



UDS

Université de
Sherbrooke

L'analyse des données en maladies rares Exemple du Saguenay-Lac-St-Jean un living lab avant son temps

**Cynthia Gagnon
erg. PhD**

- Professeure titulaire,
École de réadaptation
- Université de Sherbrooke,
Site Saguenay
- Directrice du GRIMN/
Centre de recherche
du CIUSSS du SLSJ
- Chercheure, axe de recherche
Santé : populations, organisation,
pratiques, CRCHUS/
Chercheure Senior FRQS



grimn.ca

Objectifs



1. Connaitre les enjeux des personnes atteintes d'une maladie rare en lien avec leur suivi de santé et la qualité des données
2. Définir les limites des données de santé disponibles et leur implication dans l'analyse des données
3. Réfléchir sur l'utilisation de données non-conventionnelles pour soutenir le numérique de la santé et comment le concept de Living Lab pourrait être intéressant

En commençant par la fin



- La qualité de la production de la donnée (ressource/concept) découle de la qualité des outils/méthodes utilisés lors de la collecte de données
- La qualité de la donnée sera fortement influencée par la source de la donnée pour plusieurs ressources
- On peut récolter la «même » ressource de plusieurs façons chez l'humain et cette ressource peut se définir différemment dans le temps en lien avec l'évolution des connaissances
- La qualité de la donnée peut être traitée cosmétiquement mais beaucoup plus difficile en maladies rares
- Nos systèmes d'information actuels ne tiennent pas compte de certaines mines de données en dormance....

Maladies rares



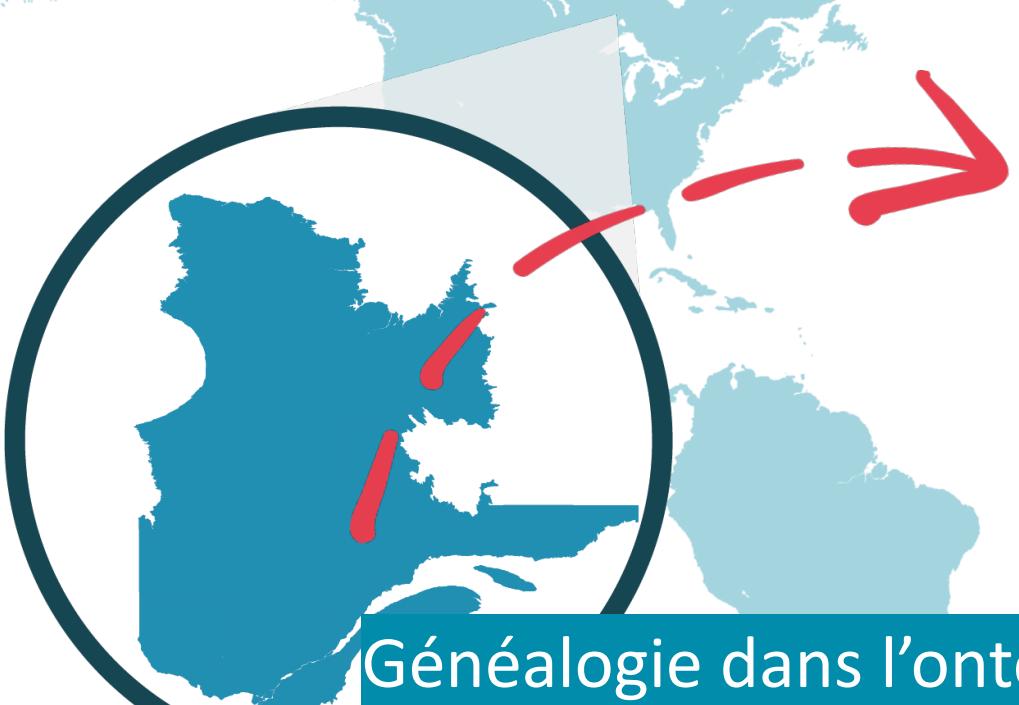
- Maladie qui affecte moins d'une personne sur 2000 mais autour d'une personne sur 12 pour l'ensemble des maladies rares
- Entre 5 000 et 8 000 maladies rares dans le monde
- Au Québec, approximativement 700 000 personnes atteintes
 - ✓ **80 % sont génétiques (OMICS)**
 - ✓ Affectent des personnes de tout âge
 - ✓ **Progressive (temporalité)**
 - ✓ **Hétérogénéité clinique dans la gravité et le rythme de progression et même au sein de la même famille**
 - ✓ **Surprévalence de certaines maladies rares (opportunité de faire mieux)**

POUR UNE MEILLEURE RECONNAISSANCE
ET PRISE EN CHARGE DES PERSONNES
ATTEINTES DE MALADIES RARES
POLITIQUE QUÉBÉCOISE
POUR LES MALADIES RARES



Québec

Pourquoi le Québec/Saguenay sont spéciaux ?



Généalogie dans l'ontologie ?

Une puissance peu exploitée pour la recherche OMICS et la compréhension de la gravité/progression de la maladie

Effet fondateur



France

Aux 17^e et 18^e siècles :

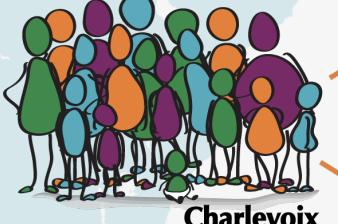
Entre 10 000 et 12 000 immigrants venus principalement de France s'installent dans la vallée du Saint-Laurent. Ils sont les ancêtres de la plupart des francophones qui habitent aujourd'hui le Québec.



Vallée du St-Laurent

À partir de la fin du 17^e siècle :

Des habitants de la région de la vallée du Saint-Laurent, plus particulièrement de la ville de Québec et de la Côte-de-Beaupré s'établissent dans Charlevoix.



Charlevoix

À partir de 1838 :

À la recherche de nouvelles terres à défricher, des habitants de Charlevoix se déplacent vers le Saguenay–Lac-Saint-Jean. Au début du 20^e siècle, ils représentent la plus grande partie des fondateurs de la région.



Saguenay–Lac-Saint-Jean

2 objectifs parmi plusieurs....en santé du numérique



Dans un contexte de préparation aux essais thérapeutiques

- Documenter l'évolution des différents signes et symptômes et leur impact au sein d'un environnement dynamique (soins et services, social, technologique,etc)
- Identifier des biomarqueurs liés à la physiopathologie, à la gravité, et à la progression de la maladie et *across diseases*

Guidance for Industry
Patient-Reported Outcome Measures:
Use in Medical Product Development
to Support Labeling Claims

