



Données de santé longitudinales pour la recherche

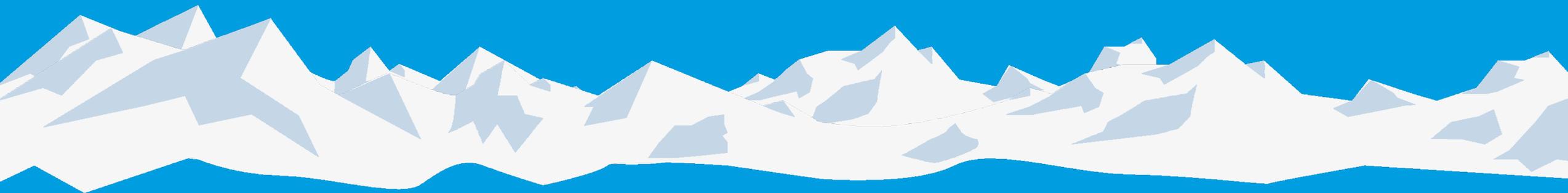
Exemple des maladies rares

Pr Julien Thevenon – 18 octobre 2023



1 ●

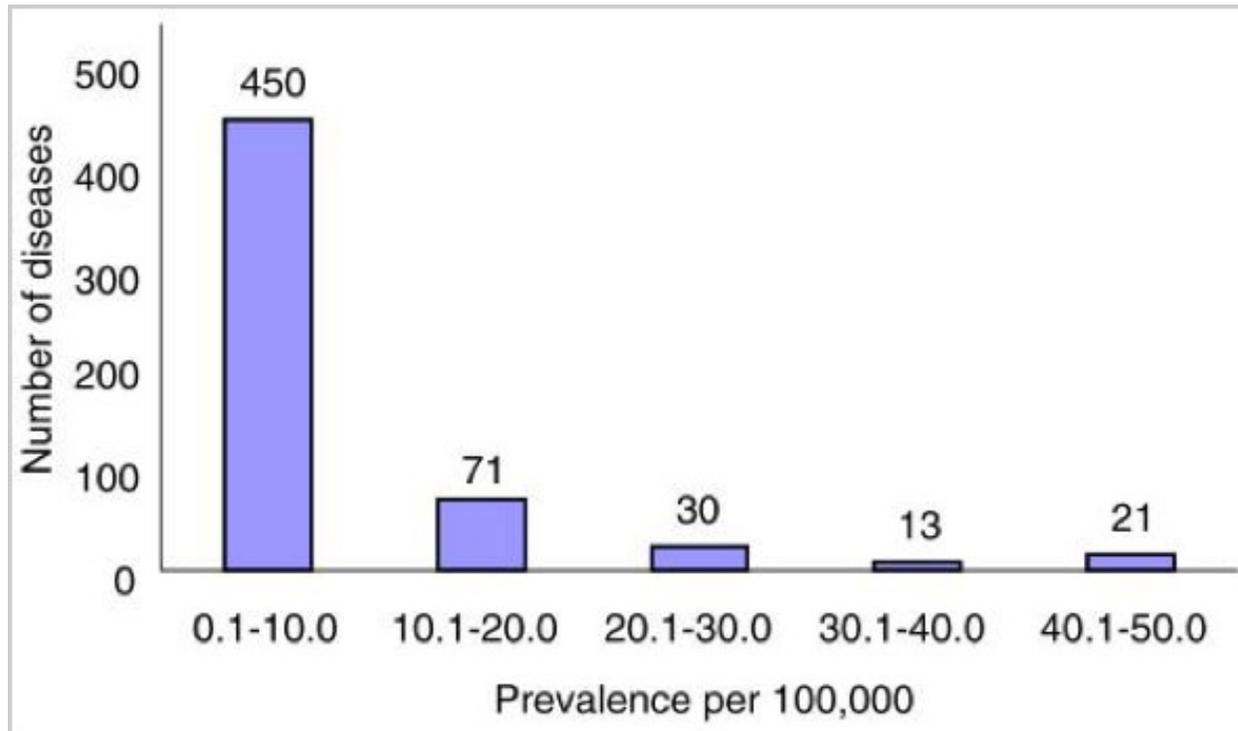
Que sont les maladies rares & quelles données existent ?



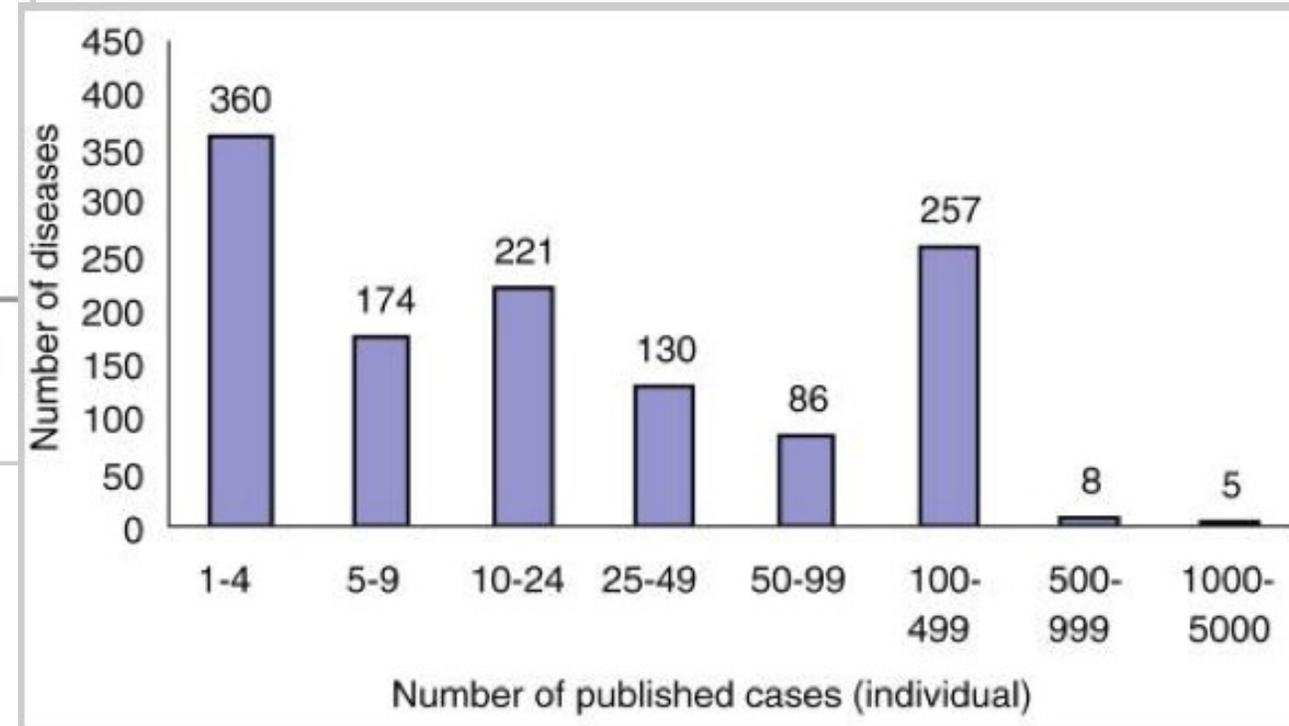
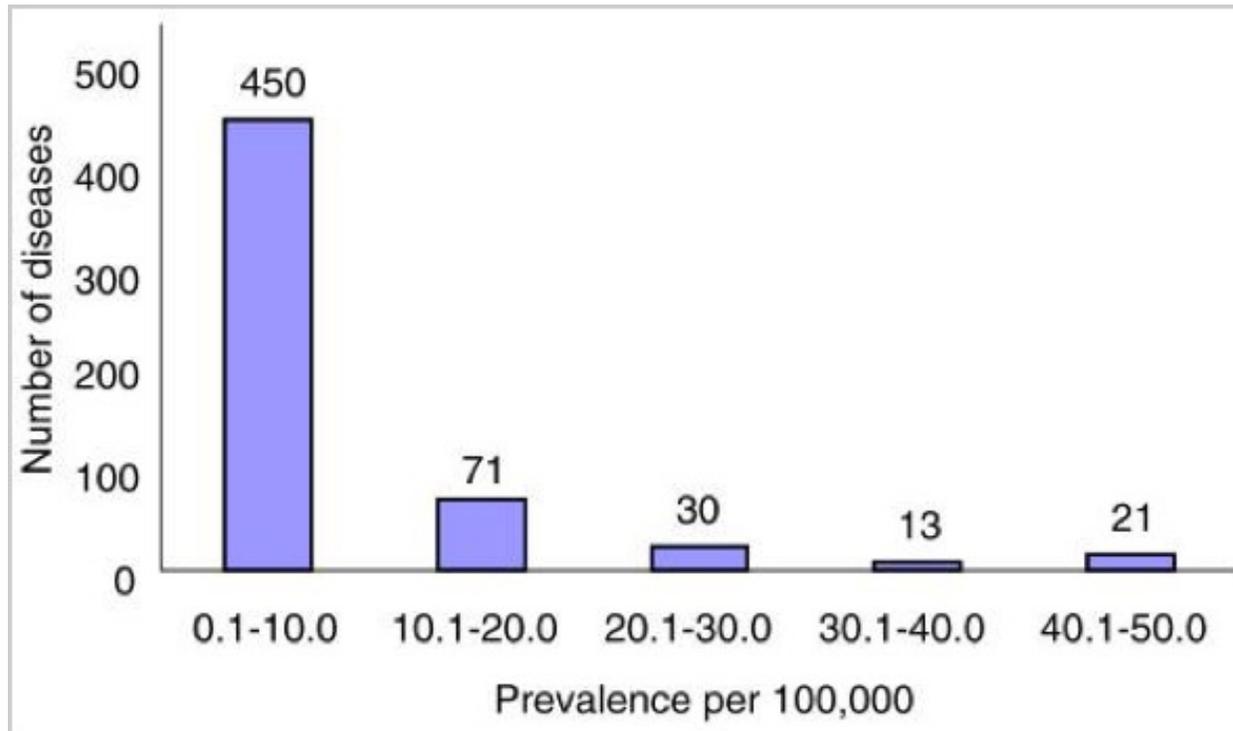
Les maladies rares en quelques chiffres

