



GenIDA

Plateforme participative de recherche
clinique sur les formes de déficience
intellectuelle, d'autisme et d'épilepsie
d'origine génétique

<https://genida.unistra.fr/>



La déficience intellectuelle (DI) avec ou sans manifestation de troubles du spectre autistique (TSA) et/ou d'épilepsie touche 1 à 2 % de la population, et il est estimé que plus de 50 % de ces cas ont une cause génétique unique (mutation dans un gène, anomalie chromosomique ou variation du nombre de copies / CNV).

Notre compréhension des causes génétiques des troubles du neurodéveloppement (TND) a progressé de façon spectaculaire au cours de la dernière décennie, et ce, notamment grâce à l'utilisation du séquençage à haut débit depuis 2012.

Ce sont plus de 1000 gènes et anomalies chromosomiques récurrentes qui sont impliqués dans ces formes génétiques de DI ou TSA, qui restent souvent insuffisamment décrites sur les plans du spectre clinique, des problèmes médicaux associés et de l'histoire naturelle, du fait de leur rareté et du nombre souvent limité de patients observés.



A titre d'exemple, il a fallu 10 ans d'étude diagnostique et phénotypique de familles concernées par le syndrome du X fragile à l'échelle mondiale (1991-2001)¹ pour établir, à partir de seulement 5 cas initiaux, que les porteurs masculins de la prémutation X fragile peuvent présenter une pathologie neurodégénérative à déclenchement tardif² et 3 années supplémentaires ont été nécessaires pour collecter des données permettant d'estimer la pénétrance de la maladie liée à l'âge³.

Dans un tel contexte, comment construire efficacement des cohortes de patients afin d'obtenir des données suffisantes et complètes pour identifier les informations d'intérêt médical pour les familles et les professionnels ?

¹Rousseau et al. 1991, ²Hagerman et al. 2001, ³Jacquemont et al. 2004

GenIDA

GenIDA* est une **base de données participative internationale** initiée en 2016, dans le but de **mieux caractériser les manifestations cliniques et les histoires naturelles de ces formes génétiques de DI et/ou TSA.**

L'objectif de ce projet est d'**accélérer les connaissances sur ces pathologies rares** en renforçant la **participation des personnes atteintes, de leurs familles et des associations concernées** pour **créer des cohortes internationales de patients de taille suffisante** afin que les médecins, chercheurs et autres professionnels puissent en **extraire des données nouvelles médicalement significatives** pour améliorer la prise en charge des personnes atteintes.

GenIDA permet également la réalisation d'études longitudinales permettant de suivre en particulier l'évolution des compétences cognitives et des éventuels troubles du comportement des personnes atteintes.



Recueil de données de santé et de comportement



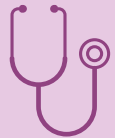
Analyse statistique des données et synthèse des informations



Partage des données avec les patients/familles & les professionnels

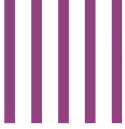


Favoriser les interactions entre patients/familles & professionnels



Génération de données nouvelles et médicalement significatives

Pour cela, les personnes atteintes et leurs familles sont sollicitées pour répondre à un questionnaire structuré disponible en 8 langues portant sur les aspects physiques, médicaux, cognitifs et comportementaux de la pathologie.



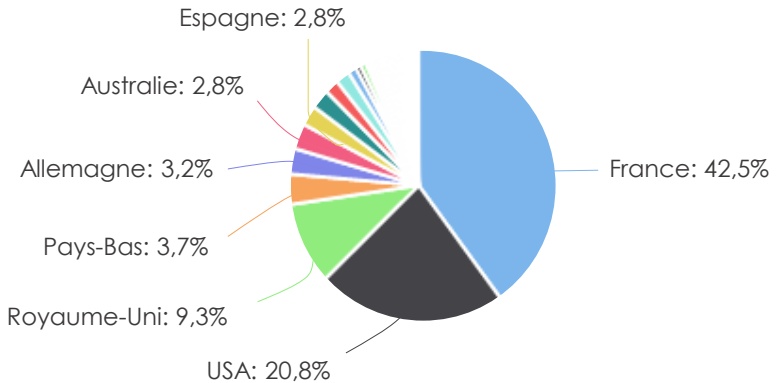
GenIDA, Janvier 2024



> 1900 dossiers de patients documentés
& > 230 professionnels (cliniciens, généticiens, etc.) inscrits



