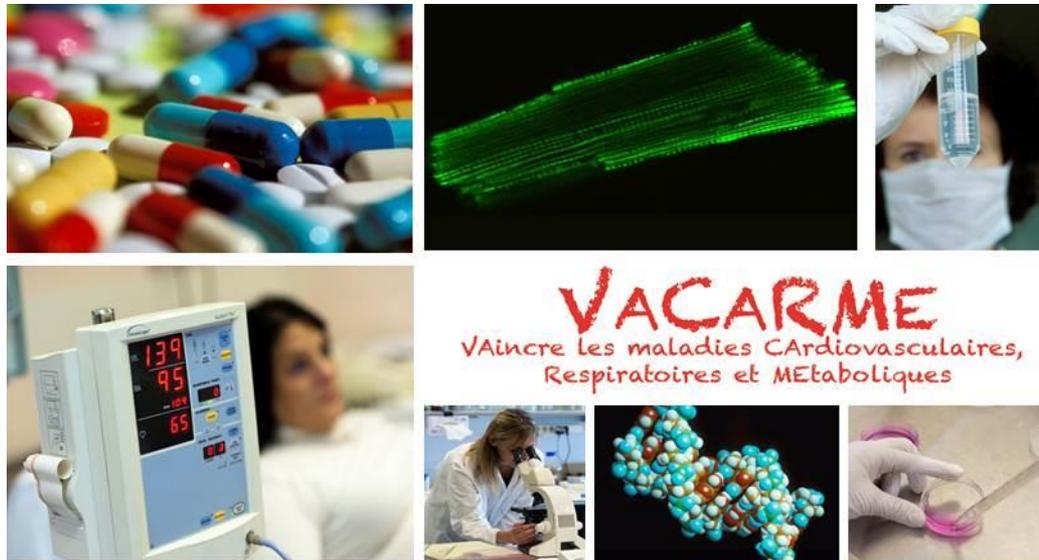
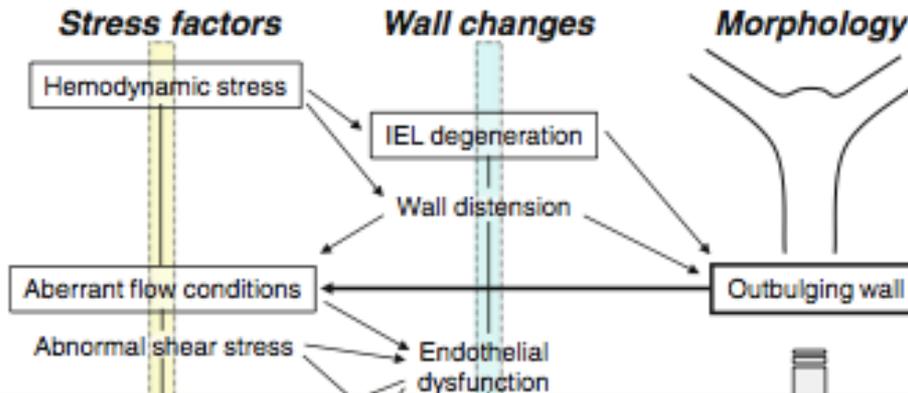


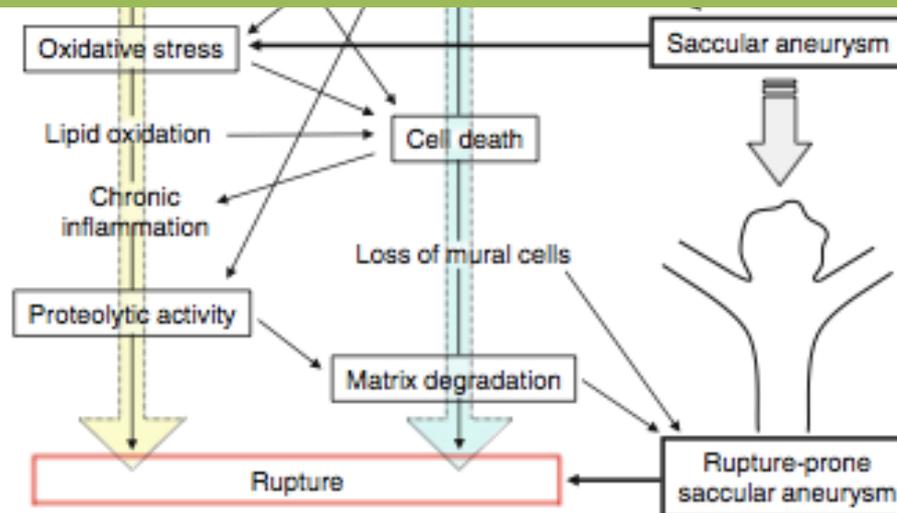
GAIA – I CAN : des formes familiales à la physiopathologie des anévrismes intracrâniens



Romain Bourcier, Cédric Lenoble, Benjamin Daumas Duport, Hubert Desal
CHU de Nantes - INSERM - UMR 1087



FDR de présence d'AIC
= **ATCD familial (RR x4)**



D'après Morita et al.