7000 maladies rares	3200 gènes responsables de maladies rares identifiés	20% de maladies rares non génétiques	350 millions de malades souf- frant de maladie rare à travers le monde et 3 millions en France
75% des malades sont des enfants	50% des malades sont sans diagnostic pré- cis	95% des maladies rares n'ont pas de traite- ment curatif	1/4 des personnes at- teintes attendent 4 ans pour que le diagnostic soit envi- sagé
1,5 an : délai pour poser un diagnostic et plus de 5 ans pour 1/4 des personnes atteintes	5 maladies dépistées en néonatal	12% des nouveaux mé- dicaments sont des médicaments dits orphelins	50% des nouvelles thé- rapies génétiques s'appliquent aux maladies rares

Partage de données et d'expériences en maladies rares



Partage de données et d'expériences en maladies rares



Efforts anciens et soutenus de collecte de données

Plan national maladies rares 2005-2008

“ Assurer l'équité pour l'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge ”

Ministère de la Santé et des Solidarités

2011-2014

Plan national maladies rares

Qualité de la prise en charge, Recherche, Europe : une ambition renouvelée

Axes, Mesures, Actions



MINISTÈRE DE L'ÉCONOMIE, DES FINANCES ET DE L'INDUSTRIE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA COHÉSION SOCIALE

MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE L'EMPLOI ET DE LA SANTÉ

PLAN NATIONAL MALADIES RARES 2018-2022

Partager l'innovation, un diagnostic et un traitement pour chacun

maladies rares



Efforts anciens et soutenus de collecte de données

Plan national maladies rares 2005-2008

“ Assurer l'équité pour l'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge ”

Ministère de la Santé et des Solidarités

2011 - 2014

Plan national maladies rares

Qualité de la prise en charge, Recherche, Europe : une ambition renouvelée

Axes, Mesures, Actions



MINISTÈRE DE L'ÉCONOMIE, DES FINANCES ET DE L'INDUSTRIE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA COHÉSION SOCIALE

MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE L'EMPLOI ET DE LA SANTÉ

PLAN NATIONAL MALADIES RARES 2018-2022

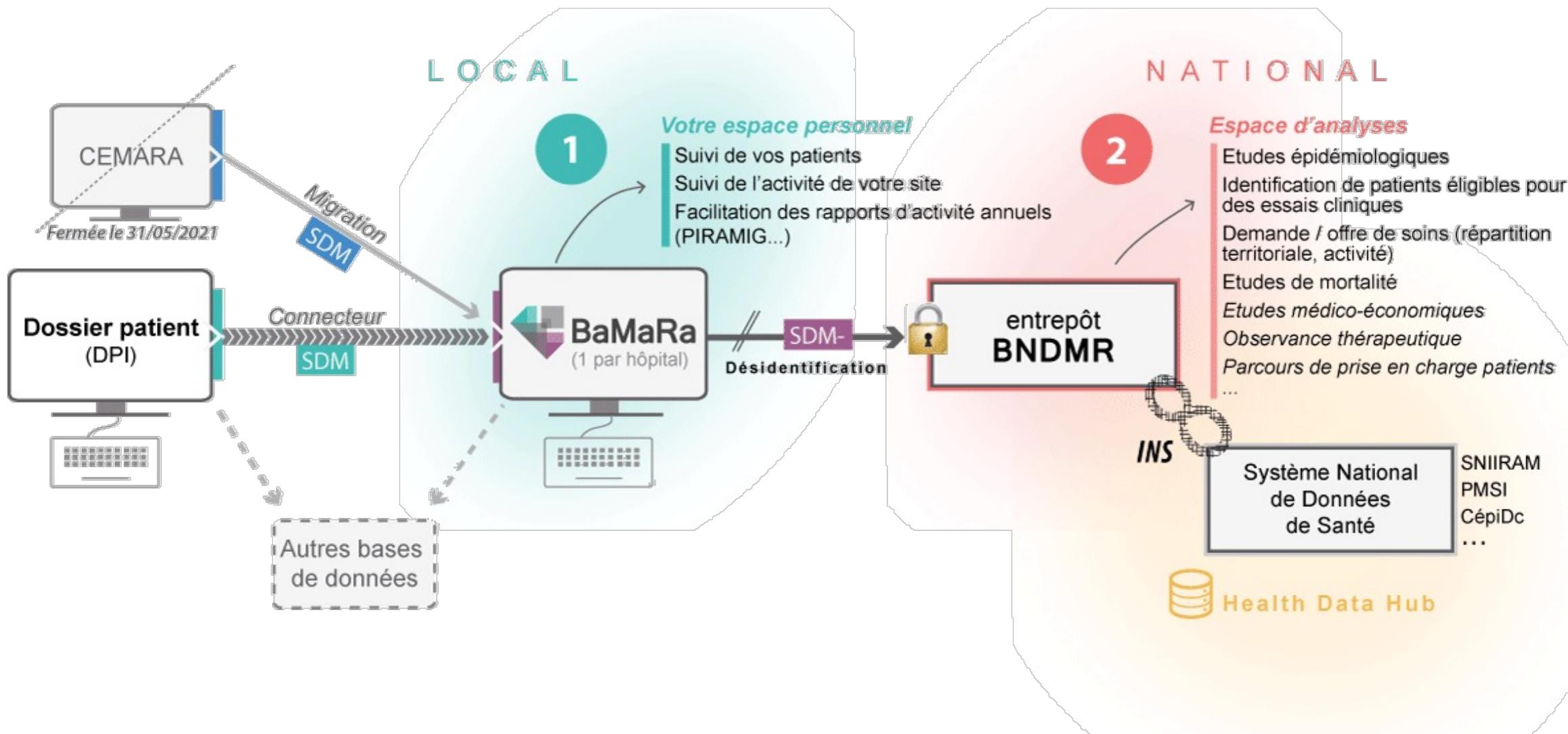
Partager l'innovation, un diagnostic et un traitement pour chacun

