

## Lettre d'Intention pour un projet Cohorte RaDiCo

### Fiche d'identité du projet cohorte

<b>Acronyme :</b>	<b>RaDiCo-LUPED</b>
<b>Titre de l'étude Cohorte :</b>	Cohorte prospective du lupus à début pédiatrique
<b>Investigateur Principal</b>	
<b>Nom:</b>	Bader-Meunier
<b>Prénom:</b>	Brigitte
<b>Adresse / email et téléphone :</b>	Immunologie et Rhumatologie pédiatriques Hôpital Necker-Enfants Malades 149 rue de Sèvres, 75015 Paris Tel : 01 44 49 43 32 Mail : <a href="mailto:brigitte.bader-meunier@nck.aphp.fr">brigitte.bader-meunier@nck.aphp.fr</a>
<b>Employeur de l'investigateur principal :</b>	Hôpital Necker, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris
<b>Etablissement promoteur de la cohorte :</b>	Institut des Maladies Génétiques – <i>Imagine</i>
<b>Nom légal :</b>	<i>Imagine</i>
<b>Adresse :</b>	24 boulevard du Montparnasse, 75014 Paris
<b>Personne contact :</b>	Elisabeth Hulier-Ammar
<b>Mail :</b>	<a href="mailto:elisabeth.hulier-ammар@institutimagine.org">elisabeth.hulier-ammар@institutimagine.org</a>
<b>Téléphone :</b>	0142756342/0687415024
<b>Cette présente lettre d'intention est-elle une proposition soutenue par une Filière de Santé Maladies Rares :</b>	Oui
<b>Si oui, préciser quelle filière:</b>	Filière FAI2R
<b>Maladie(s) rare(s) concernées par la recherche :</b>	Lupus systémique à début pédiatrique
<b>Question(s) médico-scientifique, médico-économique ou médico-sociale motivant la mise en place de la cohorte :</b>	<b>Déterminants de l'état de santé et de la qualité de vie des patients porteurs du lupus systémique à début pédiatrique</b>

## PROJET

### **1. Contexte, Positionnement national/international, Objectifs et Justification du projet cohorte**

- **Contexte**

Les progrès thérapeutiques ont transformé le pronostic du lupus érythémateux systémique (LES) à début pédiatrique (LESp), mettant au premier plan le problème des complications et séquelles tardives, de l'insertion sociale mais aussi de la qualité de vie des patients et de leur entourage et des déterminants mis en jeu. Le LESp est une maladie auto-immune multisystémique rare et sévère relevant d'une prise en charge pluridisciplinaire. Il se différencie du LES diagnostiqué chez l'adulte par une présentation clinique et des mécanismes physiopathologiques en partie différents. Le LESp est beaucoup plus sévère que le LES débutant à l'âge adulte de fait de la plus grande fréquence d'atteintes systémiques, notamment rénale et neurologique, nécessitant corticothérapie prolongée en association à un traitement par immunosuppresseurs, et de l'hydroxychloroquine. Les séquelles, notamment rénales et neuropsychiatriques, sont notées chez la moitié des patients. La plupart des études concernant l'évolution du LES sont rétrospectives ou transversales comportant de nombreux biais. Il n'existe à ce jour qu'une seule autre cohorte nationale de LESp, initiée en 2006 en Angleterre (Pr Beresford, 230 patients en 2012) avec l'objectif de décrire les manifestations cliniques et les séquelles. La prise en charge du LESp diffère en Angleterre et en France du fait d'une prescription plus fréquente de cyclophosphamide en Angleterre. Par ailleurs, ces études ne permettent pas de disposer de données individuelles sur le suivi, l'insertion socio-professionnelle et la qualité de vie de ces enfants. Une approche multidisciplinaire reposant sur une cohorte prospective de patients ayant un LESp permettra d'identifier pour la première fois des facteurs pronostiques de l'état de santé (séquelles, effets secondaire des traitements, persistance ou non d'un LES actif), du retentissement sur la scolarité, de l'insertion socio-professionnelle et de la qualité de vie, et donc d'adapter au mieux la prise en charge tant sur le plan thérapeutique que médico-social.