Formes familiales d'AIC

- 7 - 12,5% des cas = au moins deux apparentés au 1er degré
- Sans maladie associée connue : nombreuses formes familiales n'entrant pas dans le cadre de ces pathologies

Avant GAIA ...

- forme familiales = info exprimée spontanément par le patient
- Dépistage « à la demande »
- Pas de prise en charge organisée des familles

Protocole : Etape clinique

Recrutement des AIC dans les services de Neuroradiologie

CHU de Nantes, Bordeaux, Créteil, Angers, Tours, Poitiers, Rennes et Rouen.

- Consultation pour AIC non rompu
- Hospitalisation pour rupture AIC

Interrogatoire systématique sur ATCD familiaux

- Pour les « grandes » familles - Cs génétique propositus – Exclusion Dg. Sdmique connu PKAD, ED, Marfan, AOS → dépistage signes cliniques (cutané, articulaire ...) voire séquençage + **paraclinique approfondi +++**
- Prise de contact avec les apparentés → informations + recueil du consentement
 - IRM
 - Prélèvement sanguin : 4 tubes EDTA
 - Questionnaire simple (habitus, ATCD, tabac, HTA, OH...)



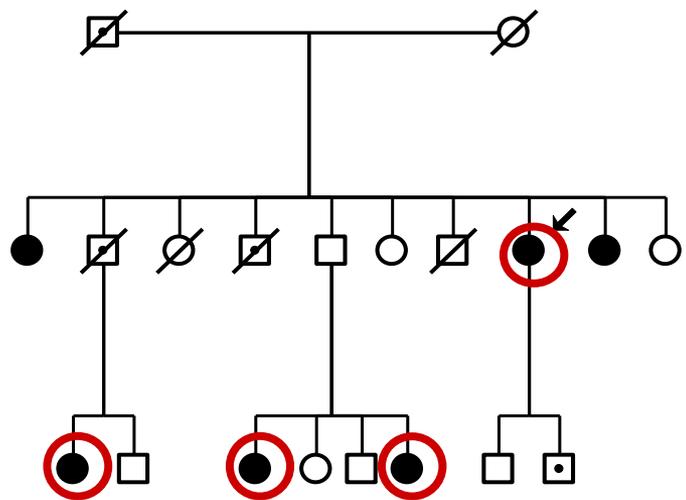
Phénotypage précis

Projet GAIA, depuis 2013

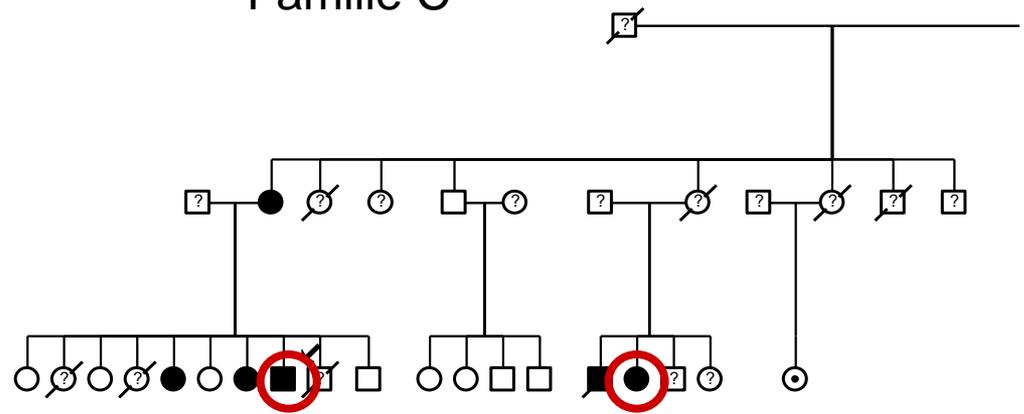
- Recrutement multicentrique
 - Nantes, Angers, Tours, Bordeaux, Rennes, Poitiers, Créteil,
102 familles recrutées
- Dépistage des apparentés sains par IRM
 - > 400 IRM réalisées**
- Analyse génétique par séquencage d'exome
 - 12 exomes séquencés ds 4 familles**