maladies rares

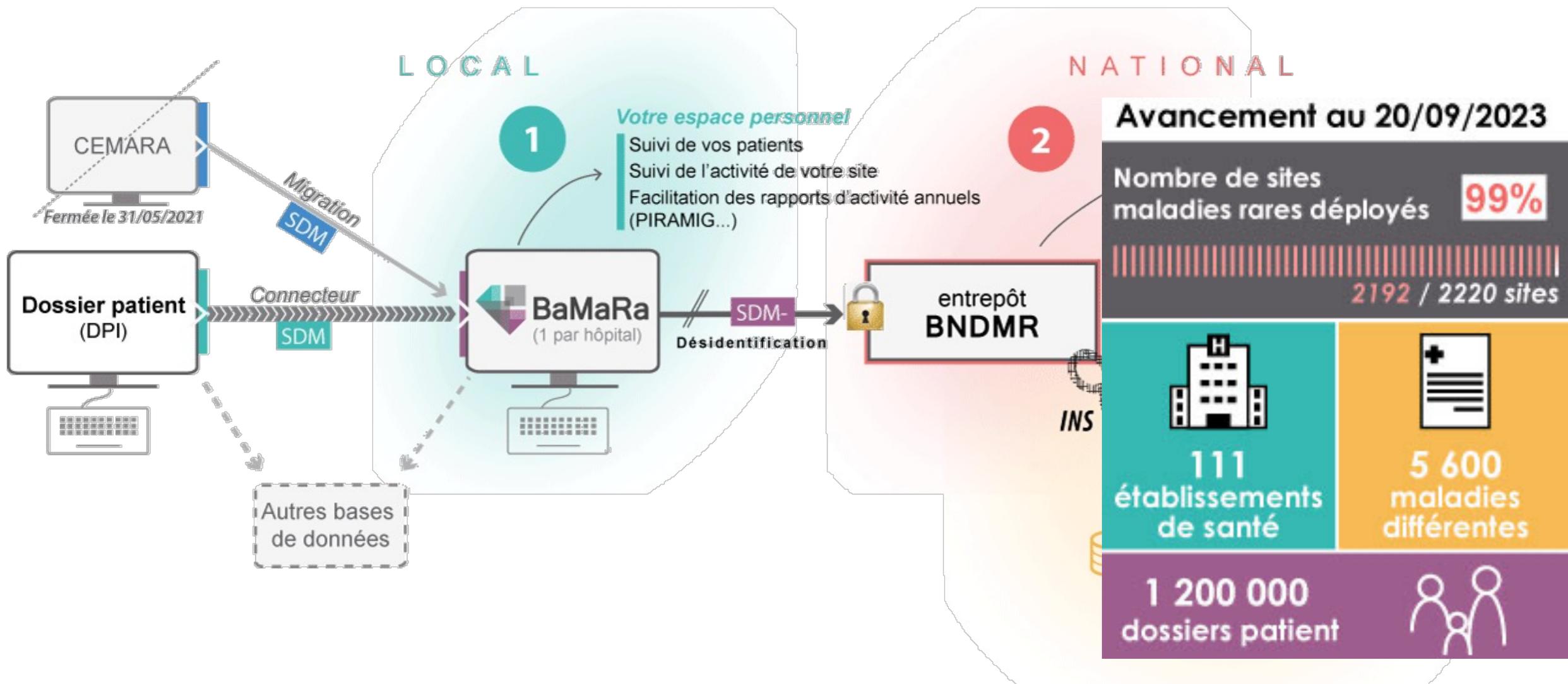


En cours d'élaboration
2024 - xxxx

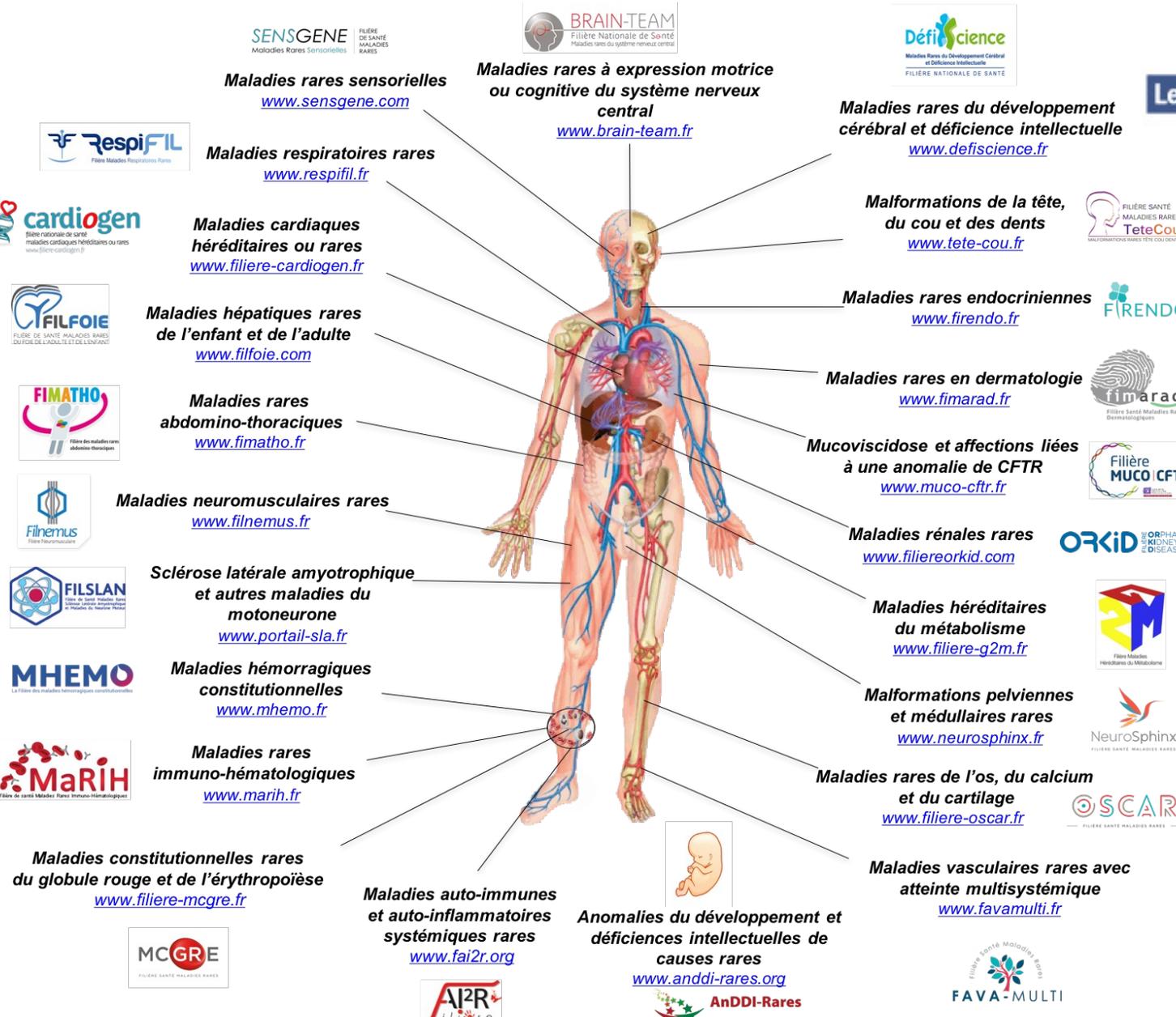
Banque Nationale de Données Maladies Rares