Le LES résulte de l'interaction complexe de facteurs génétiques et environnementaux. Compte tenu de son hétérogénéité clinique et biologique, certains suggèrent qu'il pourrait être un syndrome plutôt qu'une maladie unique (10). Le LES est considéré classiquement comme une pathologie polygénique. Cependant, chez l'enfant, certaines formes sont associées à la mutation d'un seul gène et définissent des formes de LES monogéniques : déficit de la clearance de corps apoptotiques (déficits constitutionnels en complément), production accrue d'interféron- $\alpha$  (interféronopathies : syndrome d'Aicardi-Goutières, spondylenchondrodysplasie), déficit de l'apoptose des lymphocytes B (déficit en PKC- $\delta$ ). La plus grande sévérité du LESp comparée au LES de l'adulte pourrait être due à une implication plus importante de facteurs génétiques : des mutations monogéniques pourraient être associées au développement de lupus précoce et expliquer sa sévérité, tandis que des facteurs environnementaux, hormonaux et polygéniques interviendraient plutôt dans le développement du LES du sujet plus âgé. La caractérisation clinique et moléculaire plus précise de ces formes rares de LES pédiatriques contribuera à la meilleure compréhension des processus physiopathologiques du LES en général, et pourrait permettre le développement de thérapeutiques ciblées.

- **Positionnement national/international**

Cette cohorte sera la première cohorte française de patients porteurs de LESp, et sera sous l'égide d'un consortium réunissant des cliniciens (coordination : Dr Bader-Meunier), chercheurs en santé publique (coordinateur : Pr Auquier) et généticiens (coordination : Pr Crow). Le Dr B. Bader-Meunier, est présidente de la SOFREMIP (Société Francophone pour la Rhumatologie et le Maladies Inflammatoires rares en Pédiatrie) et a initié en 2005 le groupe d'étude français du LESp, à l'origine de recommandations et de recherche clinique (1-7) ; Dr A. Belot co-coordonateur pédiatre de la filière FAI2R et co-coordonateur du présent projet a récemment identifié une mutation en PKC- $\delta$  comme

nouvelle cause de LES monogénique (8). L'identification de nouveaux LESp monogéniques sera effectuée par l'équipe du Pr Y. Crow (IHU IMAGINE), qui est à l'origine de l'identification des principales mutations associées à un LES monogénique (10), et qui bénéficie actuellement d'un financement européen pour cette étude. L'évaluation de la qualité de vie sera effectuée en collaboration avec le Pr Auquier (UPRES EA3279 Santé Publique : Maladies Chroniques et Qualité de Vie). Le Pr Auquier a une expertise reconnue internationalement dans l'évaluation de la qualité de vie au cours de pathologies rares/chroniques (9).

Un financement de RADICO est également demandé pour la cohorte LEA (cohorte de lupus érythémateux systémique débutant, Pr Sibilia) avec laquelle les données seront mises en communs dans le même CRF pour les rares patients susceptibles d'être inclus dans les deux cohortes.

- **Objectifs et justification**

L'objectif principal de la constitution de cette première cohorte française de LESp est d'étudier pour la première fois les déterminants médicaux et socioéconomiques de l'évolution à moyen terme (état de santé et qualité de vie) des patients traités pour LESp par une approche multidisciplinaire. Seront ainsi évalués pour la première fois les effets secondaires à long terme des immunosuppresseurs et de l'hydroxychloroquine, les facteurs prédictifs de la persistance ou non d'une pathologie active à moyen terme, la qualité de vie, le retentissement sur la scolarité et l'insertion socio-professionnelle des patients.