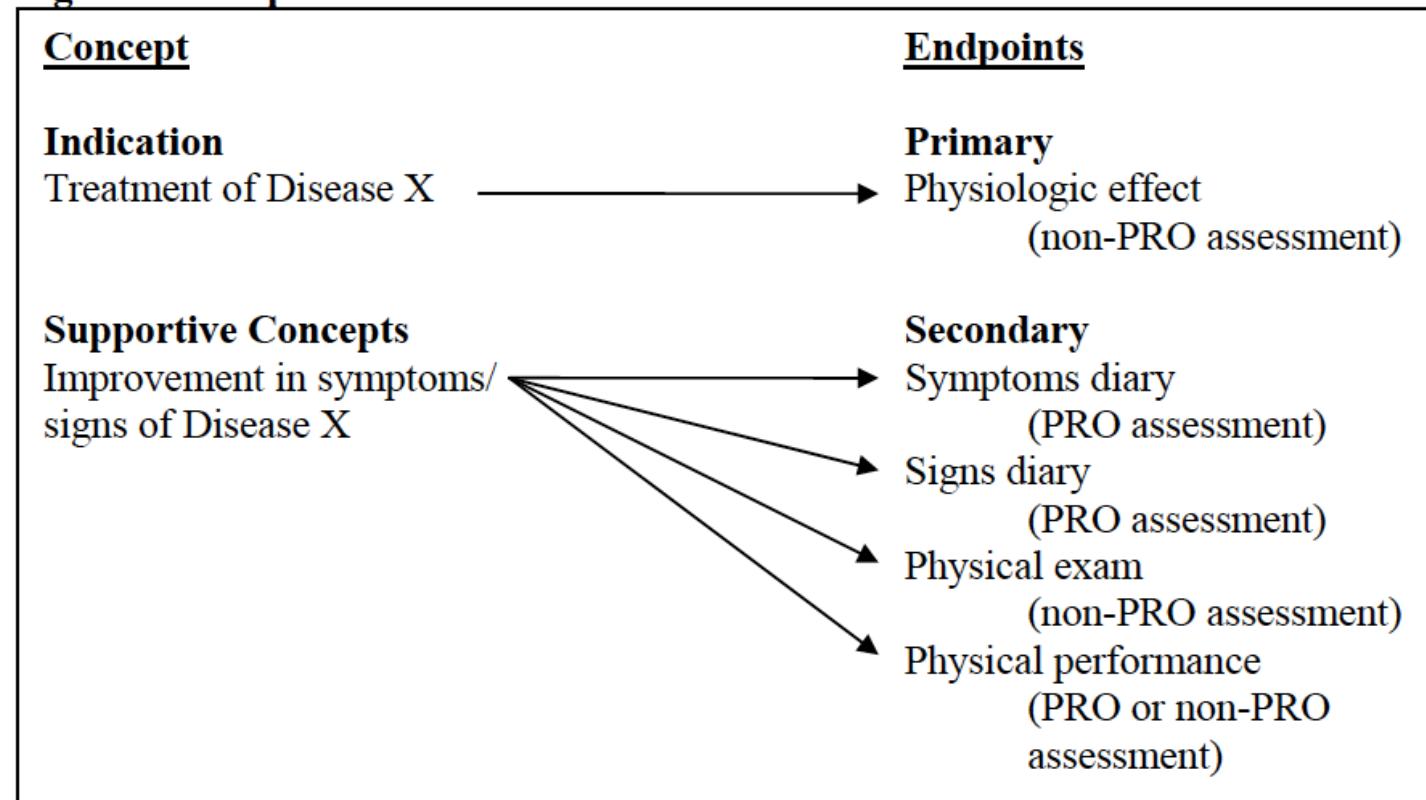
« How the patients feel and function «

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM205269.pdf>

Contexte de la demande de données



Figure 1. Endpoint Model: Treatment of Disease X



Roadmap to patient-focussed outcomes



1- Comprendre la maladie ou la condition

- A. Histoire naturelle
- B. Sous-population
- C. Environnement des soins de santé
- D. Perspectives des patients / aidants

2- Conceptualiser les bénéfices du traitement

- A. Identifier le concept d'intérêt (CI) pour des bénéfices de traitements significatif
- B. Définir le contexte d'utilisation (CU)
- C. Sélectionner le type d'évaluation des résultats cliniques (ÉRC)

3- Sélectionner/ développer les mesures de résultats

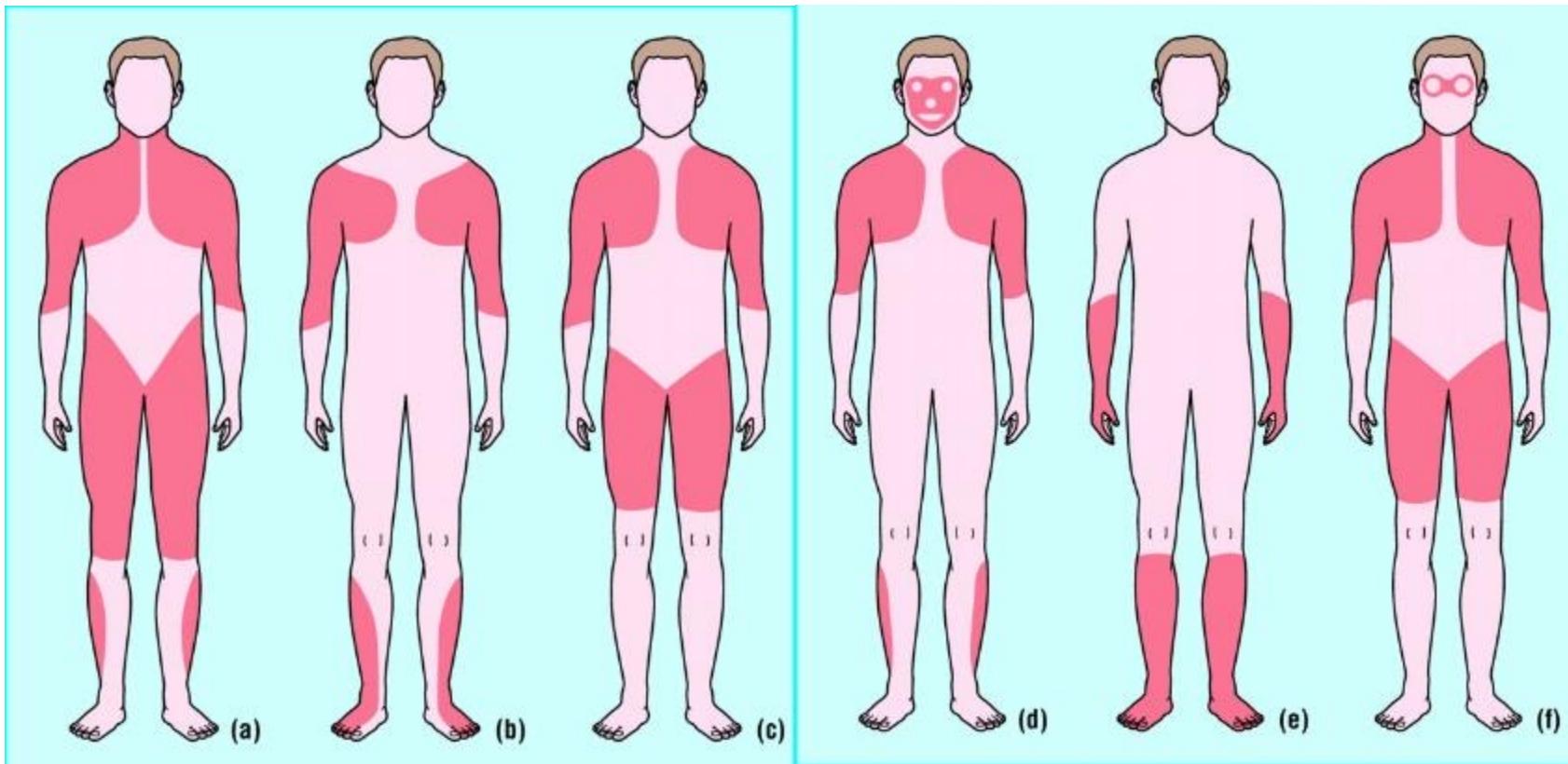
- A. Rechercher des ÉRC existants qui mesurent le Concept d'intérêt selon le Contexte d'utilisation
- B. Débuter le développement des ÉRC
- C. Compléter le développement des ÉRC

Food and Drug Administration, 2013 (traduction libre)

Exemple des maladies neuromusculaires



Maladies neuromusculaires



(a) Duchenne, (b) Emery-Dreifuss, (c) Dystrophie des ceintures, (d) Dystrophie facioscapulohumérale, (e) Distale, et (f) **Oculopharyngée**

**Une seule
clinique**

100 km

100 km

**1800 personnes atteintes de maladies
neuromusculaires**

Organisation des services (production de la donnée)