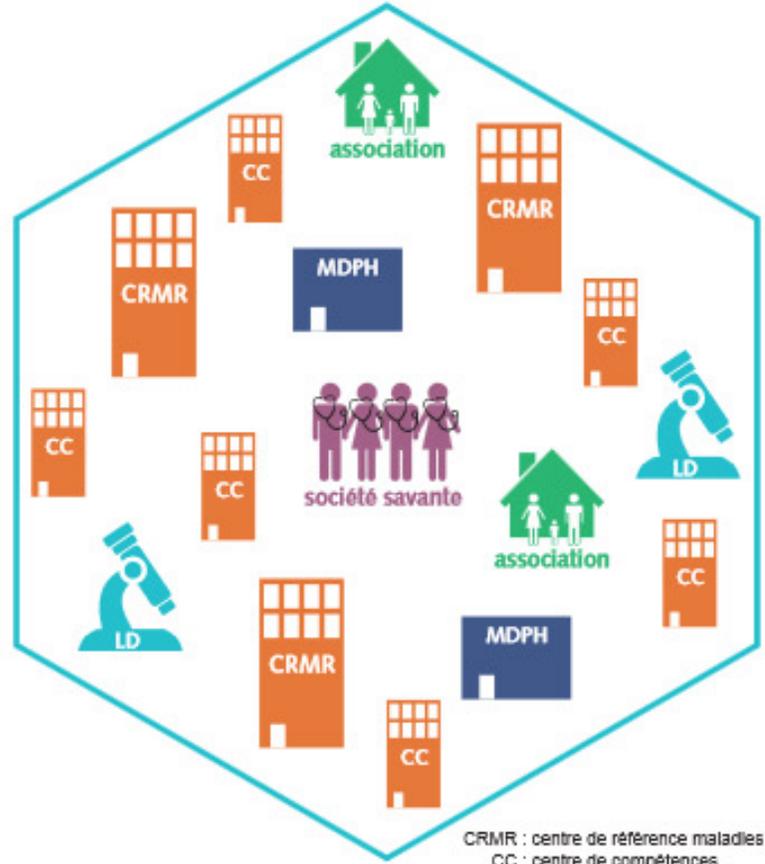
Banque Nationale de Données Maladies Rares



Suspecter une maladie rare, consulter un centre expert



Les acteurs de la filière de santé maladies rares :



CRMR : centre de référence maladies rares
 CC : centre de compétences
 MDPH : maison départementale des personnes handicapées
 LD : laboratoire de diagnostic

2

Les moyens du diagnostic

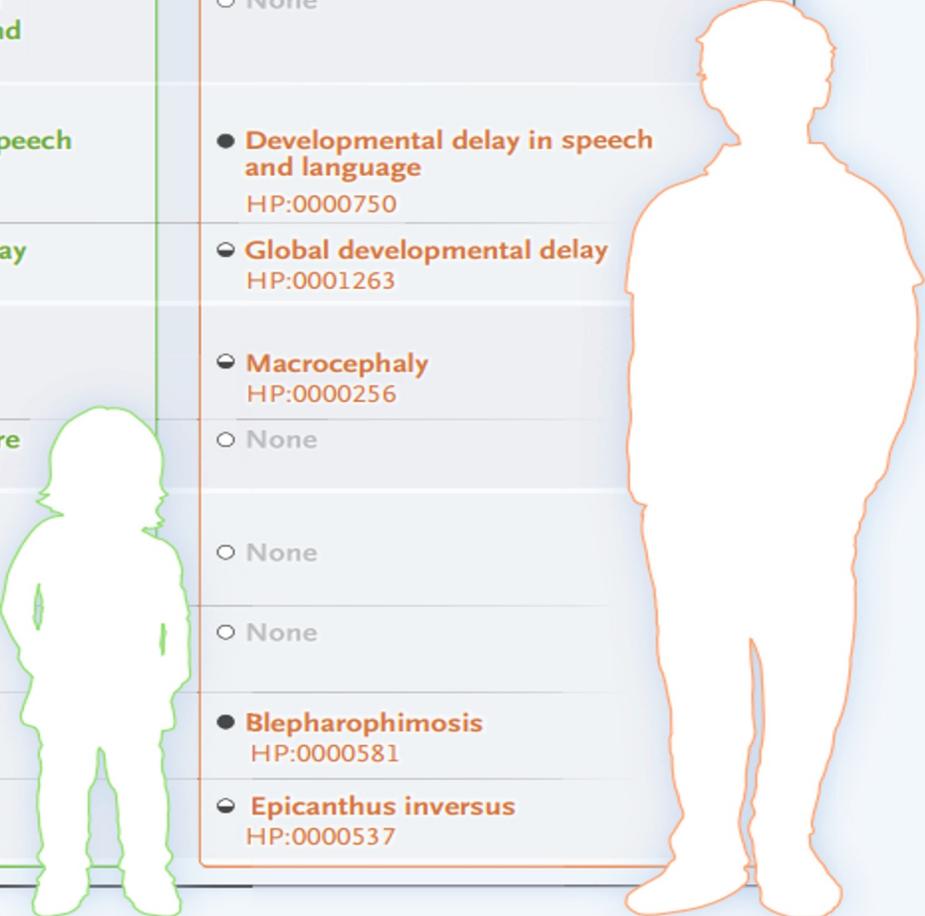


Modélisation des maladies rares

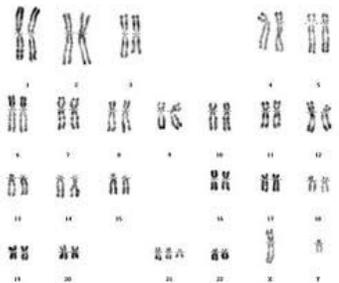
Current Discrete Clinical Data	Emerging High-Throughput Data
PHENOTYPIC FEATURES Family history Clinical notes Clinical laboratory tests	Pedigree analysis Exercise Data from wearable devices Biomonitoring
ENVIRONMENT Diagnostic imaging Drugs prescribed Survey instruments	Biomonitoring Drug adherence (data from PBM) Microbiome Diet Metabolomics Epigenomics
GENETICS Interpreted variants in single genes	Exomes Genomes

Modélisation des maladies rares

Wiedemann–Steiner Syndrome Profile	Patient 1 Profile (3-year-old girl)	Patient 2 Profile (14-year-old boy)
DIGITS		
Short toe HP:0001831	<input type="radio"/> None	<input checked="" type="radio"/> Long toe HP:0010511
Short middle phalanx of finger HP:0005819	<input checked="" type="radio"/> Cone-shaped epiphysis of the phalanges of the hand HP:0010230	<input type="radio"/> None
DEVELOPMENT		
Developmental delay in speech and language HP:0000750	<input checked="" type="radio"/> Developmental delay in speech and language HP:0000750	<input checked="" type="radio"/> Developmental delay in speech and language HP:0000750
Intellectual disability HP:0001249	<input checked="" type="radio"/> Global developmental delay HP:0001263	<input checked="" type="radio"/> Global developmental delay HP:0001263
SKELETAL		
Microcephaly HP:0000252	<input checked="" type="radio"/> Microcephaly HP:0000252	<input checked="" type="radio"/> Macrocephaly HP:0000256
Short stature HP:0004322	<input checked="" type="radio"/> Proportionate short stature HP:0003508	<input type="radio"/> None
FACIAL		
Thin upper lip HP:0000219	<input checked="" type="radio"/> Thick upper lip HP:0000215	<input type="radio"/> None
Hypertelorism HP:0000316	<input checked="" type="radio"/> Hypertelorism HP:0000316	<input type="radio"/> None
Blepharophimosis HP:0000581	<input type="radio"/> None	<input checked="" type="radio"/> Blepharophimosis HP:0000581
Epicanthus HP:0000286	<input type="radio"/> None	<input checked="" type="radio"/> Epicanthus inversus HP:0000537