**➔ Variations génétiques transmises
à l'origine des formes familiales d'AIC**

Famille A

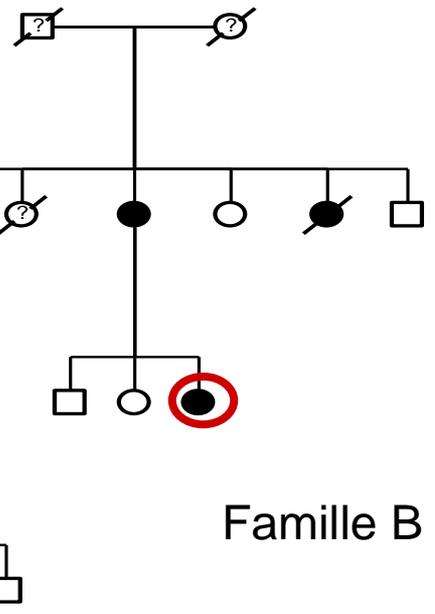
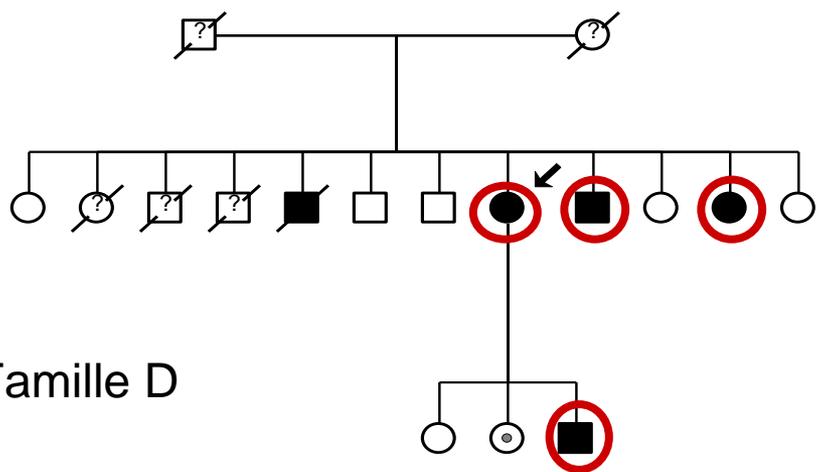


Famille C



+ 100 « petits noyaux »
(2 ou 3 atteints)

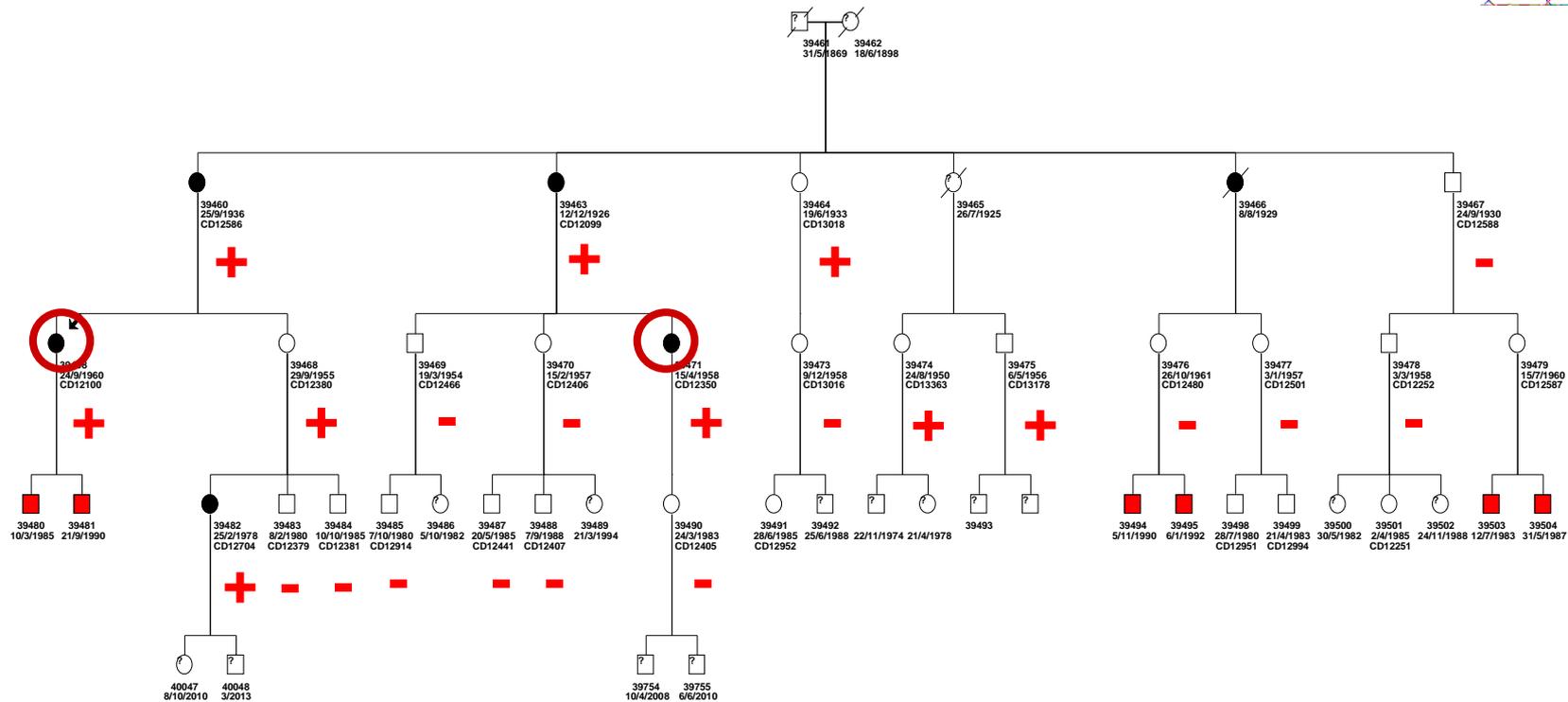
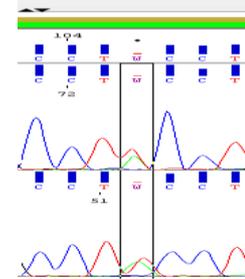
Famille D