> 60 nationalités représentées :



Effectifs de quelques cohortes dans GenIDA :

COHORTE	GÈNE / DÉFAUT GÉNÉTIQUE	NB DE PARTICIPANTS
Syndrome de Koolen-de Vries	<i>KANSL1</i> & dél. 17q21.31	274
Syndrome de Kleefstra	<i>EHMT1</i> & dél. 9q34.3	215
Rasopathies	<i>PTPN11</i> , <i>BRAF</i> , <i>KRAS</i> , etc.	66
DDX3X	<i>DDX3X</i>	63
Syndrome KBG	<i>ANKRD11</i>	57
MED13L	<i>MED13L</i>	47
SETD5	<i>SETD5</i>	37
Syndrome DYRK1A	<i>DYRK1A</i>	35
Syndrome de White-Suton	<i>POGZ</i>	34

Type de données collectées

Une synthèse des données (overview) est générée automatiquement pour chaque cohorte (mise à jour toutes les 24h).

GenIDA - Cohorte Syndrome de Kleefstra (juin 2022)



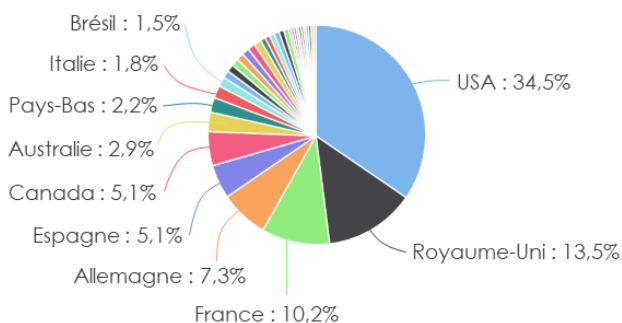
174 participants, dont



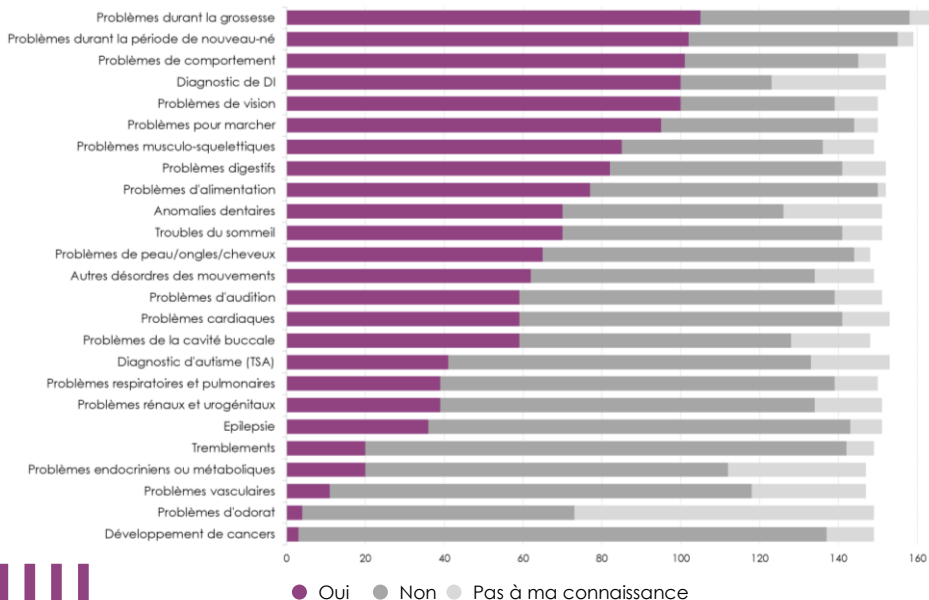
90 femmes &



84 hommes



Overview :



Validation de l'approche GenIDA

Les données GenIDA confirment généralement les informations rapportées dans la littérature, mais permettent également de nouvelles observations.