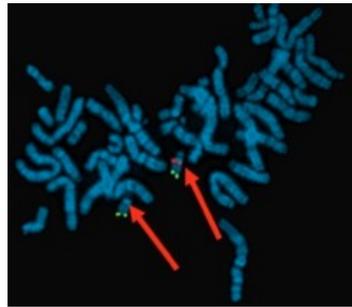
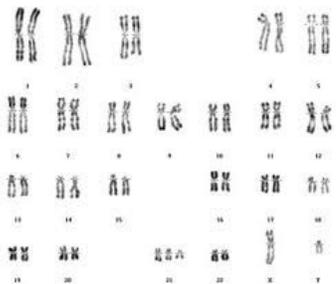


Evolution des examens diagnostiques disponibles



1959

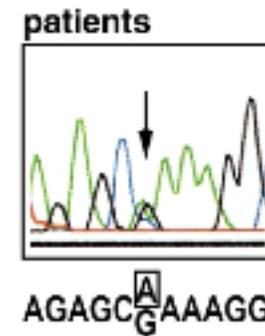
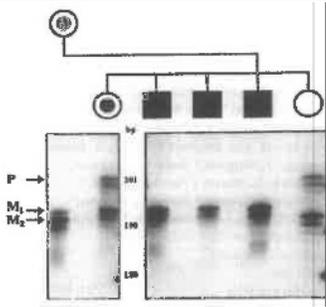
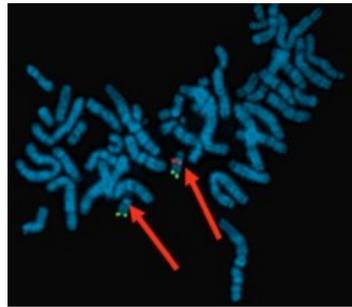
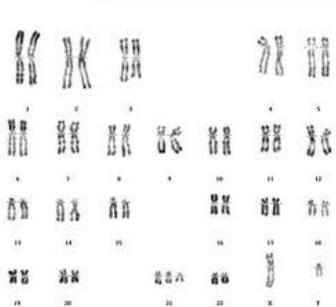
Evolution des examens diagnostiques disponibles



1959

80s

Evolution des examens diagnostiques disponibles



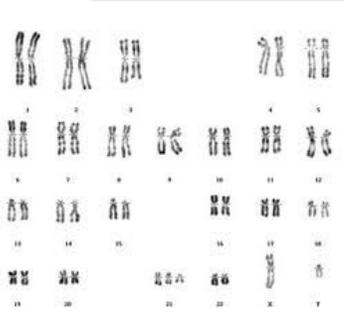
1959

80s

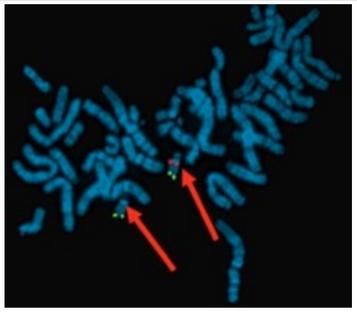
90s

90s

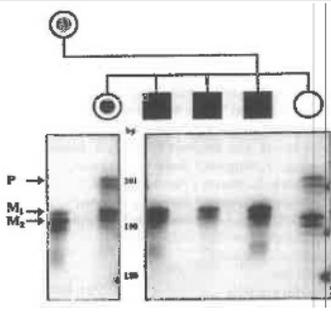
Evolution des examens diagnostiques disponibles



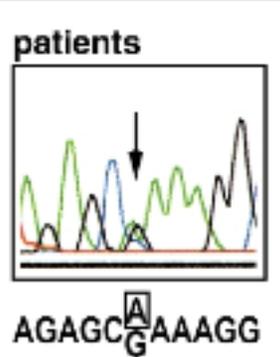
1959



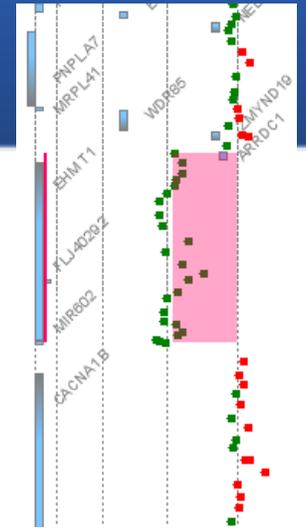
80s



90s

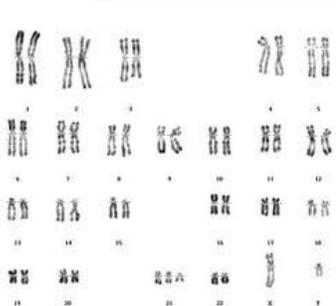


90s

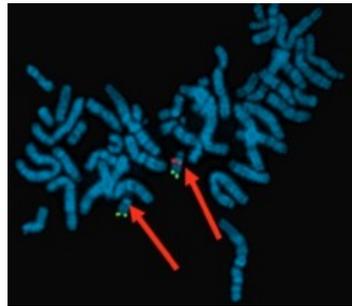


2000s

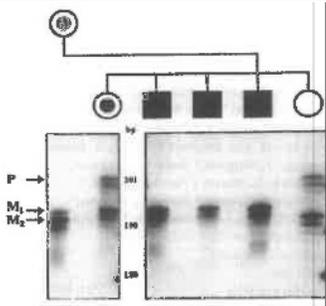
Evolution des examens diagnostiques disponibles