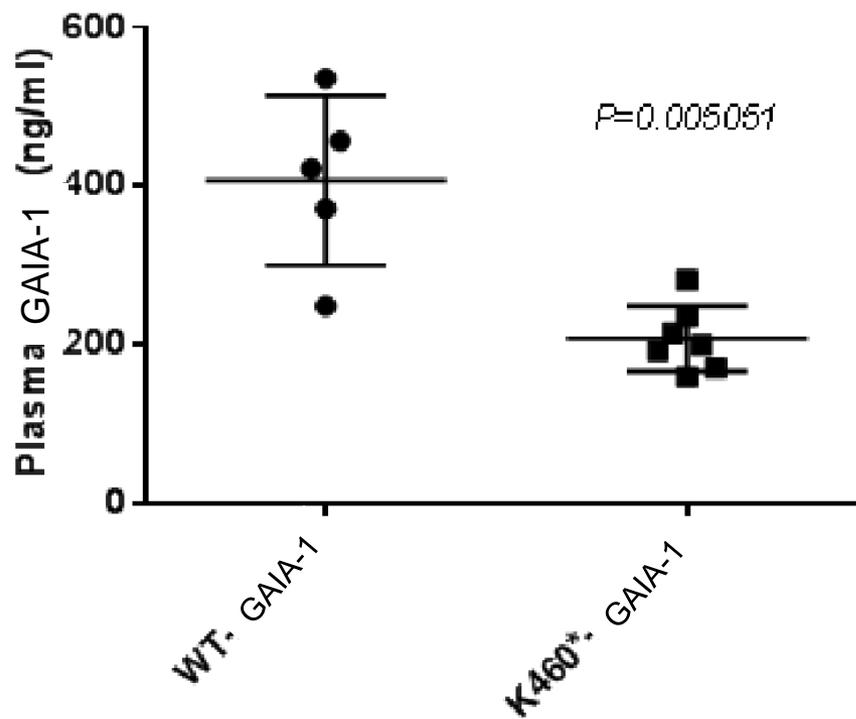
Famille B

Emmanuelle Bourcereau

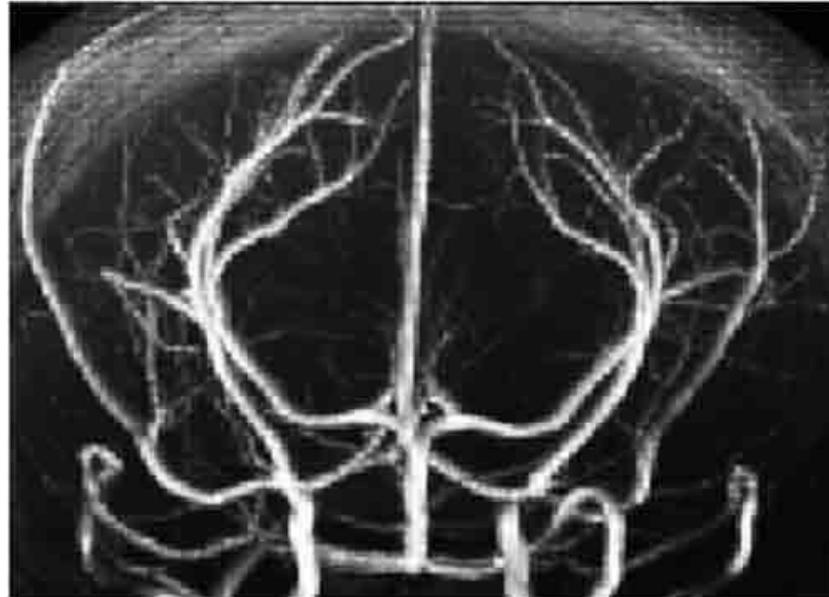
Un « gène » en lien avec l'angiogénèse et stress oxydant « ségrège »



Variation rare (1/120 000) et délétère (STOP)