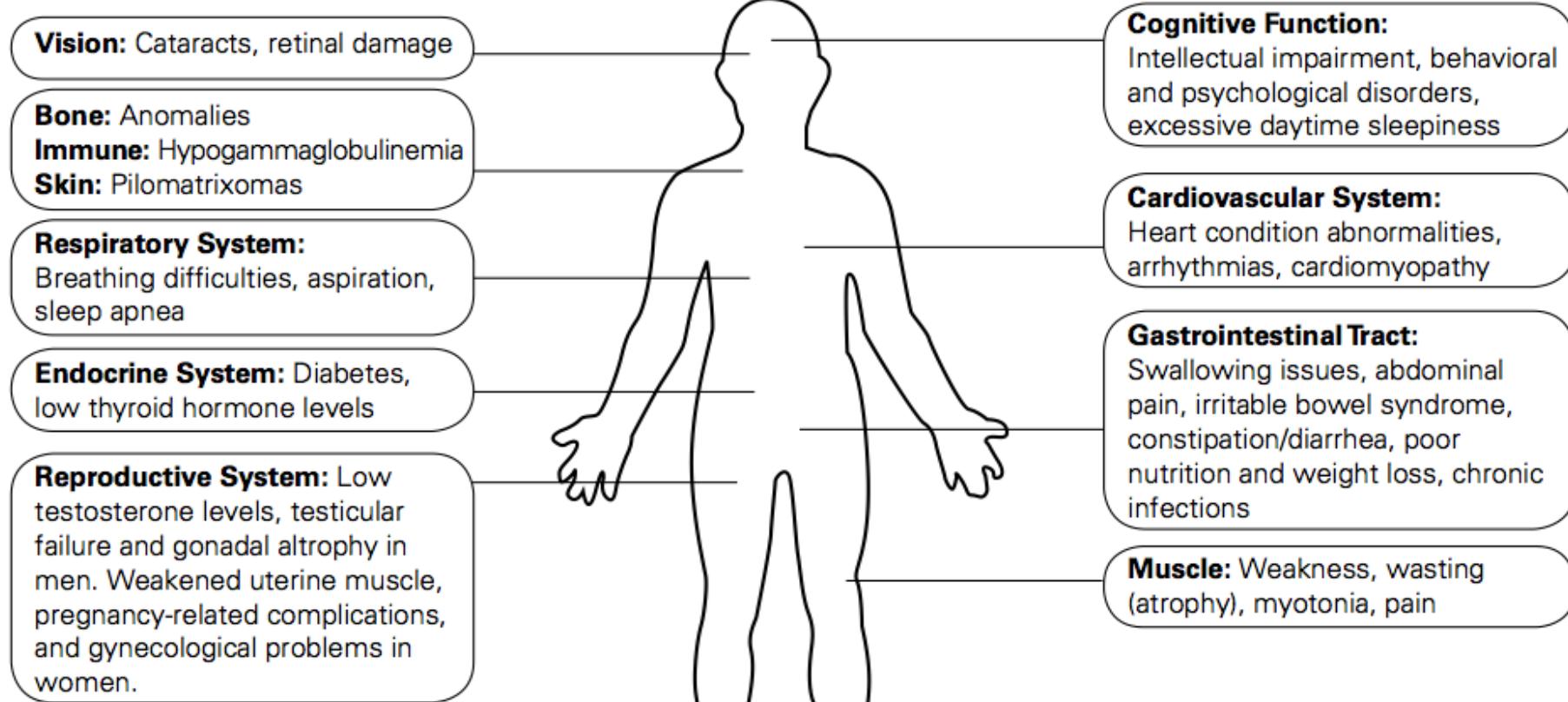
- 1^{er} ligne, 2^{ième} ligne, Clinique spécialisée

Clinique des maladies neuromusculaires

- Intégration des services cliniques, de l'enseignement et de la recherche depuis 1983
- Suivi actif de 1800 personnes de la naissance à la mort
 - **Notion de temporalité sur une longue période avec des épisodes de soins techniquement en silo mais pas pour le patient et les cliniciens et avec de nombreux services de santé dans des silos hospitaliers (portrait incomplet)**
 - Présence d'un registre informatisé depuis 40 ans **mais sans lien externe mais avec un identifiant unique de recherche (temporalité possible)**
 - Équipe médicale et de réadaptation
 - Équipe de recherche depuis 15 ans
 - Groupe de recherche interdisciplinaire sur les maladies neuromusculaires : UdS, UQAC et Écobes recherche et transfert
 - Collaboration avec des chercheurs de plusieurs universités et centres de recherche

Maladie multisystémique : exemple de la DM1

Interrelation des concepts



(AFM, 2012)

Mobilité



Qu'est ce que la mobilité



- Ontologie ?
- Définition du concept
 - Mobilité
 - **Mobilité intérieure**
 - Marche
 - Transfert
 - Escalier
 - Mobilité extérieure
 - Mobilité communautaire
 - Mobilité dans les transports.... Etc
- Qu'est ce qui est disponible ?

Sources de données liées à la santé en maladies rares



- Dossier médical
- Registre des personnes atteintes
- *Projets de recherche académique : e.g. histoire naturelle de la maladie/interventions*
- *Essais cliniques*
- *OMICS*

ClinRO

A measurement based on a report that comes from a trained health care professional after observation of a patient's health condition.

PRO

A measurement based on a report that comes directly from the patient about the status of the patient's health condition without interpretation of the patient's response by a clinician or anyone else.

ObsRO

A measurement based on a report of observable signs, events or behaviors related to a patient's health condition by someone other than the patient or a health care professional.

PerfO

A measurement based on a standardized task(s) performed by a patient that is administered and evaluated by an appropriately trained individual or is independently completed.



*Digital health technology tools (e.g., activity monitors, sleep monitors) can also be used to collect clinical outcomes.

La qualité de la donnée: concepts de base



- Est-ce que la donnée représente bien le concept d'intérêt (validité)
- Est-ce que la donnée est mesurée adéquatement (fidélité; administration, variabilité)
- Est-ce que la donnée a une capacité de changer dans le temps (sensibilité au changement)
- Complétion de la donnée (biais potentiel/compréhension fine de la donnée manquante)
- Est-ce que la donnée est compatible avec les objectifs de recherche et les analyses statistiques prévues

Dossier médical



- Souvent la seule source de données pour une maladie rare
 - Méthode de révision de dossiers pour extraire les informations
 - Souvent encore manuel
 - Qualité de la donnée ?
 - Destruction des dossiers/données après xx années
 - Accouchements en DM1
 - Souvent plusieurs dossiers en lien avec les différents hôpitaux, cliniques privées, etc
 - Absence de la donnée : non présent, non documenté
 - Qualité de la donnée
- Dossier électronique souvent encore absent et ontologie absente en background
- Cliniciens peu conscients de l'utilisation secondaire des données

Registres cliniques

The use of ontologies is not only important to promote interoperability, but also to facilitate the technological developments to link registries and facilitate overarching research access

Table 2 Summary of main findings on design, quality management, and maintenance of included registries

Registry attribute	Frequency		
	N/37	%	
Aims	12	32	
Providing subjects for clinical studies	9	24	
Evaluating/Improving clinical care	8	22	
Describing epidemiology	7	19	
Improving the understanding of natural history	6	16	
Evaluating/Improving health-related outcomes	6	16	
Creating collaborations or clinical networks	5	14	
Describing clinical characteristics of disease	5	14	
Evaluating therapies or interventions	3	8	
Providing evidence for management decisions	1	3	
Unclear	5	14	
Recruitment method			
Clinic	34	92	
PAGs	6	16	
Voluntarily*	6	16	
Other†	1	3	
	Yes N/37	No N/37	Unclear N/37
Informed consent	30	81	5
Core data set	8	22	73
Coding language	9	24	65
PROMS collection	21	57	8
PAG involvement	14	38	51
Governance description	21	57	30
Data security description	28	76	16
Quality monitoring	19	51	41
Maintenance description	17	46	49
Funding description	30	81	14

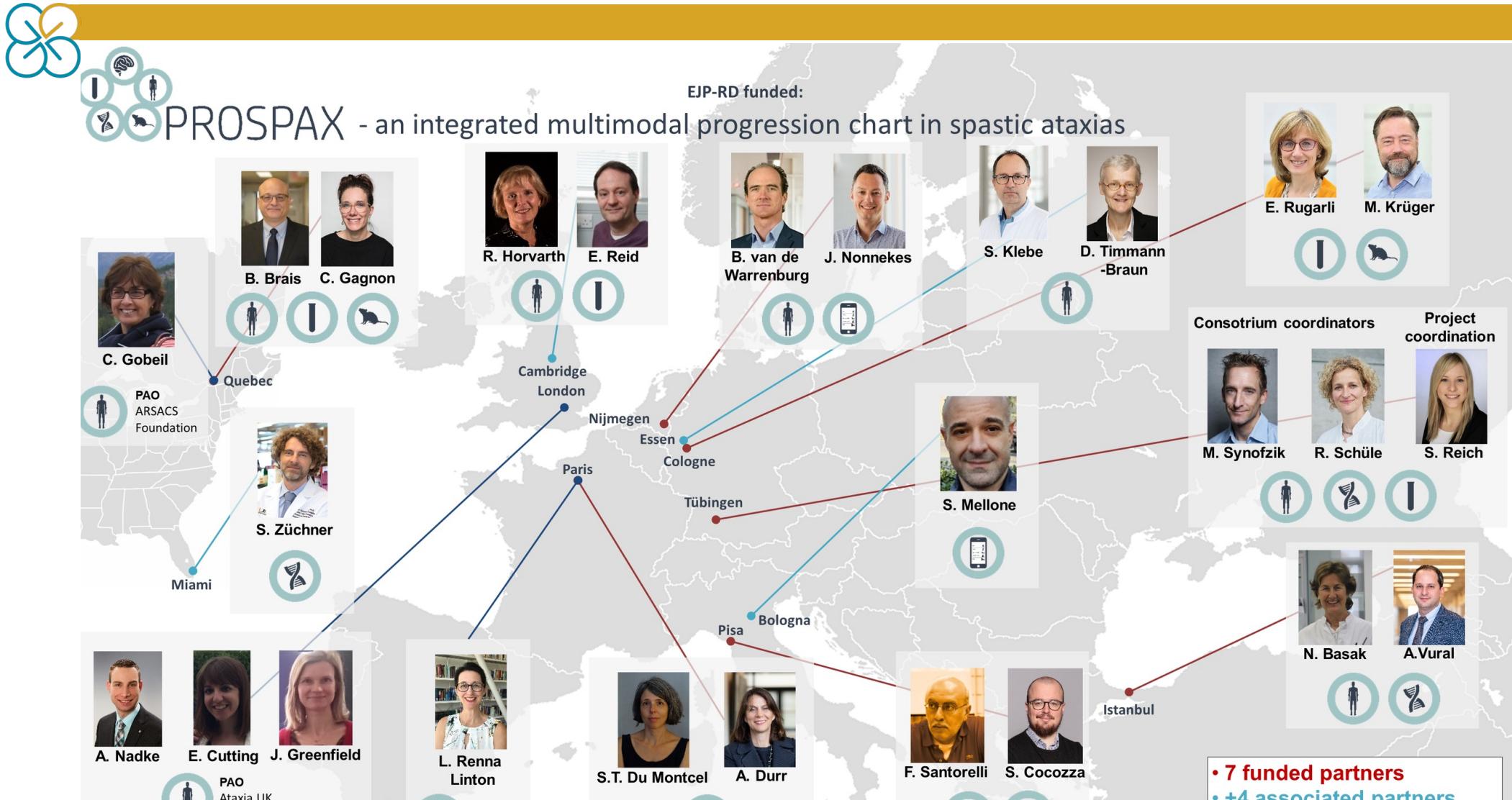
Abbreviations: PROMS, patient-reported outcome measures; PAG, patient advocacy groups