Les objectifs secondaires seront 1) la description et l'évaluation par les patients ou leur famille de certains aspects de la filière de soin (délai d'accessibilité à un centre expert, modalités de la transition) 2) la constitution d'une biobanque (DNAtèque, cellulothèque centralisée) qui servira de ressource pour l'identification de forme monogénique de LES et pour préciser les anomalies immunologiques associées. Les données cliniques et biologiques de la cohorte permettront l'individualisation de groupes de patients phénotypiquement homogènes, préalable indispensable à l'analyse génétique. L'identification de ces voies moléculaires permettra de décrire de nouveaux mécanismes physiopathologiques et possiblement de proposer des thérapeutiques ciblées dans le LES 3) la réalisation de nombreuses études ancillaires

## 2. Description des ressources existantes par site impliqué

- Nombre de patients éligibles par site clinique :

L'ensemble des services de médecine interne, de néphrologie pédiatrique, d'hématologie pédiatrique, de dermatologie pédiatrique et de rhumatologie pédiatrique des 32 CHU français métropolitains et d'Outre Mer seront sollicités (150 centres environ) sous l'égide de la filière FAI2R et des différentes sociétés savantes concernées. Une étude rétrospective menée en 2005 (1) suggère que 200 à 250 patients porteurs de LESp pourraient être inclus en 3 ans (3 à 30 patients/site). Une étude épidémiologique française récente (Arnaud, Laurent et al. Incidence and Prevalence Of Systemic Lupus Erythematosus: A 2010 Nation-Wide Population-Based Study Using French National Administrative Databases. Arthritis Rheum 2013;65 Suppl 10 :1067) confirme ces chiffres (prévalence du LES chez le patient âgé de moins de 15 ans : 0,34/ 100 000, incidence du LES : 3,32 /100 000).

- Bases de données et/ou systèmes d'information préexistants (le cas échéant) :

La base de données du CMR « Lupus et syndrome des antiphospholipides » (Nadis lupus) sera utilisée avec des adaptations permettant son utilisation pour la cohorte de LESp.

## 3. Eléments préliminaires de méthodologie

- Type de cohorte : descriptive, multicentrique française, avec suivi annuel longitudinal

Critères d'inclusion : 1) patients (enfants et adultes) suivis pour LES répondant aux critères de classification classique de l'ARA 2) diagnostic porté avant l'âge de 16 ans 3) diagnostic porté après le 01/01/2000. Elle inclura donc les cas incidents et prévalents suivis entre le 01/01/2015 et le

01/01/2018. Les patients décédés entre 2010 et 2015 ne seront donc pas inclus, mais les données en seront peu modifiées car la mortalité est très faible durant les premières années d'évolution (survie estimée à presque 100% à 5 ans et 90% à 10 ans).

-L'un des objectifs secondaires est également étiologique : identification de nouvelles formes monogéniques associées au développement de LESp monogénique par une technique de *Whole Exome Sequencing*, effectués sur deux types de populations : patients non apparentés phénotypiquement identiques, et LES familial. Des études immunologiques effectuées sur la cellulothèque permettront de valider le caractère pathogène de ces mutations.

- Puissance de la cohorte envisagée par rapport à la/aux questions posées :

Il s'agit d'une cohorte descriptive observationnelle.

- Données à recueillir (cliniques, biologiques, imagerie, anatomo-pathologie, génétiques,..) :

Ces données seront recueillies une fois/an sur site lors d'une consultation de suivi. Les informations sont recueillies auprès des patients (auto-questionnaire), des parents pour les patients encore mineurs (auto-questionnaire) et des équipes médicales (consultations). Elles concernent : 1) des données socio-démographiques et socio-économiques relatives à l'enfant et sa famille 2) des données cliniques, biologiques et thérapeutiques concernant le LESp : antécédents familiaux de LES ou autre pathologie auto-immune, date de naissance, sexe, ethnie, carnet de vaccination, manifestations cliniques au diagnostic et lors de l'évolution, séquelles (endocriniennes, rénales, oculaire, neurologique...), survenue de cancer, nature des auto-anticorps, traitements reçus, activité du LES, décès. 3) des données concernant la qualité de vie des sujets et de leurs proches. 4) des données concernant les relations du patient avec le système de soins : modalités d'accès aux soins et de la transition ; évaluation de ces modalités par un auto-questionnaire rempli par les patients.