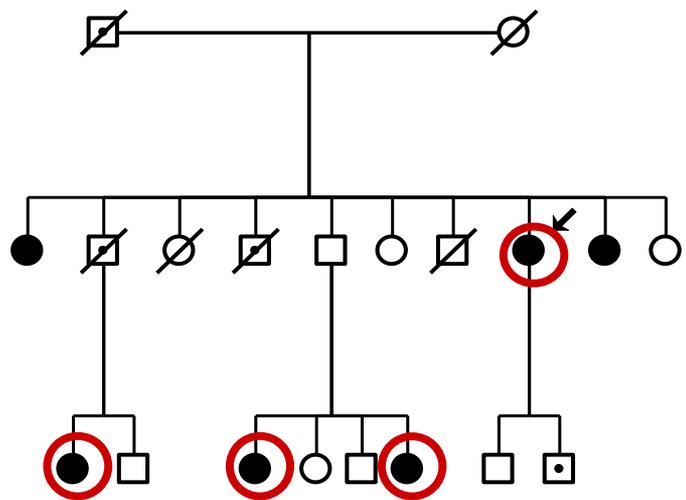
Appel d'offre Vacarme ==> Souris KI



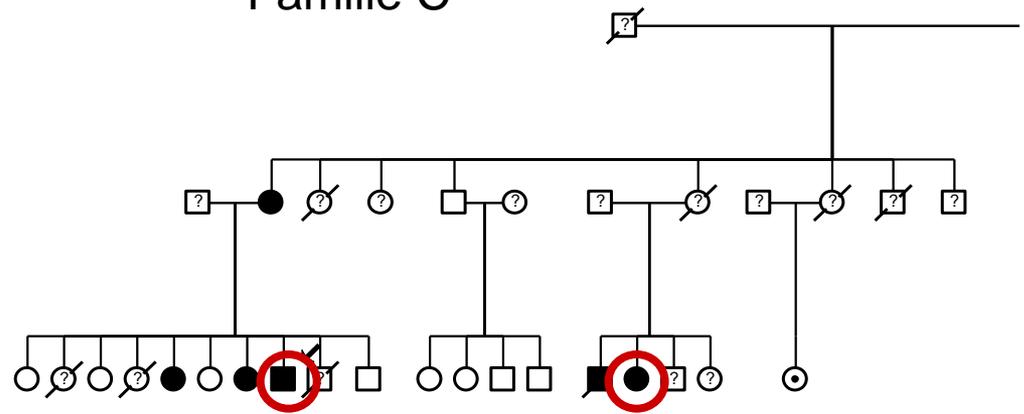
$\geq 100\mu\text{m}$

- Remodeling of large vessels (arteries)
- Blood flow disturbances

Famille A

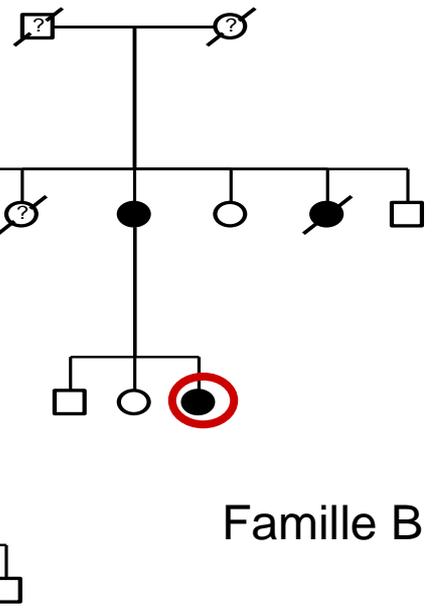
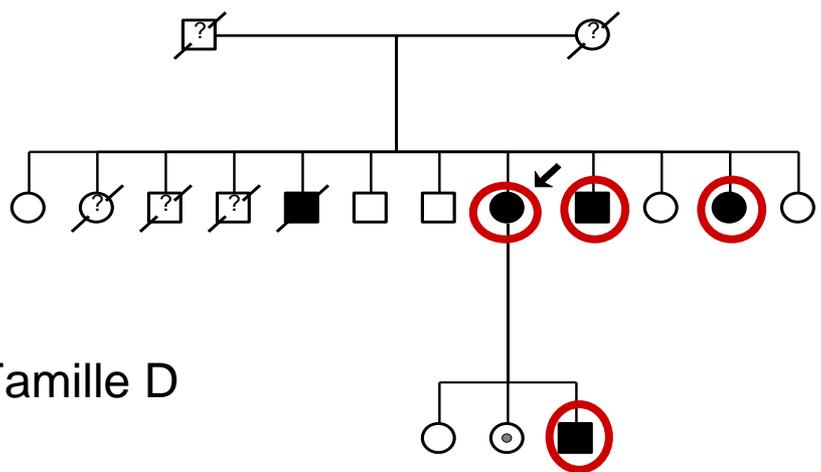