* e.g., through social media, websites

† e.g., mandatory by law

- Hageman, I.C., van Rooij, I.A., de Blaauw, I. *et al.* A systematic overview of rare disease patient registries: challenges in design, quality management, and maintenance. *Orphanet J Rare Dis* **18**, 106 (2023)

Exemple d'un registre international de recherche: ARCA



Registre clinique DM-Scope

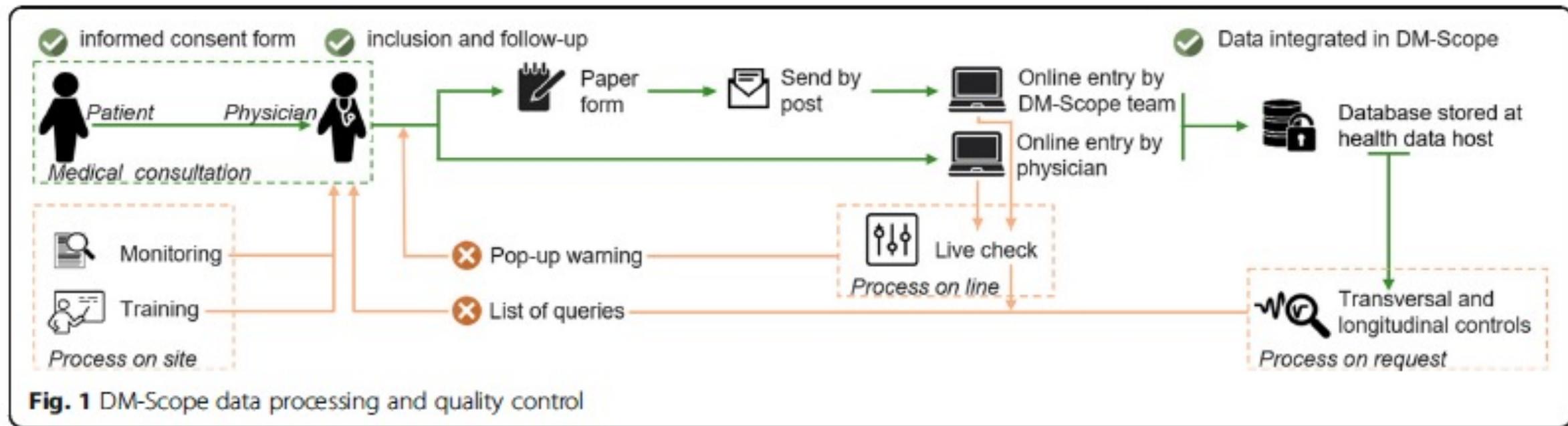


Fig. 1 DM-Scope data processing and quality control

International meeting of the French society of neurology 2016

Unravelling the myotonic dystrophy type 1 clinical spectrum: A systematic registry-based study with implications for disease classification



M. De Antonio^{a,b}, C. Dogan^a, D. Hamroun^c, M. Mati^a, S. Zerrouki^a,
B. Eymard^d, S. Katsahian^b, G. Bassez^{a,*}, and the French Myotonic
Dystrophy Clinical Network¹

Kaliyaperumal, R., Wilkinson, M.D., Moreno, P.A. et al. Semantic modelling of common data elements for rare disease registries, and a prototype workflow for their deployment over registry data. *J Biomed Semant* 13, 9 (2022).
<https://doi.org/10.1186/s13326-022-00264-6>

COA exemples

29. Cognitive impairment:

none mild mod severe

Speech disturbance:

- 0 = Normal
- 1 = Suggestion of speech disturbance
- 2 = Impaired speech, but easy to understand
- 3 = Occasional words difficult to understand
- 4 = Many words difficult to understand
- 5 = Only single words understandable
- 6 = Speech unintelligible / anarthria

Nose-finger test:

Right	Left	
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	0 = No tremor
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 = Tremor with an amplitude < 2 cm
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	2 = Tremor with an amplitude < 5 cm
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	3 = Tremor with an amplitude > 5 cm
<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	4 = Unable to perform 5 pointing movements

Mean of both sides:



Quelques points à considérer

- Validité de la mesure
- Fidélité intra/inter-évaluateurs en lien avec l'expérience de l'évaluateur
- Catégorie mutuellement exclusive
- Précision de la mesure vs obj/traitement statistique
- Capacité de mesure l'évolution ?

On ajoute une couche de complexité

Est-ce qu'un concept est le même pour tous le monde et stable à travers le temps

Apathy, Fatigue and Somnolence : Same concept for the patients and caregivers ?



Symptômes majeurs en DM1 mais aucune étude qualitative sur l'expérience vécu par les personnes atteintes et leur famille

Analyse de concept pour définir chacun des concepts et les attributs distinctifs

Sexe et le genre



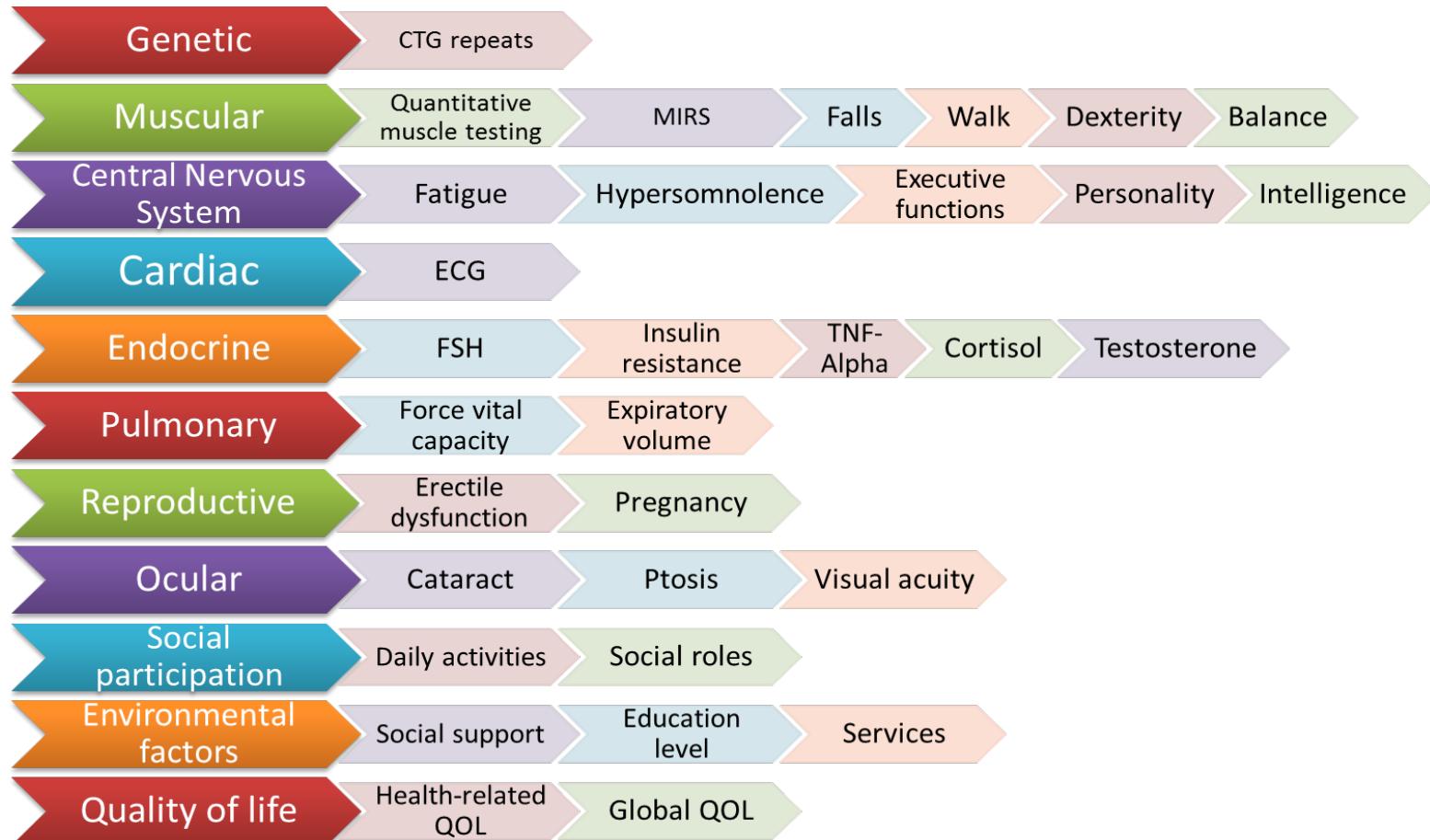
Les études académiques et les essais cliniques



