffisait de 1 000 dollars pour le génome entier. Un génome humain, c'est environ 3 milliards de paires de base.

Aujourd'hui, nous disposons d'une technologie extraordinaire



Pour la recherche, le séquençage de l'ensemble du génome de plusieurs individus est réalisable en une semaine. Pour le diagnostic, le séquençage très haut débit (80 gènes en même temps) est maintenant possible. Cela n'était pas envisageable en 2000.

Montre-moi tes gènes... Je te dirai d'où tu viens !



Dans un article paru en novembre 2015 dans *Nature*, il a été mis en évidence une variation inattendue des diversités génétiques parmi les populations européennes et donc une différenciation génétique entre zones géographiques. Les Espagnols n'ont pas les mêmes gènes que les Français... Chaque zone ou chaque pays

a des caractéristiques génétiques différentes. En Hollande il a été observé des variations génétiques, suivant si l'on est originaire de la région de Rotterdam ou d'Amsterdam, ou du Nord du pays. On commence à identifier des caractéristiques particulières à chaque population. Elles sont importantes car elles permettront d'identifier d'éventuelles maladies qui seraient plus fréquentes dans une région. Ce sont ces stratégies alternatives, basées sur l'étude des populations locorégionales, qui pourront faire progresser la recherche.

VaCaRMe : un projet fédérateur et transformant

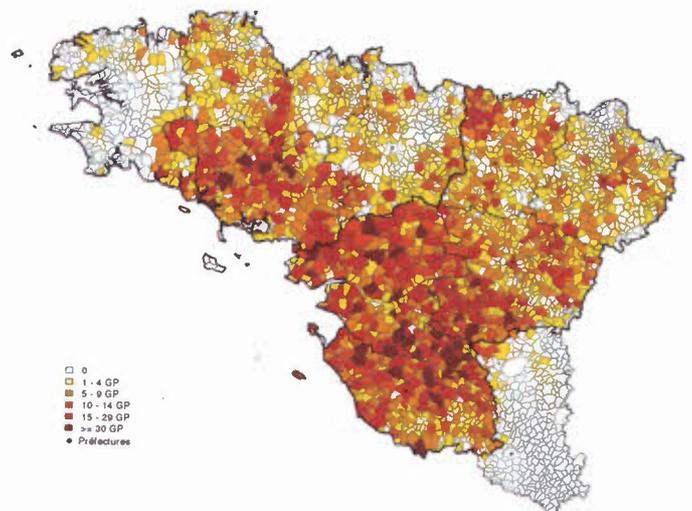
Ce sont ces différentes évolutions et observations qui ont conduit à la mise en place du programme VACARME qui a pour objectifs :

- l'étude épidémiologie des maladies,
 - l'épidémiologie génétique, c'est-à-dire la caractérisation de la population en général,
 - l'identification des gènes conduisant à des maladies cardiovasculaires et respiratoires,
 - la compréhension des variations génétiques pour étudier ce qu'elles entraînent au niveau cellulaire.
- pour ensuite agir au niveau de la population par :

- une meilleure prévention
- l'identification des gènes conduisant à une maladie
- la mise en place d'une médecine de prévention

Le but final est d'optimiser les approches de recherche pour répondre efficacement au défi de la médecine personnalisée.

Besoin d'une population de référence



Lieux d'origine des grands-parents de 3 315 individus parmi les 5 015 enregistrés.

Pour poursuivre leur recherche, les chercheurs devaient disposer d'une collection génétique de population de référence du Grand Ouest qui a été nommée PREGO. Il était également nécessaire de créer une base de données des variations génétiques régionales. Les calculs statistiques ont montré que le nombre d'individus était important. Pour que le projet soit viable, il fallait constituer une collection d'ADN de 5 000 individus en bonne santé, représentatifs du Grand Ouest de la France. Par contre, ces personnes devaient être originaires de la même région.

L'EFS a collaboré efficacement à ce projet car seuls les donneurs de sang pouvaient répondre aux demandes des chercheurs, qui étaient la couverture homogène de l'ensemble du territoire ligérien et l'obtention d'un échantillon sanguin afin d'extraire l'ADN.

Constitution du fichier des donneurs

Les critères d'inclusion dans le fichier

Ils étaient simples. Le lieu de naissance des donneurs n'étant pas assez informatif, l'étude s'est basée sur le(s) lieu(x) de naissance des grands-parents car ceux-ci avaient une plus grande sédentarité. Au moins 4 grands-parents devaient être nés en Pays de la Loire. De ce fait, on a recherché des donneurs de sang plutôt en milieu rural.

Les différentes étapes pour la constitution du fichier

Elles ont été les suivantes :

- Déclarations réglementaires et obtention de l'accord de la CNIL.
- Utilisation d'outils de cartographie pour bien choisir les communes en fonction des collectes de sang.
- Développement d'outils de communication pour informer les donneurs.
- Validation du circuit du donneur au cours de la collecte sans perturber l'organisation existante.
- Consentement du donneur.
- Anonymisation du tube d'échantillon de 10 ml de sang par l'EFS.

Les associations de donneurs de sang ont encouragé la mise en place du dispositif lors des collectes.

Enregistrement des données

Les premières données ont été enregistrées le 19 février 2014. La première étape consistait à recueillir les données d'une dizaine de donneurs ayant au moins leurs quatre grands-parents nés en Pays de la Loire. En fait, dès la première collecte, il y avait 54 personnes qui répondaient aux critères d'inclusion dans le fichier, et qui résidaient souvent dans des communes proches du lieu de la collecte. C'était encourageant mais cela pouvait déstabiliser l'organisation de la collecte de sang. En accord avec l'EFS, l'inscription au fichier a été limitée à 20 ou 30 donneurs maximum par collecte.



Deux ans après le début de l'étude, la 5 000^e personne a été enregistrée.

Quelques chiffres significatifs de cette étude :

- 239 collectes.
- 5015 donneurs.
- 43,9 % de femmes.
- 56,1 % d'hommes.
- Âge moyen : 50 ans.
- La distance moyenne entre les quatre grands-parents était de l'ordre de 10 à 11 km :
 - 18 % des donneurs avaient leurs quatre grands-parents dans la même commune.
 - 48 % des donneurs avaient leurs quatre grands-parents entre 1 et 15 km.

En effet, plus les individus sont âgés, plus la distance entre les grands-parents est faible.

La Loire est une barrière génétique

Les premières analyses montrent que la Loire a été une barrière naturelle.

Extension à d'autres régions

L'étude va se poursuivre vers d'autres départements, notamment le Morbihan et le Finistère, ces départements présentant un facteur de migration moins important.