Famille C



+ 100 « petits noyaux »
(2 ou 3 atteints)

Famille D

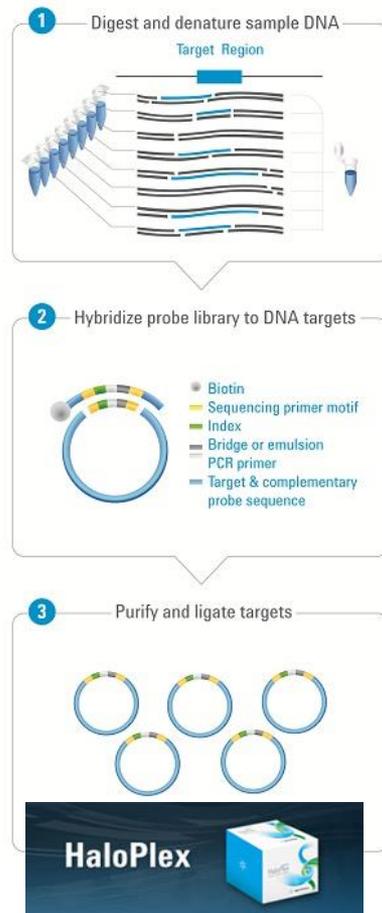


Famille B

Emmanuelle Bourcereau

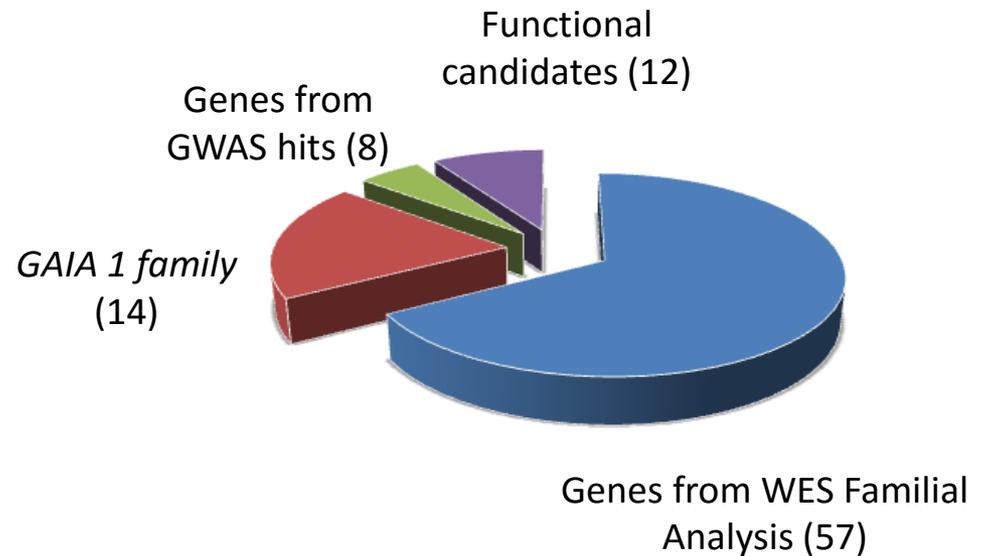
Haloplex design

➤ Target-resequencing HaloPlex technology In solution Hybridization capture system



mean Target coverage 99%

91 genes sequenced



Burden test: analysis pipeline

95 familial ICA samples



554 control samples



French exome project

91 candidate genes

HaloPlex
(Circularisation)

Whole Exome

Agilent Sure select V5 + UTR
(Hybridization)



Filtering

- 1) If ExAC=NA → <3%
- 2) Rare variants (ExAC < 0,1%)

Burden test
Statistical tests (p value) (CAST)

Mathilde Karakachoff

ANR 2015

ICAN: Understanding the pathophysiology of Intracranial Aneurysm





Cohorte nationale des AIC The ICAN project



- Initialement centré sur familiales et génétique
→ comprendre la physiopathologie des **AIC au sens large**.
- Réseau national → recrutement de cas **familiaux ET sporadiques**
- Recueil de données **cliniques, biologiques, et d'imagerie**
→ validation de gènes candidats
→ exploration de nouvelles voies de signalisation



Niveau de participation



- **Level 1.0** : un patient porteur d'un AIC par famille pour analyse génétique
– déjà en place à Angers, Tours, Rennes, Poitiers, Bordeaux, Créteil
- **Level 1.A** : Tout porteur d'AIC pour analyse génétique
- **Level 1.B** : Tout porteur d'AIC pour analyses biologiques
- **Level 2** : Dépistage des apparentés au 1^{er} degré des formes familiales d'AIC