Une mine dormante de données de santé

Étude longitudinale en 2002- (n=200)

Interdisciplinaire Consentement élargie



MUSCULAR
DYSTROPHY
CANADA



Étape 1

Comprendre la maladie
ou la condition



General

T1 = 200

Age, sex, CTG,
school grade
Medical background
Medication used
Occupation
Mobility level

T2 = 115

Age, sex, CTG,
school grade
Medical background
Medication used
Occupation
Mobility level
Patient's perception of
changes

T3 = 91

Age, sex, CTG,
school grade
Medical background
Medication used
Occupation
Mobility level
Patient's perception of
changes

T4 = 32

Age, sex, CTG
Mobility level



Metabolic function

ECG

ECG

ECG

Blood formula

Blood formula

Blood formula



Respiratory function

CVF, VEMS, Débit
expiratoire, VIMS, CPT,
CRF, VR, PIM, PEM, gaz

CVF, VEMS, Débit
expiratoire, VIMS, CPT,
CRF, VR, PIM, PEM, gaz

CVF, VEMS, Débit
expiratoire, VIMS, CPT,
CRF, VR, PIM, PEM, gaz



Motor function

TEMPA
TUG, 10mWT

TUG, 6MWT
30s-CST

TEMPA
10mWT, 6MWT

TUG
10mWT, 6MWT

Ascent 4 steps
BERG, Purdue
QMT, MMT, MIRS
Grip, pinch

BERG, Purdue
QMT, MMT, MIRS
Grip, pinch
Box and Block
Fall efficacy scale

Grip, pinch
NHPT
QMT, MMT, MIRS
Mini-BESTest
UEFI

30s-CST
Mini-BESTest
Grip, pinch
QMT
UEFI / LEFI

Étape 1

Comprendre la maladie
ou la condition

	T1 = 200	T2 = 115	T3 = 91	T4 = 32
 Quality of life	SF-36		SF-12	
 Social participation	LIFE-H MIF	LIFE-H MIF	LIFE-H DM1-Activ ABILHAND SMAF ACTIVLIM	DM1-Activ
 Fatigue	DSS	DSS	KFSS	
 Sleepiness	KFSS Fatigue Severity scale Epworth Sleepiness Scale	KFSS Fatigue Severity scale Epworth Sleepiness Scale	Fatigue Severity scale FDSS	
 Apathy				

Mode opératoire normalisé ou mon TOC

MON #4
Test de 6 min

Description
Le 6MWT est un test de capacité qui évalue l'endurance à la marche sur de longues distances.

Matériel

- Chronomètre
- Géopointage et brassard
- Tige/tensiomètre
- Corridor, 35 mètres de long avec un minimum de 5 mètres de largeur
- Ruban adhésif de couleur
- Chaise
- Échelle de perception CR-10 de Borg (échelle de 0 à 10)
- 2 cônes de course
- Ruban adhésif
- Placez les deux cônes de course au bout du corridor.
- Placez les aménagements nécessaires pour faciliter la marche au cours.

Vue d'oiseau du test de marche de 6 minutes

LIGNE DE DÉPART

5 M

30 M

MON4 - 6MWT
Version 1 : 16 mars 2015
Dernière modification : 23 mars 2022

GRIMN
Groupe de recherche interdisciplinaire sur les maladies respiratoires

Préparation du participant

- Le participant doit porter des vêtements confortables et des chaussures appropriées pour la marche.
- Les orthèses ou les aides à la marche utilisées pendant le test doivent être inscrites sur la feuille de cotation (veuillez vous assurer que les mêmes orthèses ou aides sont utilisées aux cours des visites subséquentes dans la même collecte de données).
- Le participant ne doit pas avoir fait d'exercice vigoureux au cours des 2 heures précédentes.

Contre-indications selon les directives de l'American Thoracic Society

- Absolues : angine instable dans le dernier mois, infarctus du myocarde dans les 6 derniers mois, arrêt cardiaque au repos ou plus de 120 battements par minute, pression systolique ou diastolique > 100 mm Hg (mesures prises avant le test).
- Relatives : fréquence cardiaque au repos de plus de 120 battements par minute, pression systolique ou diastolique > 100 mm Hg (mesures prises avant le test).

Précisions pour la réalisation du test

- l'évaluateur doit mettre une ceinture de marche au participant avant le début du test.
- l'évaluateur doit se placer au milieu du parcours durant le test, sauf si le participant dans un tel cas, l'évaluateur doit marcher derrière le participant en l'encourageant.
- éviter de parler avec le participant durant le test, sauf pour dire les phrases d'encouragement. Utilisez toujours même ton de voix lorsque vous dites les phrases d'encouragement. Utilisez toujours même ton de voix lorsque vous dites les phrases d'encouragement. Utilisez toujours même ton de voix lorsque vous dites les phrases d'encouragement.
- chaque fois que le participant fait le tour d'un cône (lorsque son premier pied entre dans le cône), inscrivez le temps écoulé sur la feuille de cotation.
- arrêtez le test si l'un de ces signes et symptômes survient :

 - Chancellement
 - Diaphorose
 - Pâleur ou blâmité
 - Crampes aux jambes

* certains de ces signes et symptômes sont caractéristiques de certaines maladies non jugement clinique pour déclencher si le test doit être arrêté ou poursuivi.

- n'arrêtez pas le chronomètre si le participant a besoin de se reposer durant le test.
- si le participant arrête avant que les 6 minutes soient écoulées et refuse de continuer (ou devrait être arrêté), apportez la chaise au participant pour qu'il puisse s'asseoir. le temps écoulé au moment de l'arrêt et la raison pour laquelle le test a été arrêté sur la feuille de cotation.

MON4 - 6MWT
Version 1 : 16 mars 2015
Dernière modification : 23 mars 2022

GRIMN
Groupe de recherche interdisciplinaire sur les maladies respiratoires

Réalisation du test

Démonstration
L'évaluateur fait une démonstration en marchant une distance de 2 X 30 m.

Pratique
Aucune pour le participant.