- Recours à des biobanques ou collections d'échantillons :

Oui : DNAtèque, cellulothèque centralisée via la collection LES pédiatrique déjà déclarée (AFFSAPS, n° 2012-A01449-34, centre de ressource biologique, Dr Isabelle Rouvet, Lyon).

- Calendrier envisagé et durée :

Une durée de 10 ans est envisagée dans un premier temps : 1) Inclusion de 200 à 250 patients pendant 3 ans 2) Suivi de chaque patient durant 7 ans.

## 2. Coordination et gouvernance envisagée

La coordination du projet sera assurée par le Dr Bader-Meunier. La constitution de la biobanque sera sous la responsabilité du Dr Belot. La gouvernance du projet sera assurée par un conseil scientifique de 10 membres (le coordinateur, le Dr Belot représentant de la SOFREMIP, et un représentant de chacune des autres sociétés savantes et filière partenaires (SNP, SHIP, SFDP, SFNMI, SOFREMIP, FAI2R), du centre de référence « Lupus et syndrome des antiphospholipides », de UPRES EA3279 Santé Publique : Maladies Chroniques et Qualité de Vie, et deux représentants de l'association AFL+). Ce conseil scientifique se réunira 2 fois/an pour s'assurer du bon fonctionnement de la cohorte, valider le diagnostic de LESp de tout patient inclus, et valider ou non toute proposition de projet à partir des données enregistrées.

## 3. Implication des patients et, le cas échéant, des associations de patients, et leur rôle dans le projet

Les représentants des associations participeront à l'élaboration des questionnaires et à la méthodologie d'évaluation de la qualité de vie et de l'état de santé et feront partie du conseil scientifique.

Les patients et/ou leurs parents renseigneront en ligne des données concernant la qualité de vie.

#### 4. Partenariat industriel

Certains laboratoires pharmaceutiques, parmi lesquels Genentech et UCB avec qui de premiers contacts ont été établis, sont intéressés de développer de nouveaux agents thérapeutiques ciblés si de nouvelles voies physiopathologiques étaient décrites.

#### 5 Impact attendu, stratégie de valorisation et d'exploitation de la connaissance générée

La constitution de la première cohorte française de patients ayant un LESp permettra d'optimiser la prise en charge tant sur le plan thérapeutique que médico-social, en analysant les déterminants médicaux et socioéconomiques de l'évolution à moyen terme des patients. L'évaluation des modalités de transition servira de modèle pour d'autres maladies chroniques à début pédiatrique. La caractérisation moléculaire de nouvelles formes de lupus monogénique pourrait permettre le développement de thérapeutiques ciblées en lien avec l'industrie, et de mieux comprendre les mécanismes moléculaires de rupture de la tolérance immune. Enfin cette cohorte permettra de structurer un réseau multidisciplinaire enfants-adultes.