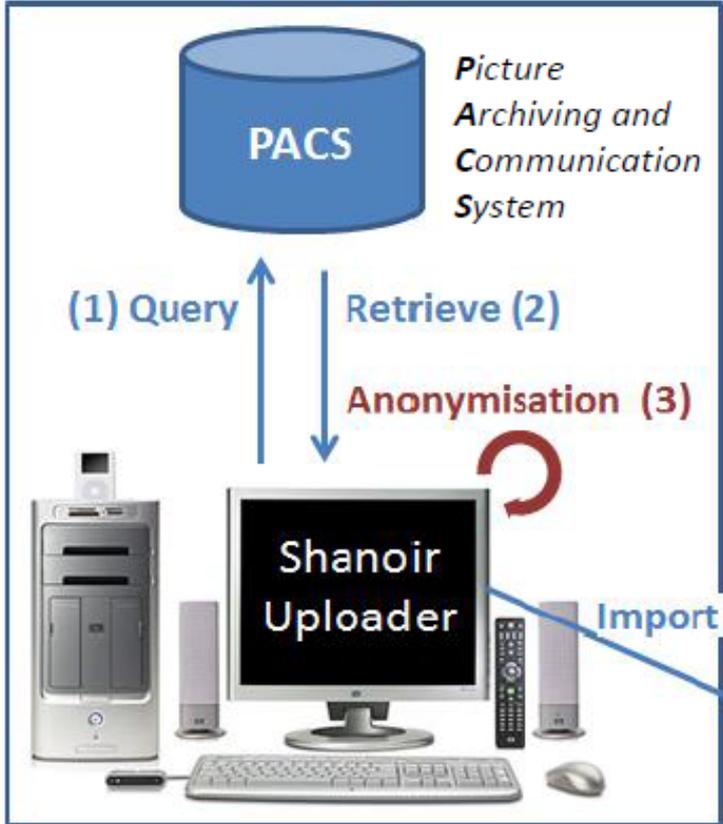


Clinical Datas



- Quantification smoking habits
- Hypertension
- Cardio vascular history (MI, Stroke ...)
- Treatment (statins, anti-inflammatory drugs, hormone replacement therapy ...)
- History of rupture

Imaging Datas



Functionalities

- Download data from a local PACS (1)(2) or from a CD or hard drive
- Anonymization (3)
- Upload data on the Shanoir server (4)

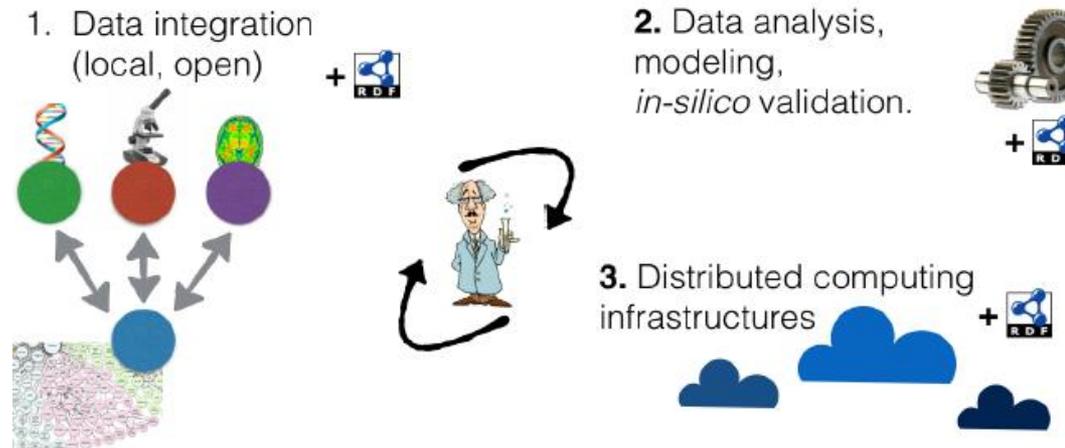
Then, go to Shanoir platform to complete the meta-data information and hence finish the upload