Le **syndrome de Koolen-de Vries (KdVS)** est causé par une délétion en 17q21.31 ou par un variant pathogénique du gène *KANSL1*^{4,5,6}. Les principales caractéristiques sont une déficience intellectuelle, une hypotonie, des traits faciaux évocateurs, une fréquence variable d'épilepsie, d'anomalies congénitales et diverses manifestations neuromusculaires et orthopédiques.

GenIDA - Cohorte KdVS (juin 2022)



235 participants, dont 120 femmes & 115 hommes

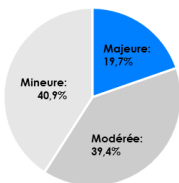


195 patients (83%) présentent la **délétion 17q21.31**, et 40 (17%) portent un **variant pathogénique de *KANSL1***.

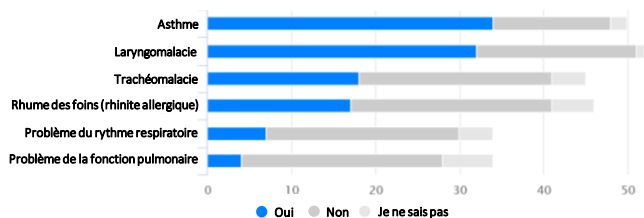
KdVS / Problèmes respiratoires – Nouvelles observations :

Problèmes respiratoires mentionnés dans les guidelines Unique et une mention de pneumonie dans Koolen et al. 2016⁶; aucune mention dans OMIM, GeneReviews, ou Zollino et al. 2015⁷.

Sévérité des problèmes respiratoires rapportés dans GenIDA



Problèmes respiratoires (hommes & femmes)



L'asthme et des pneumonies ou autres infections respiratoires sont parmi les comorbidités les plus signalées pour KdVS dans GenIDA & ces problèmes sont considérés majeurs par de nombreuses familles.

⁴Koolen et al. 2006, ⁵Koolen et al. 2012, ⁶Koolen et al. 2016, ⁷Zollino et al. 2015

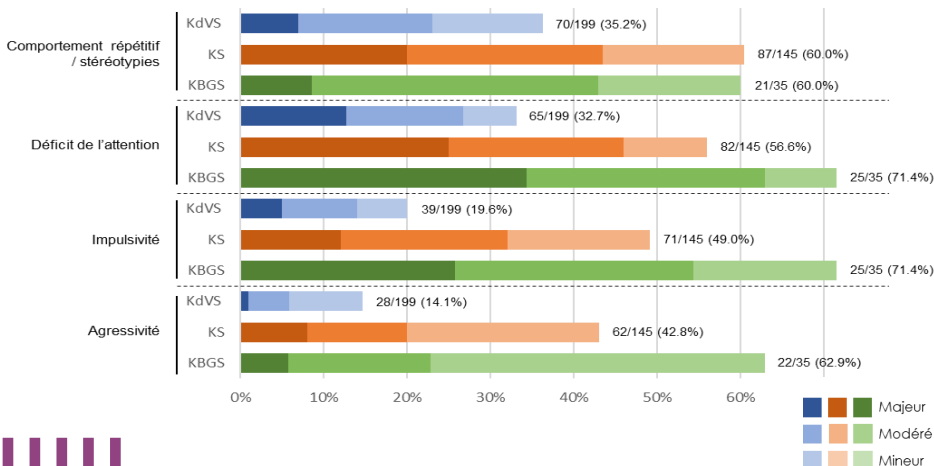
Richesse des réponses ouvertes des familles :

f	10.0	Until the age of 6 she had several pneumonias and bronchial problems. She has recovered and is without problems now
m	8.0	Repetitive pneumonia
m	8.0	He had asthma triggered by respiratory infections from birth to around 9 years old. This subsided as he got older and is now completely gone.
m	11.0	Re-occurring pneumonia
f	4.5	Inflammation des bronches peut être due à un reflux
f	1.0	Classée comme asthme du nourrisson après 3 épisodes de bronchiolite. Traitement au flixotide d'octobre à mars
f	21.0	Système respiratoire fragile avec bronchite et laryngites
m	3.3	Broncopneumopatia cronica, ricoverata 10/12/2010 per 13 giorni in rianimazione per insufficienza respiratoria. Successivamente bronchiti ricorrenti [...].