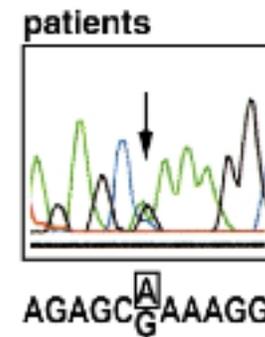
1959



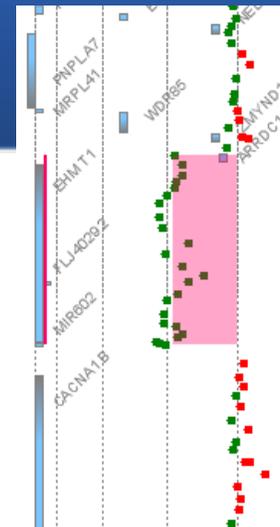
80s



90s



90s

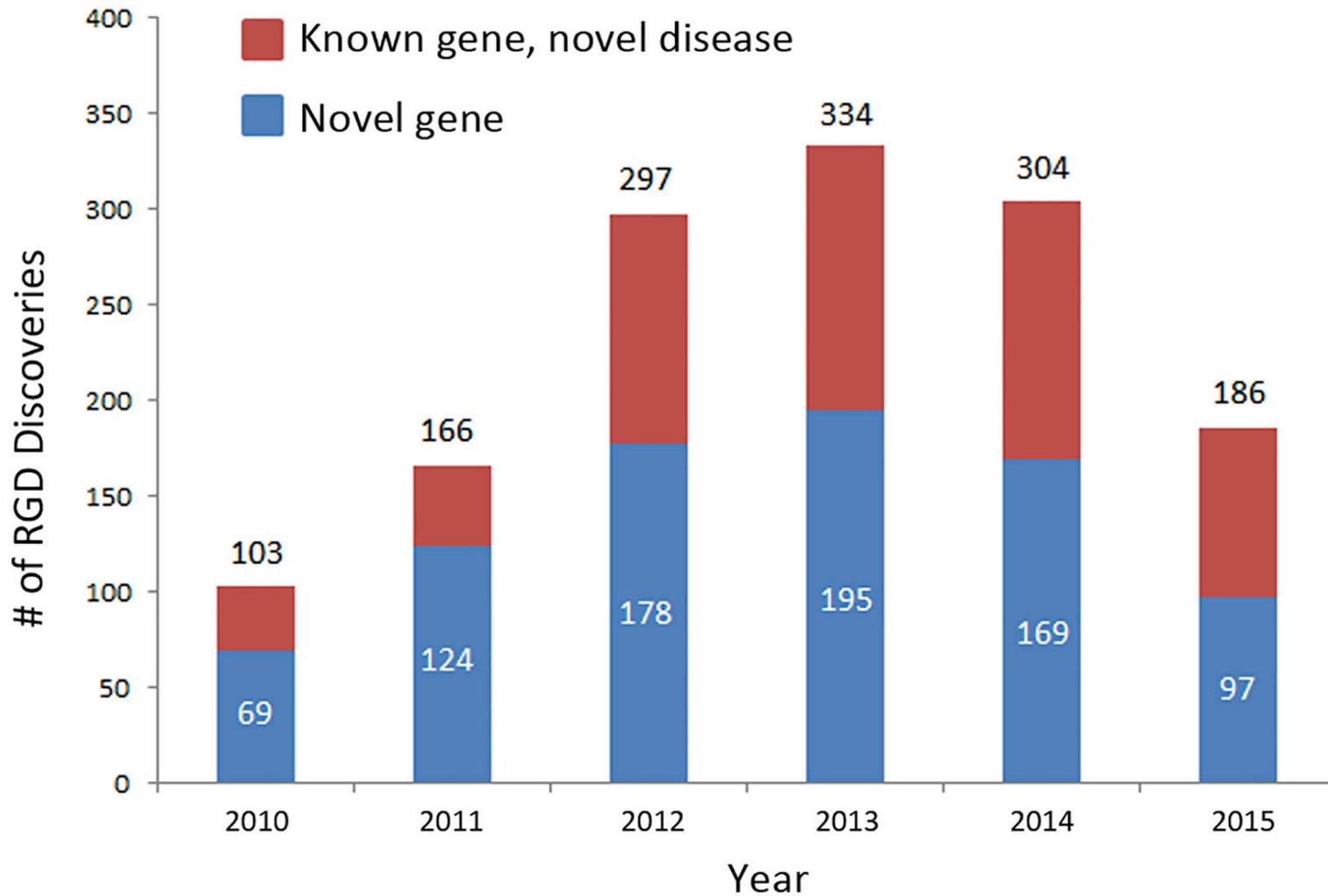


2000s

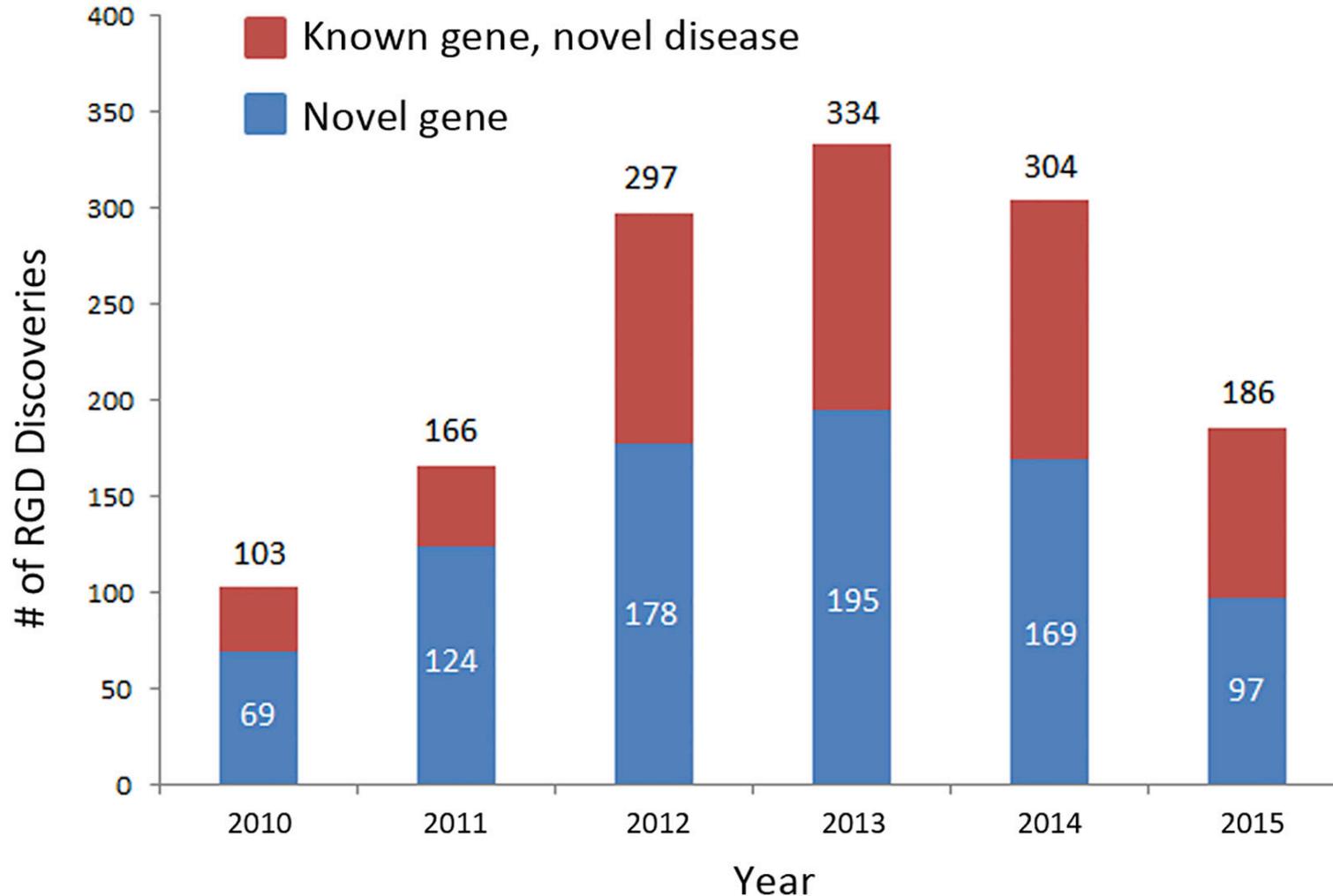


2020

Découverte de gènes dans les années 2010-2020



Découverte de gènes dans les années 2010-2020



Impact majeur sur le conseil génétique, la démarche diagnostique familiale, etc...

Mais modeste sur la prise en charge

3

Des histoires naturelles pour
modifier la prise en charge



Histoires naturelles : du diagnostic au pronostic ...

De novo mutations in the gene encoding STXBP1
(MUNC18-1) cause early infantile epileptic
encephalopathy

2008



Histoires naturelles : du diagnostic au pronostic ...

De novo mutations in the gene encoding STXBP1 (MUNC18-1) cause early infantile epileptic encephalopathy

SHORT REPORT

Intellectual disability without epilepsy associated with *STXBP1* disruption

2008

2009

2011

De Novo *STXBP1* Mutations in Mental Retardation and Nonsyndromic Epilepsy

Fadi F. Hamdan, PhD,¹ Amélie Piton, PhD,²

Histoires naturelles : du diagnostic au pronostic ...

De novo mutations in the gene encoding STXBP1 (MUNC18-1) cause early infantile epileptic encephalopathy

SHORT REPORT

Intellectual disability without epilepsy associated with *STXBP1* disruption

2008

2009

2011

2016

De Novo *STXBP1* Mutations in Mental Retardation and Nonsyndromic Epilepsy

Fadi F. Hamdan, PhD,¹ Amélie Piton, PhD,²

VIEWS & REVIEWS

STXBP1 encephalopathy

A neurodevelopmental disorder including epilepsy

Histoires naturelles : du diagnostic au pronostic ...