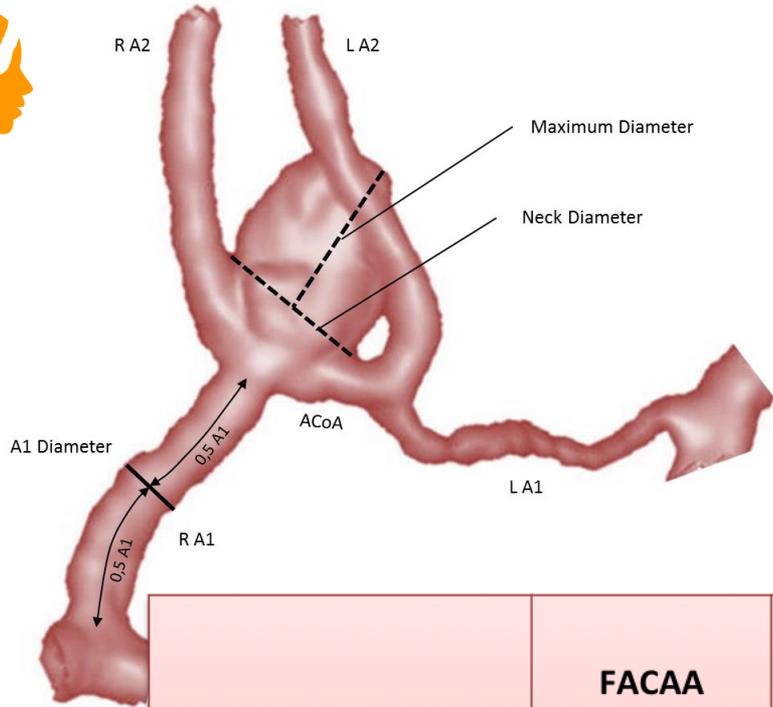
Manufacturer	Model
GE Healthcare	Centricity PACS
Maincare Solutions	McKesson Radiology
Agfa	IMPAX
Telemis	Telemis
Carestream	Carestream Vue PACS
Global Imaging	GXD5 Pacs

PACS compatibility tests (11/2015)

- Jointly exploiting diverse and massive datasets
- Linked data infrastructure → *in silico* validation scenarios
- Combining diverse clinical features with circulating or quantitative imaging biomarkers
- Structured metadata →
 - Query, filter and join these heterogeneous datasets from multiple viewpoints
 - Open data reuse perspectives, beyond the project timeframe and beyond its initial objectives.



Alban Gaignard



Used Case : Inherited transmission of an anatomic conformation favoring aneurismal formation of the anterior communicating artery?

Parameter	FACAA (n=24)	HFDR (n=20)	SACAA (n=24)	p value*	p value†	p value‡
VAC (%)	20.5 (10.6-29.5)	7.9 (5.2-15.6)	14.7 (7.2-21.1)	0.002§	0.17§	0.15§
A1-A2 angle on the AIC side (degrees)	105.69 (95.46-116.98)	121.03 (113.83-127.99)	105.11 (86.21-121.42)	0.003§	0.95§	0.007§

Bourcier et al. J. Neurosurg 2016 under review





Objectif : 1500 patient/ an

Le réseau
ICAN



30 Mars : SFNR à Paris → Réunion de lancement
1^{er} Mai : début des inclusions



TRIAL

Understanding the pathophysiology of intracranial aneurysm: The ICAN project

Bourcier R(1-2), Chatel S(2), Bourcereau E(2), Le Marec H(2-3), , Daumas DuportB(1), Sevin-Allouet M(4), Guillon B(4), Roualdes V(5), Riem T(5), Isidor B(6), Lebranchu P(7), Connault J(8), Le Tourneau T(2-3), Gaignard A(2), Redon R(2), Desal H(1-2)

and the ICAN Investigators

- 1-Neuroradiological department, University Hospital of Nantes, France
- 2-INSERM Unit 1087, "L'institut du thorax"
- 3-Cardiology department, University Hospital of Nantes, France
- 4-Neurology department, University Hospital of Nantes, France
- 5-Neurosurgery department, University Hospital of Nantes, France
- 6-Clinical genetics department, University Hospital of Nantes, France
- 7-Ophthalmologic department, University Hospital of Nantes, France
- 8-Vascular medicine department, University Hospital of Nantes, France



Remerciements



Service de Neuroradiologie du CHU de Nantes : Hubert Desal, Benjamin Daumas-Duport, Alina Lintia, Frédérique Toulgoat, Elisabeth Auffray-Calvier, Cédric Lenoble, Vincent Lallinec, Alexis Moles



CIC THORAX Génétique du CHU de Nantes: Emmanuelle Bourcereau, Guenola Coste, Maud Rosso, Aurélie Thollet



DRCI du CHU de Nantes : Léa Ferrand



INSERM UMR 1087/ CNRS UMR 6291, « l'institut du thorax » : Stéphanie Chatel, Richard Redon, Gervaise Loirand, Hervé Le Marec, Stéphanie Bonnaud, Solena Le Scouarnec, Mathilde Karakachoff, Sandrine Heurtebise-Chrétien, Estelle Baron, Gilliane Chadeuf, Christian Dina, Floriane Simonet, Pierre Lindenbaum, Vimla Mayoura, Séverine Abramatic, Antoine Rimbart, Portero Vincent, Xavier Daumy



CERVCO – Anne Joutel



The GAIA Investigators : Garnier-Viarouge MP, Pasco A, Lacour M, Velasco S, Boucebci S, Herbreteau D, Papagiannaki C, Bibi R, Gauvrit JY, Ferre JC, Raoult H, Gallas S, Berge J et Barreau X.



Fondation GENAVIE : Vimla Mayoura



Plateforme génomique : Audrey Donnart, Laetitia Duboscq