Syndromes de Koolen-de Vries, de Kleefstra (KS) et de KBG (KBGS) – Problèmes de comportement

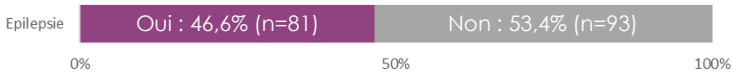
Une fréquence plus faible de problèmes de comportement a été rapportée dans GenIDA pour le KdVS (54%), en comparaison avec le KS (70%) et le KBGS (80%).

Le KS présente le score le plus élevé pour les comportements répétitifs /stéréotypés, tandis que le KBGS présente les scores les plus élevés pour le déficit d'attention, l'impulsivité et l'agressivité :



KdVS / Epilepsie (étude menée en collaboration avec Dr Nicole Collot, médecin expert en pharmacovigilance) :

La fréquence, le type d'épilepsie et l'âge d'apparition sont cohérents avec les données publiées précédemment⁸:



Etude de la fréquence d'utilisation de différents antiépileptiques, de leur efficacité perçue et des effets secondaires associés :

	Nb d'utilisations rapportées	Bonne efficacité rapportée		Effets secondaires	
		n/total	%	n/total	%
Antiépileptiques					
Lévétiracétam	30	20/30	67%	14/30*	47%
Valproate	24	20/24	83%	10/24	42%
Oxcarbazépine	13	11/13	85%	1/13	8%
Topiramate	6	3/6	50%	2/6	27%
Carbamazépine	5	2/5	40%	3/5*	60%
Lamotrigine	5	4/5	80%	0/5	
Zonisamide	4	4/4		0/4	
Phénobarbital	3	2/3		0/3	
Lacosamide	2	2/2		0/2	
Phénytoïne	2	2/2		0/2	
ACTH	1	0/1		1/1	
Vigabatrine	1	1/1		0/1	
Benzodiazépines					
Clobazam	7	6/7	86%	4/7	57%
Diazépam	4	4/4		1/4*	
Midazolam	3	3/3		0/3	
Clonazépam	2	1/2		1/2*	
Lorazépam	2	2/2		1/2	
Autres	6	2/6		0/6	

* Effets secondaires majeurs rapportés

Les deux antiépileptiques les plus utilisés sont le Lévétiracétam et le Valproate, avec une tendance (à vérifier) à une meilleure efficacité et des effets indésirables plus faibles pour le Valproate.

L'Oxcarbazépine, bien que moins utilisée, semble présenter un bon profil.

Collaborations

GenIDA collabore avec de nombreux professionnels en France et à l'étranger afin de développer de nouvelles cohortes et d'étudier les données ainsi collectées pour faire émerger de nouvelles informations d'intérêt médical, permettant une meilleure prise en charge des patients (liste non exhaustive):

- CHU de Dijon (Pr L. Faivre-Olivier);
- CHU de Lille (Pr J. Ghoumid, Dr T. Smol, Dr R. Caumes);
- Hospices Civils de Lyon (Dr N. Chatron);
- CHU de Montpellier (Pr D. Geneviève, Dr V. Ruault);
- APHP, Paris (Pr A. Verloes);
- HUS, Strasbourg (Dr A. Piton, Dr B. Durand, Dr R. Coutelle, Dr E. Schaefer, etc.);
- Murdoch Children's Research Institute, Melbourne, Australie (Pr. A. T. Morgan);
- Royal Manchester Children's Hospital, Manchester, Royaume-Uni (Pr. B. Kerr);
- St Georges Hospital Medical School, Londres, Royaume-Uni (Pr. M. Patton);
- Centre médical de l'université Radboud, Nimègue, Pays-Bas (Dr D. A. Koolen, Dr C. Ockeloen, Pr B. B. A. de Vries);
- ErasmusMC Rotterdam, Rotterdam, Pays-Bas(Pr Tjitske Kleefstra);
- Kleefstra syndrome Europe Alliance & Idefine (Dr T. Zdolšek Draksler, Slovénie, Dr I. Fernández-Ulibarri, Espagne/Allemagne).