De novo mutations in the gene encoding STXBP1 (MUNC18-1) cause early infantile epileptic encephalopathy

2008

2009

2011

2016

2023

SHORT REPORT

Intellectual disability without epilepsy associated with *STXBP1* disruption

RESEARCH ARTICLE

Natural History and Developmental Trajectories of Individuals With Disease-Causing Variants in *STXBP1*

De Novo *STXBP1* Mutations in Mental Retardation and Nonsyndromic Epilepsy

Fadi F. Hamdan, PhD,¹ Amélie Piton, PhD,²

VIEWS & REVIEWS

***STXBP1* encephalopathy**

A neurodevelopmental disorder including epilepsy

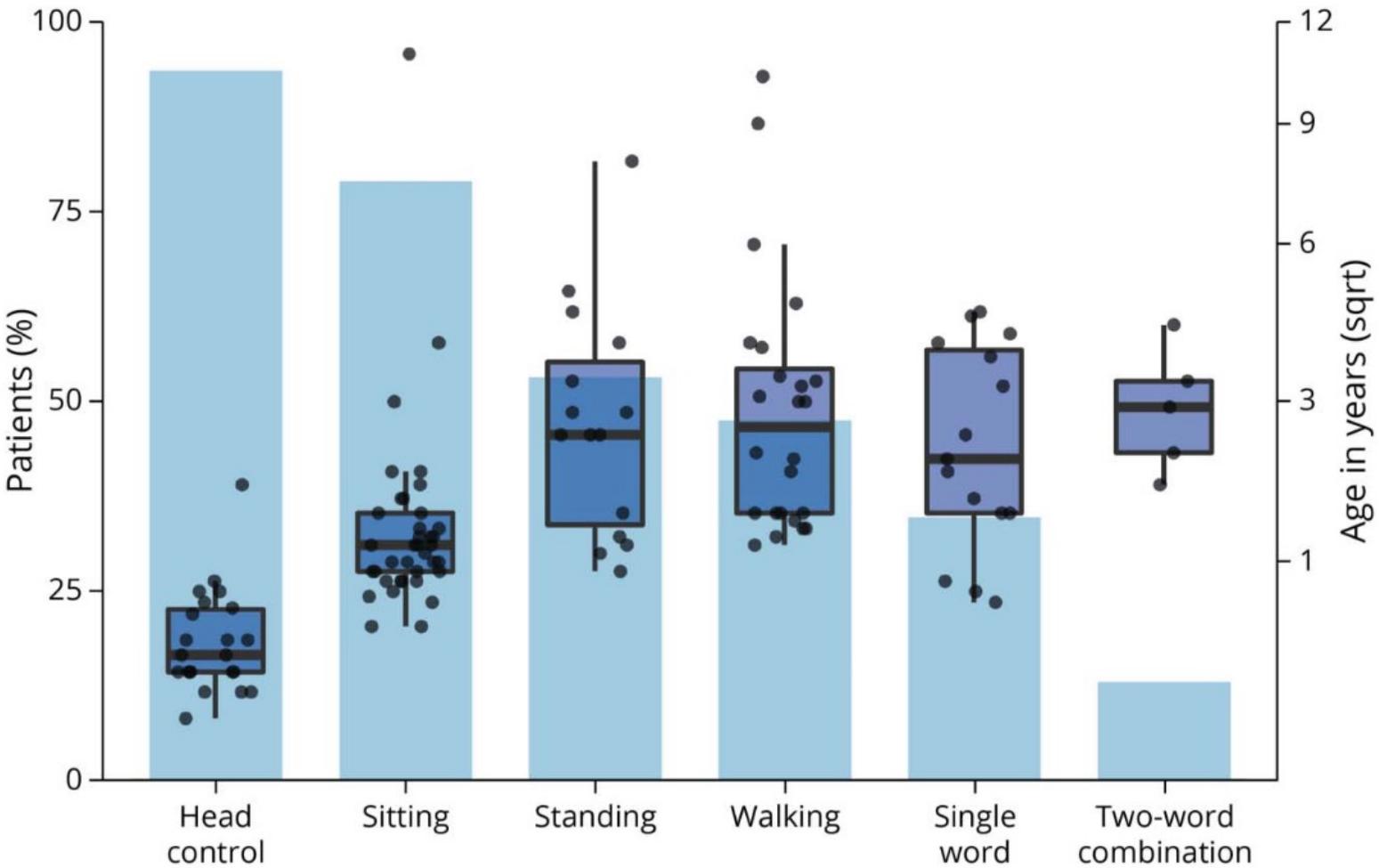
Histoires naturelles : du diagnostic au pronostic ...