Etapes de réalisation

- assurez-vous que le participant ait 10 minutes de repos avant de débuter le test et qu'il porte des chaussures et vêtements appropriés.
- Verifier les contre-indications relatives à l'exécution du test en mesurant la fréquence cardiaque et la tension artérielle. Inscrivez ces informations sur la feuille de cotation. Mesurez la saturation en oxygène au dossier (SpO₂) et l'inscrire sur la feuille de cotation.
- Demandez au participant d'évaluer son niveau de dyspnée et de fatigue ressentis avec l'échelle d'évaluation CR-10 et l'inscrire sur la feuille de cotation.
- Donnez les consignes suivantes au participant : « l'objectif de ce test est de parcourir la plus grande distance possible en 6 minutes. Vous ferez des aller-retours dans ce corridor. Six minutes de marche, c'est long, alors vous pouvez ressentir de la fatigue. Vous allez probablement être essoufflé ou vous sentez épaulé. Vous pouvez relâcher, vous arrêter et vous reposer si vous en ressentez le besoin. Vous pouvez vous appuyer sur le mur en vous reposant, mais vous devez recommencer à marcher dès que vous êtes capable. Vous ferez des aller-retours en courbant les cônes. Vous devez faire le tour des cônes d'un bon pas et continuer à marcher en sens inverse sans hésitation. Je vais vous faire faire le démonstration. Regardez de quelle façon je me retourne sans hésitation. Je vais vous faire faire le tour du cône. »
- l'évaluateur fait une démonstration en marchant un aller-retour du parcours. Marchez et faites le tour du cône rapidement.
- ensuite, dites au participant : « êtes-vous prêt ? je vais compter les aller-retours que vous faites. » si vous utilisez un chronomètre de tours ajoutez la phrase suivante aux consignes : « je vais cliquer sur le compteur chaque fois que vous faites le tour du cône. N'oubliez pas que l'objectif est de parcourir à la marche LA PLUS GRANDE DISTANCE POSSIBLE et de façon SECURITAIRE en 6 minutes, sans courir ni jogger. Le test commencera après que je dirai 1, 2, 3, Go ! Avez-vous des questions ? »
- placez le participant sur la ligne de départ, lorsque le participant est prêt, donnez le signal de départ et démarrez le chronomètre à « GO ! ».
- après la 1^{re} minute, dites au participant : « vous vous débrouillez bien. Il reste 5 minutes à faire. »
- après la 2^{me} minute, dites au participant : « Continuez votre bon travail. Il reste 4 minutes à faire. »
- après la 3^{me} minute, dites au participant : « vous vous débrouillez bien. Vous avez la moitié de fait. »
- après la 4^{me} minute, dites au participant : « Continuez votre bon travail. Il reste seulement 2 minutes à faire. »

MON4 - 6MWT
Version 1 : 16 mars 2015
Dernière modification : 23 mars 2022

Comprendre le concept de participation et ses facteurs contributifs

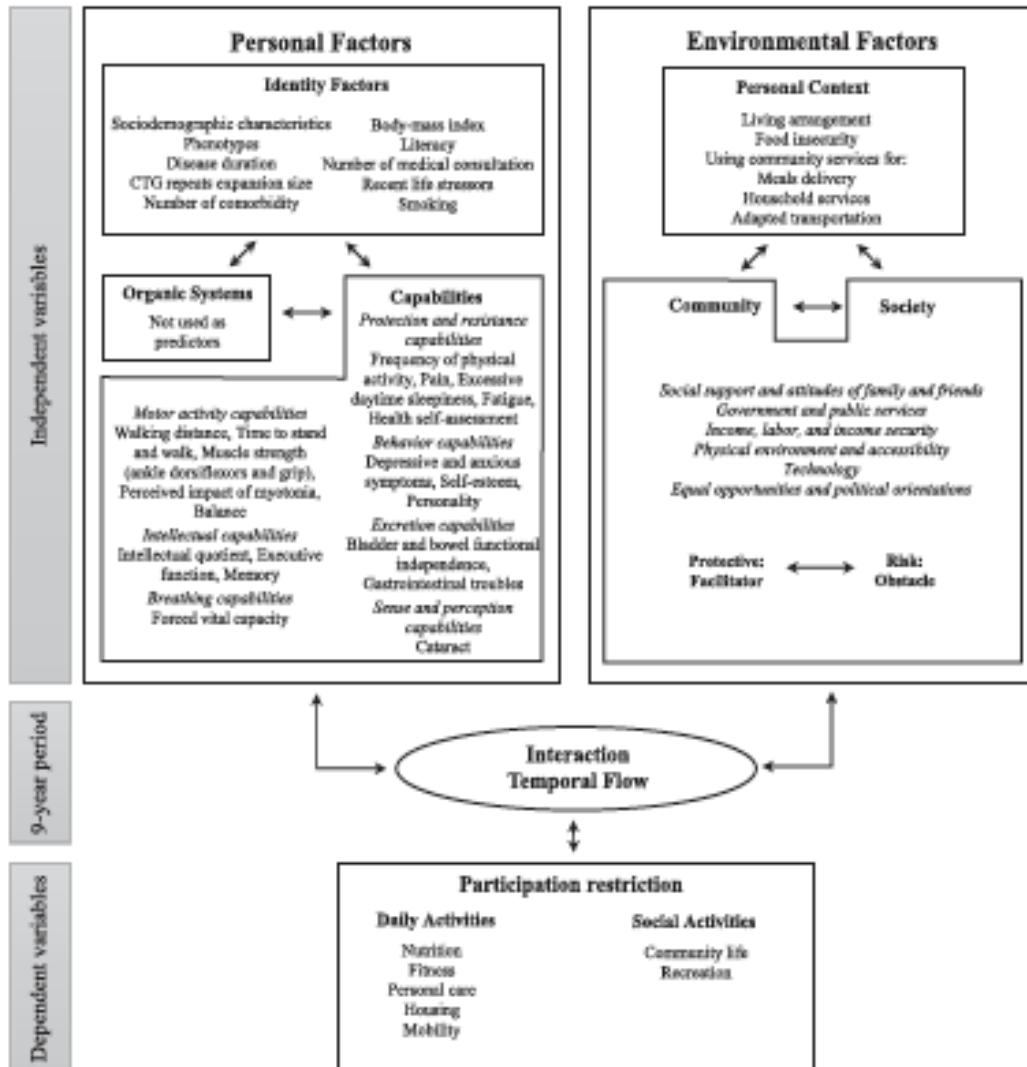


Table 13. Summary of predictors by category of participation.

	Global participation	Daily activities	Nutrition	Fitness	Personal care	Housing	Mobility	Social activities	Community life
Personal factors									
CTG repeats expansion size					X				
Family income									X
Body mass index	X	X							
Walking distance									
Time to stand and walk	X	X	X			X			
Grip strength	X	X			X			X	
Perceived impact of myotonia	X	X						X	
Memory									
Forced vital capacity			X	X					
Fatigue								X	
Functional independence for bowel management									
Environmental factors									
Not living at ground level	X	X							
Use of community services or adapted transportation									X
Perception of physical environment and accessibility									
Obstacle	X	X							
Facilitator								X	
Perception of technology as facilitator									
Perception of equal opportunity and political orientation as obstacle									
Sex × grip strength									

Age, sex, phenotype, and education were always controlled for.



Revoir nos données de 2002 à la lumière de la recherche fondamentale en 2019

GENERAL ARTICLE

Allele length of the DMPK CTG repeat is a predictor of progressive myotonic dystrophy type 1 phenotypes

Gayle Overend^{1,†}, Cécilia Légaré^{2,3,5}, Jean Mathieu^{4,5}, Luigi Bouchard^{2,3,5},
Cynthia Gagnon^{4,5} and Darren G. Monckton^{1,‡,*}

DMPK gene DNA methylation levels are associated with muscular and respiratory profiles in DM1

Cécilia Légaré, MSc, Gayle Overend, PhD, Simon-Pierre Guay, PhD, Darren G. Monckton, PhD,
Jean Mathieu, MD, MSc, Cynthia Gagnon, PhD, and Luigi Bouchard, PhD, MBA