## ANNEXE 1

### Coordonnées des institutions et unités de recherche pressenties

<b>Coordonnées des institutions et unités de recherche pressenties</b>	
<b>Entité 1 :</b>	
<b>Nom :</b>	CMR CERHUMIP (Centre de référence des maladies inflammatoires et rhumatologiques rares en pédiatrie)
<b>Adresse :</b>	CHU Necker-Enfants Malades, 75015 Paris
<b>Investigateur(s) associé(s)</b>	
<b>Nom(s) et prénom(s) :</b>	Dr Brigitte Bader-Meunier
<b>Coordonnées des institutions et unités de recherche pressenties</b>	
<b>Entité 2 :</b>	
<b>Nom :</b>	CMR « Lupus et syndrome des antiphospholipides »
<b>Adresse :</b>	CHU La Pitié, 75013 Paris
<b>Investigateur(s) associé(s)</b>	
<b>Nom(s) et prénom(s) :</b>	Pr Zahir Amoura
<b>Coordonnées des institutions et unités de recherche pressenties</b>	
<b>Entité 3 :</b>	Filière FAI2R et l'ensemble des CMR et autres centres associés
<b>Nom :</b>	
<b>Adresse :</b>	Coordinateurs :
<b>Investigateur(s) associé(s)</b>	Pr Hachulla (Adultes) et Dr Belot (Pédiatrie)
<b>Nom(s) et prénom(s) :</b>	
<b>Coordonnées des institutions et unités de recherche pressenties</b>	
<b>Entité 4 :</b>	Société de Néphrologie Pédiatrique (SNP)
<b>Nom :</b>	Président : Pr Deschesnes
<b>Adresse :</b>	
<b>Investigateur(s) associé(s)</b>	
<b>Nom(s) et prénom(s) :</b>	

**Coordonnées des institutions et unités de recherche pressenties**

**Entité 5 :** Société d'Hématologie et d'Immunologie pédiatrique (SHIP)  
**Nom :**  
**Adresse :**  
**Investigateur(s) associé(s)** Président : Dr Donadieu  
**Nom(s) et prénom(s) :**

**Coordonnées des institutions et unités de recherche pressenties**

**Entité 6 :** Société Française de Dermatologie pédiatrique (SFDP)  
**Nom :** Présidente : Pr Bodemer  
**Adresse :**  
**Investigateur(s) associé(s)**  
**Nom(s) et prénom(s) :**

**Coordonnées des institutions et unités de recherche pressenties**

**Entité 7 :** Société Nationale de Médecine interne (SFNMI)  
**Nom :** Président : Pr Guillevin  
**Adresse :**  
**Investigateur(s) associé(s)**  
**Nom(s) et prénom(s) :**

**Coordonnées des institutions et unités de recherche pressenties**

**Entité 8 :** Société Française pour la Rhumatologie et le Maladies Inflammatoires pédiatriques (SOFREMIP)  
**Nom :** Présidente : Dr Bader-Meunier  
**Adresse :**  
**Investigateur(s) associé(s)**  
**Nom(s) et prénom(s) :**

**Coordonnées des institutions et unités de recherche pressenties**

**Entité 9 :** Association Française du Lupus et autres maladies auto-immunes (AFL+)  
**Nom :** Responsable : Mme Rivière  
**Adresse :**  
**Investigateur(s) associé(s)**  
**Nom(s) et prénom(s) :**

**Coordonnées des institutions et unités de recherche pressenties**

**Entité 10 :**

**Nom :**

**Adresse :**

**Investigateur(s) associé(s)**

**Nom(s) et prénom(s) :**

UPRES EA3279 Santé Publique : Maladies Chroniques et Qualité de Vie  
Université de la Méditerranée  
Faculté de Médecine  
Laboratoire de Santé Publique  
27 bd Jean Moulin  
13385 MARSEILLE CEDEX 05  
Pr. Auquier

**Coordonnées des institutions et unités de recherche pressenties**

**Entité 11 :**

**Nom :**

**Adresse :**

**Investigateur(s) associé(s)**

**Nom(s) et prénom(s) :**

INSERM U1163  
Génétique et Neuroinflammation  
Institut des Maladies Génétiques – *Imagine*  
24 boulevard du Montparnasse, 75014 Paris

Pr Crow

**Coordonnées des institutions et unités de recherche pressenties**

**Entité 12 :**

**Nom :**

**Adresse :**

**Investigateur(s) associé(s)**

**Nom(s) et prénom(s) :**

Centre de Ressource Biologiques CBC Biotec  
Service de Biotechnologie cellulaire  
Centre de biologie EST- Hospices Civils de Lyon  
57 Bd Pinel, 69677 BRON cedex  
Dr ROUVET / Dr BELOT