Table 1 Demographic Data of the Cohort

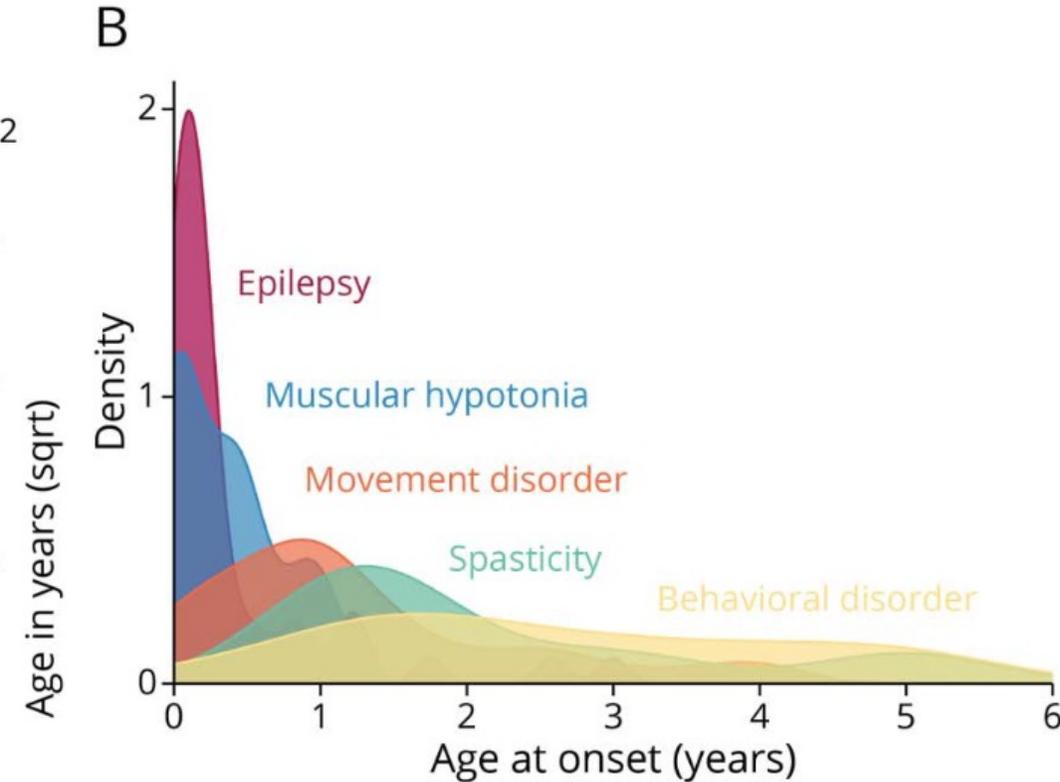
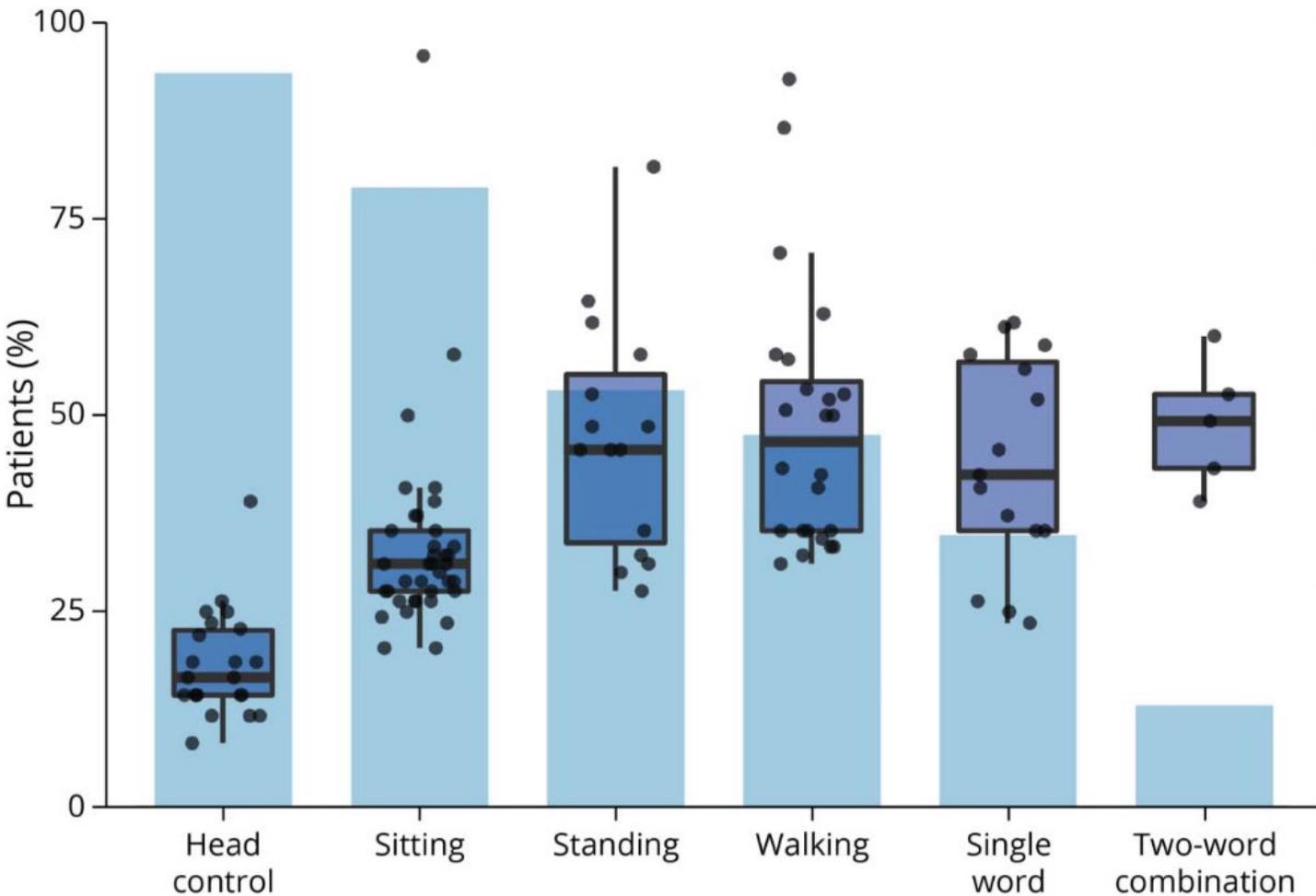
Cases, n	71
Age at inclusion, y, median (IQR)	5.3 (3.5–9.3), n = 71
Sex, n (%)	
Female	29/71 (41)
Male	42/71 (59)
Age at symptom onset, mo, median (IQR)	2 (1–9), n = 61
Age at genetic diagnosis, mo, median (IQR)	29 (11.5–57.5), n = 71
Diagnostic delay, mo, median (IQR)	19 (6–51.5), n = 61
Epilepsy, n (%)	53/71 (75)
Epileptic spasms, n (%)	20/70 (29)
Generalized-onset epilepsy, n (%)	30/70 (43)
Focal-onset epilepsy, n (%)	39/70 (56)
NA, n (%)	1/70 (1)
Epilepsy onset	
Age at epilepsy onset, mo, median (IQR)	2 (1–7), n = 49
Neonatal onset (<1 mo), n (%)	12/49 (24)
Early onset (≥1 mo–2 y), n (%)	31/49 (63)
Late onset (≥2 y), n (%)	6/49 (12)
Seizure freedom at inclusion, n (%)	23/50 (46)
Age at seizure remission, mo, median (IQR)	16.5 (6.8–35.7), n = 20
Predicted protein function (n = 71), n (%)	
Protein loss	33 (46)
Residual protein function	38 (54)

Abbreviation: IQR = interquartile range.

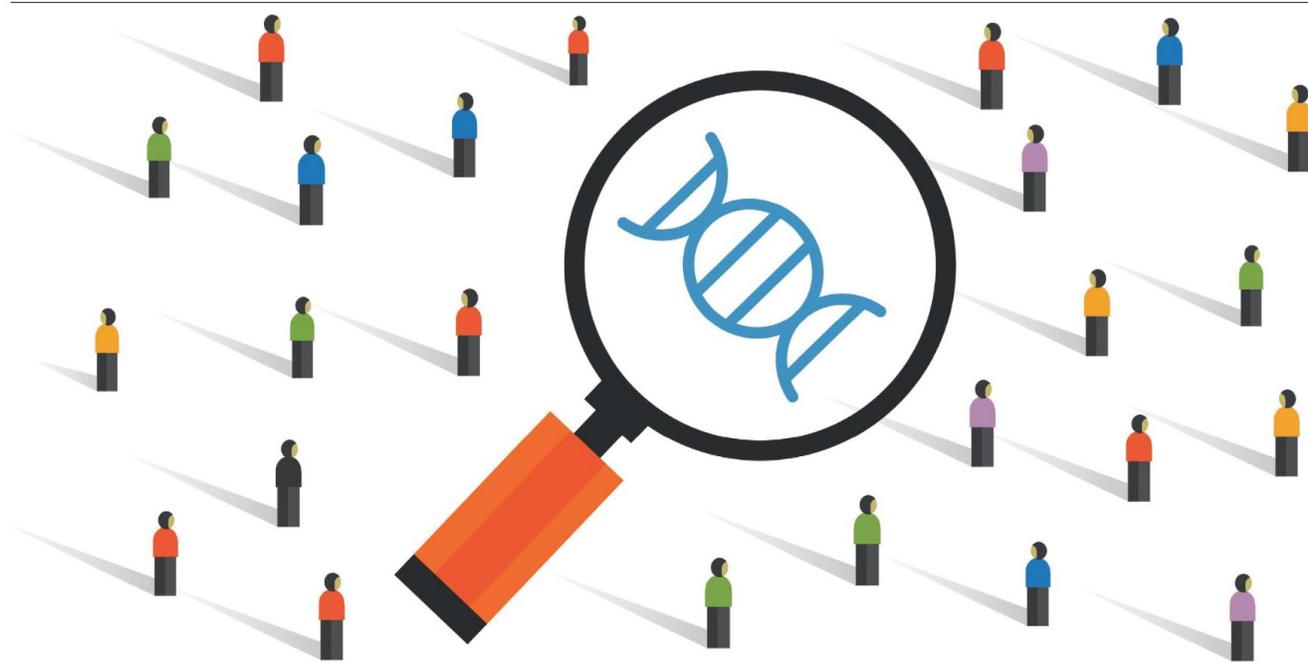
Histoires naturelles : du diagnostic au pronostic ...



Histoires naturelles : du diagnostic au pronostic ...



... Pré-requis aux essais cliniques



RARE-DISEASE RESEARCHERS PIONEER A UNIQUE APPROACH TO CLINICAL TRIALS

Randomization and placebo groups are giving way to biomarkers, real-world data from wearables, and multi-center and adaptive trials. **By Mike May**

... Pré-requis aux essais cliniques



Merci pour votre attention



L'équipe AURAGEN
Tous les prescripteurs
Tous les biologistes impliqués



Service GGP
On recrute !
Contact : Jthevenon@chu-grenoble.fr



Institut pour l'avancée des Biosciences
Institut de Neurosciences de Grenoble
Institut Multidisciplinaire d'IA