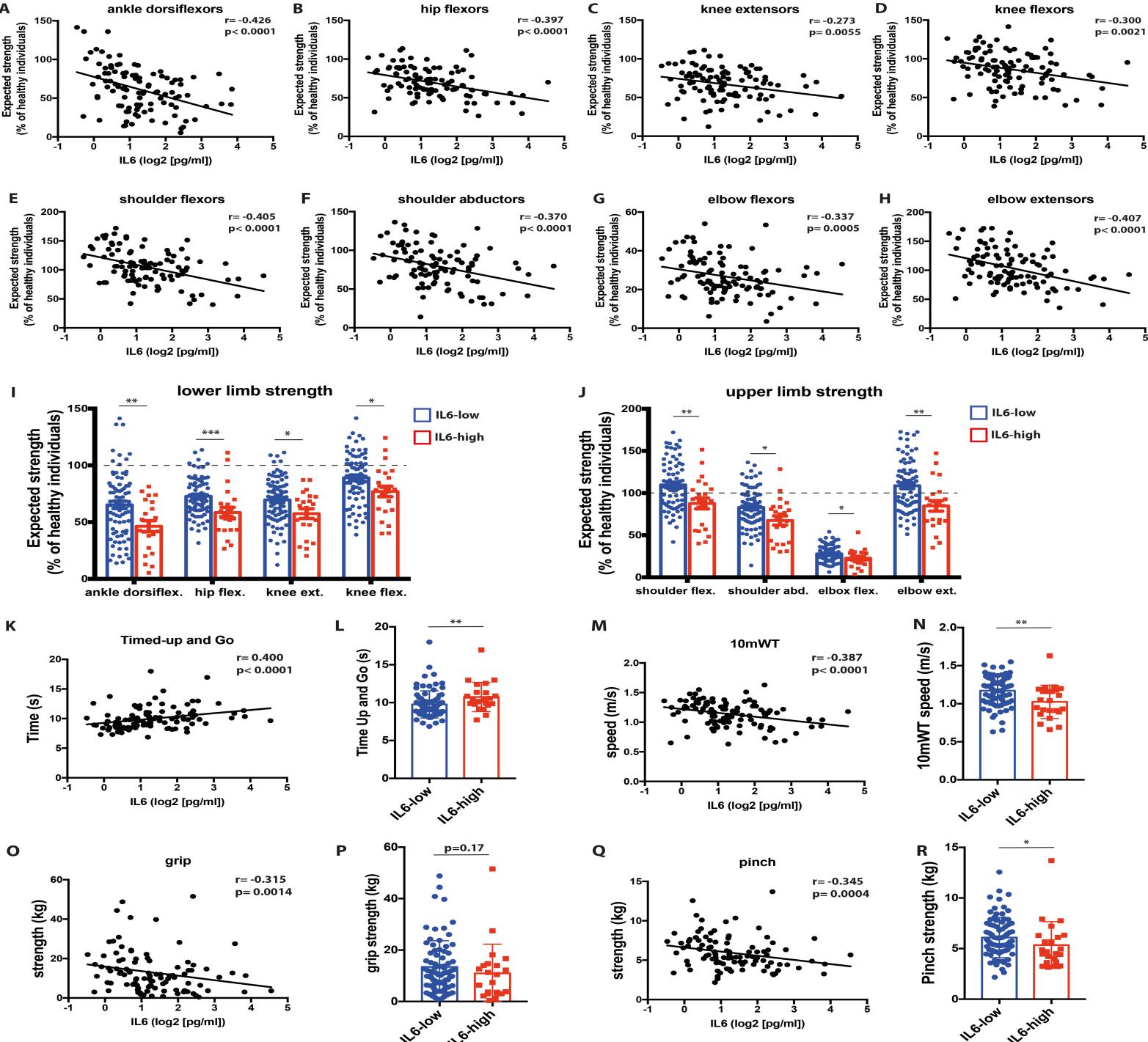
Correspondence
Dr. Bouchard
Luigi.Bouchard@USherbrooke.ca

Neurol Genet 2019;5:e338. doi:10.1212/NXG.0000000000000338

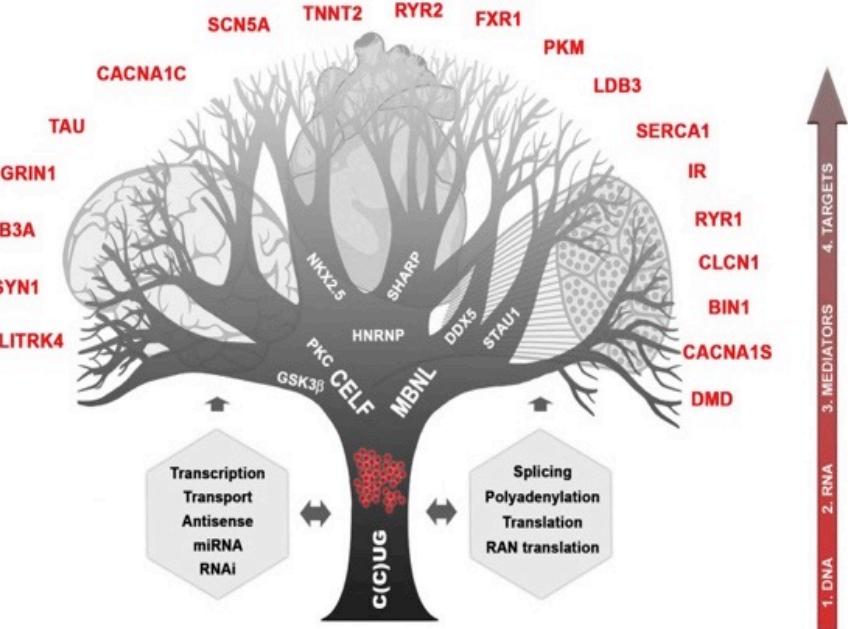


IL-6 un exemple de de recherche translationnelle OMICS

Nature Communication
sous presse
Concours IRSC- 1^{er} place



Scientific domains	Genetics and epigenetics	Transcriptomics	Specific muscle protein expression	Muscle impairments		Mobility limitations	Multisystemic factors
				Tissue	Clinical		
Biomarkers / Outcomes	CTG repeats DNA methylation profile	Alternative splicing of pre-mRNAs	RNA binding proteins Altered signalling pathways	Muscle integrity Inflammatory status	Muscle strength Knee flexors (quadriceps)	Indoor/outdoor mobility Patient-reported perception	Fatigue, apathy, fall, balance, oxygen saturation, age, sex



Modèle de relations qui s'affinent

Identifier les bons biomarqueurs

On enlève les lunettes roses.. On a dit maladies rares



ARTICLE

An exploratory natural history of ataxia of Charlevoix-Saguenay

A 2-year follow-up

Cynthia Gagnon, OT, PhD, Isabelle Lessard, PT, MSc, Caroline Lavoie, PT, MSc, Isabelle Côté, MSc, Raphaël St-Gelais, PT, Jean Mathieu, MD, MSc, and Bernard Brais, MD, PhD

Neurology® 2018;91:e1307-e1311. doi:10.1212/WNL.0000000000006290

- Étude longitudinale sur 19 participants
 - 2 temps de mesure, 2 ans d'intervalle

Oups pas une maladie neuromusculaire

Exemple #1



- Analyses : Wilcoxon signed-rank test (version non-paramétrique du test de t pour échantillons appariés)
 - Pas de modèle pour voir l'effet d'une caractéristique sur la progression car pas assez de participants
- Pas beaucoup de jeu pour un « botox » statistique**

Table 2 Performance of participants at baseline and follow-up

Outcome ^a	Baseline	Follow-up	Difference ^b	p Value ^c	SEM
Upper limb coordination					
SFNT score (n = 19), n targets	11.4 (2.9)	10.7 (3.1)	-0.71 (2.3)	0.204	0.9
Dexterity					
NHPT score (n = 19), s	57.7 (41.8)	57.1 (28.6)	-0.66 (21.1)	0.355	6.5
Lower limb coordination					
LEMOCOT score (n = 17), n targets	19.4 (9.0)	16.0 (8.4)	-3.4 (5.3)	0.015	2.9

Exemple #2



The Cerebellum

<https://doi.org/10.1007/s12311-023-01558-w>

RESEARCH

Natural History of Autosomal Recessive Spastic Ataxia of Charlevoix-Saguenay: a 4-Year Longitudinal Study

Isabelle Lessard¹ · Isabelle Côté¹ · Raphaël St-Gelais¹ · Luc J. Hébert^{2,3} · Bernard Brais⁴ · Jean Mathieu¹ · Xavier Rodrigue⁵ · Cynthia Gagnon^{1,6}