Familles, professionnels, vous souhaitez participer ?



Rien de plus simple > RDV sur <https://genida.unistra.fr/> depuis un ordinateur ou une tablette

La procédure d'inscription et l'accès à l'étude GenIDA sont présentés dans cette vidéo : <https://youtu.be/-8eJD9Chbe4>



Familles, créez votre espace personnel et prenez connaissance du formulaire de consentement pour pouvoir participer à l'étude GenIDA en fournissant et en mettant à jour régulièrement des informations médicales et de qualité de vie concernant le patient.

Consentement à donner lors de l'inscription.

Vos données sont anonymisées et hébergées de manière sécurisée.

Projet déclaré à la CNIL (n°1907912) et approuvé par le Comité d'évaluation éthique de l'INSERM - CEEI-IRB (n°16-338).

Quel retour pour les familles participantes ?

Dès que le nombre de participants d'une cohorte est suffisant, nous rendons accessibles les résultats anonymisés de nos analyses.

Plus le nombre de participants sera important, meilleures seront la qualité et l'utilité des résultats pour les familles et les professionnels (médecins, chercheurs, etc.).

Vous avez la possibilité de télécharger un PDF unique rassemblant l'ensemble de vos réponses, et qui peut compléter le dossier médical du patient.



Professionnels (médicaux et paramédicaux), créez votre espace, complétez votre profil et sélectionnez votre/vos cohorte(s) d'intérêt afin de pouvoir participer à l'étude GenIDA et accéder aux données médicales collectées.



Accès aux fonctionnalités de visualisation des résultats de nos analyses statistiques, selon vos cohortes d'intérêt.



Accès plus complet aux dossiers patients anonymisés sur demande.



Stockage et échange de données sécurisés dans le respect du RGPD et de la réglementation française.

Utilisation de GenIDA afin de :

- générer des connaissances nouvelles et médicalement significatives qui peuvent se traduire par une amélioration de la prise en charge des patients (publications scientifiques, recommandations -PNDS*, etc.); *Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins
- soumettre des questions spécifiques supplémentaires à des sous-ensembles de patients;
- recruter des patients pour des projets de recherche ou des études cliniques approuvés sur le plan éthique (sous réserve de l'approbation du comité consultatif scientifique de GenIDA).

Bibliographie:

- Burger, Coutelle, [...], Kleefstra & Mandel (2021). GenIDA : l'histoire naturelle et les comorbidités des troubles du neurodéveloppement d'origine génétique. **Enfance**, doi.org/10.3917/enf2.213.0229
- Coutelle, Boedec, [...], Burger & Mandel (2022). The impact of lockdown on young people with genetic neurodevelopmental disabilities: A study with the international participatory database GenIDA. **BMC Psychiatry**, doi.org/10.1186/s12888-022-04213-6
- Burger, Colin, [...], Koolen & Mandel (2023). GenIDA: an international participatory database to gain knowledge on health issues related to genetic forms of neurodevelopmental disorders. **Journal of Neural Transmission**, doi.org/10.1007/s00702-022-02569-3
- Colin, Burger, [...], Koolen & Mandel (2023) GenIDA, an international participatory study of medical and natural history data in genetic forms of neurodevelopmental disorders: novel observations in a large cohort of patients with Koolen-de Vries syndrome. **Genetics in Medicine Open**, doi.org/10.1016/j.gimo.2023.100817
- Forbes, [...], Morgan (in press) Speech and Language in DDX3X -neurodevelopmental disorder: a call for early augmentative and alternative communication intervention. **American Journal of Medical Genetics B**



Nos partenaires

Les filières de santé Maladies Rares



Nos partenaires



Nos partenaires institutionnels



Les associations de patients françaises et internationales (liste non exhaustive)



Contactez-nous

Pour en savoir plus et accéder aux données :

Email : genida@igbmc.fr

Site internet : <https://genida.unistra.fr/>

 Genida International Project

 @GenIDaproject

 Genida project

Scannez ce QR code pour découvrir GenIDA !