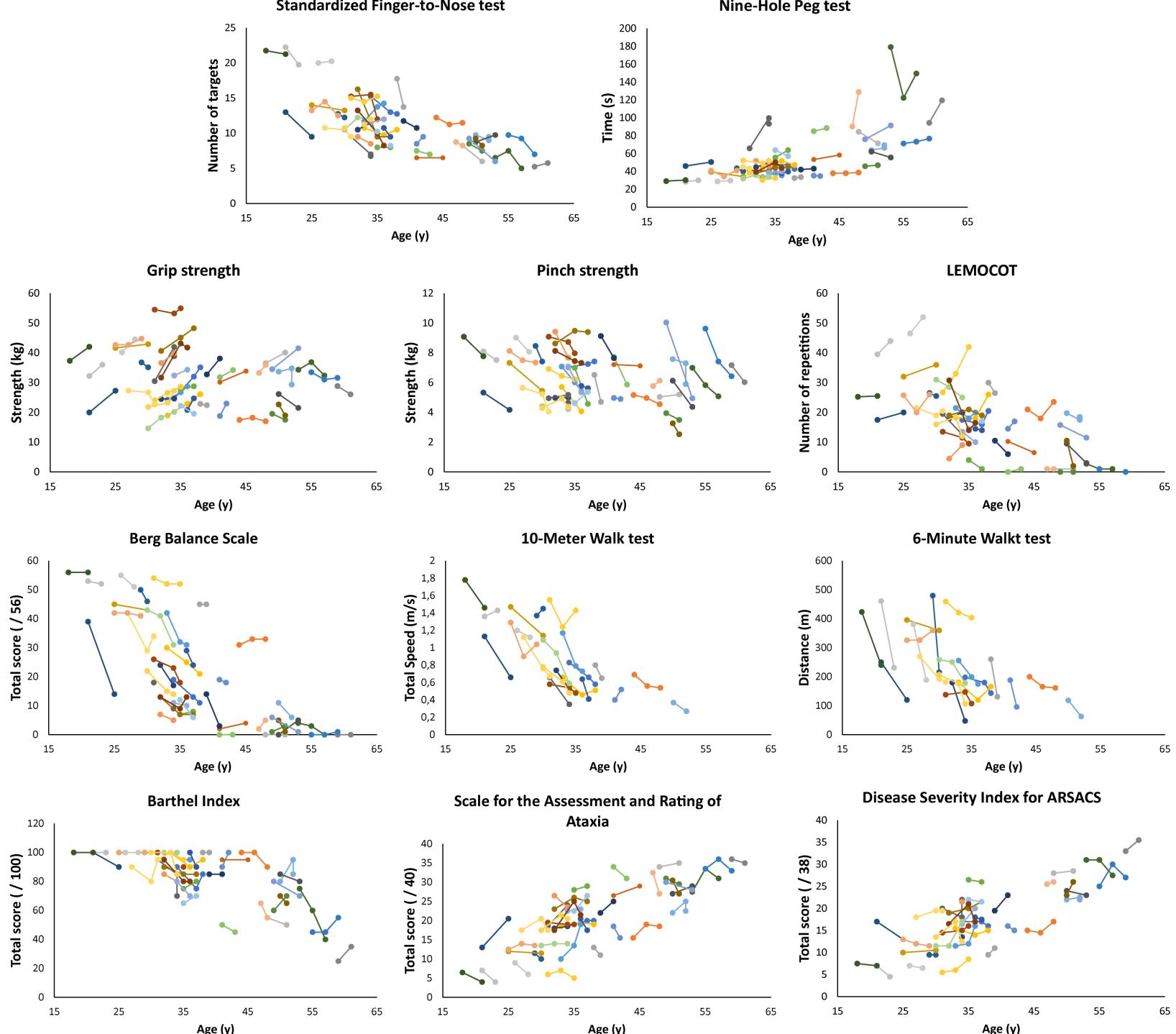
- Étude longitudinale : 3 temps de mesure, 2 ans d'intervalle entre chaque
- 40 participants mais qui n'ont pas tous fait les 3 temps de mesure

Exemple #2

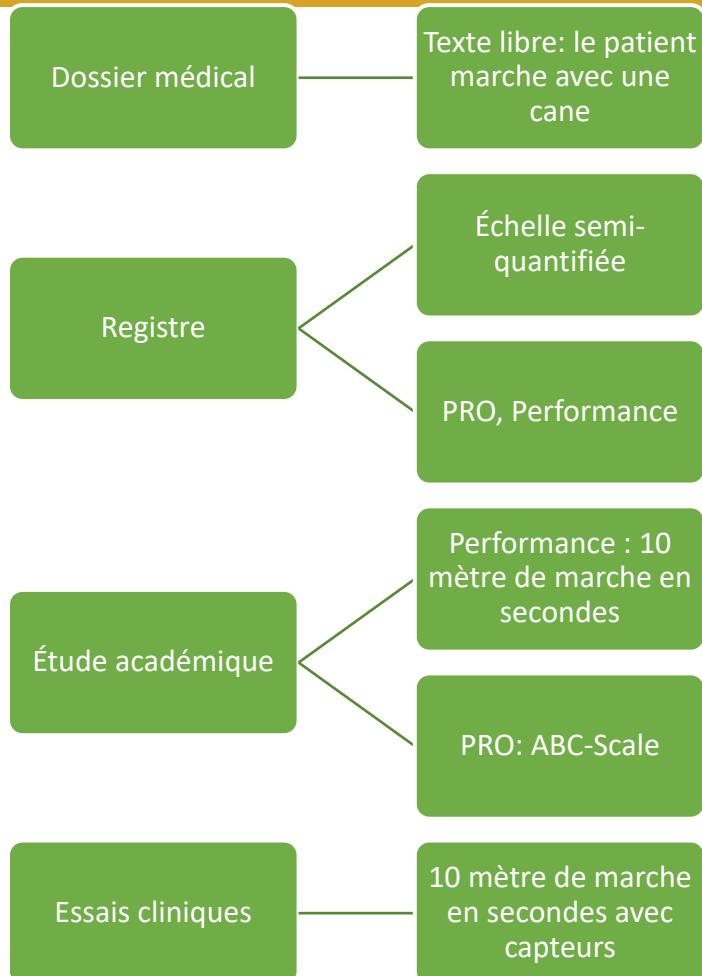


- Analyses : Mixed Models for repeated measures → permet de conserver tous les participants, même s'il y a des données manquantes
- 4 facteurs : temps, sexe, âge (≤ 29 y $30-39$ y ≥ 40 y), temps*âge
 - On voulait voir si les plus âgés progressaient plus ou moins vite que les plus jeunes
 - On n'a pas pu inclure d'autres variables d'intérêt comme stade de la maladie car on manquait de participants
 - Enjeux de l'effet des survivants
 - Pas de courbe de progression

Limite importante de ce qu'on peut apprendre de ses données



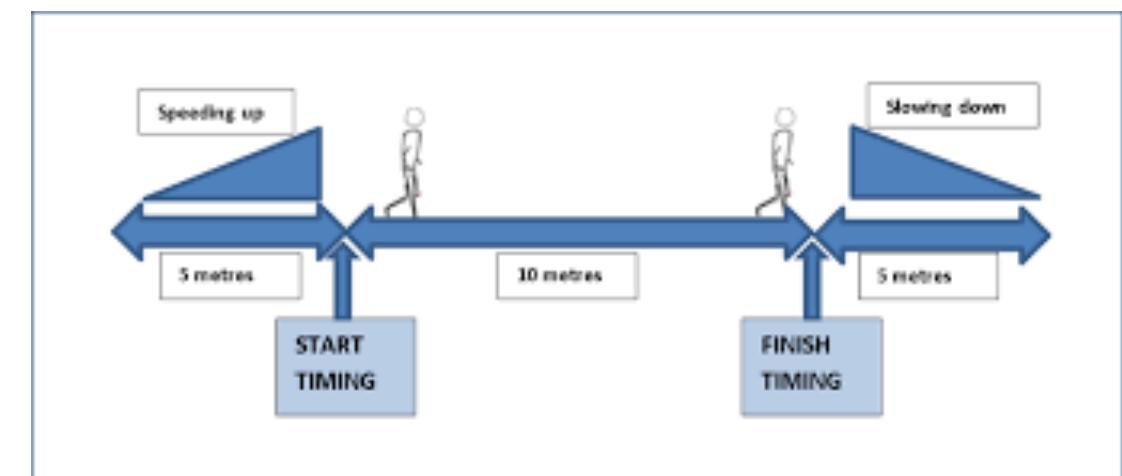
Mobilité



Échelle GMI	
0	Normal
1	Marche Normale, course, saut normaux mais présence de fatigabilité
2	Marche Normale, course et sauts impossibles
3	Marche anormale mais sans aide
4	Marche anormale avec canne simple
5	Marche anormale avec canne anglaise
6	Marche anormale avec déambulateur
7	Fauteuil roulant
8	Confiné au lit

Gait:

- 0 = Normal, no difficulties in walking, turning and walking tandem (up to one misstep allowed)
- 1 = Slight difficulties, only visible when walking 10 consecutive steps in tandem
- 2 = Clearly abnormal, tandem walking > 10 steps not possible
- 3 = Considerable staggering, difficulties in half-turn, but without support
- 4 = Marked staggering, intermittent support of the wall required
- 5 = Severe staggering, permanent support of one stick or light support by one arm required
- 6 = Walking > 10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person)
- 7 = Walking < 10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person)
- 8 = Unable to walk, even supported



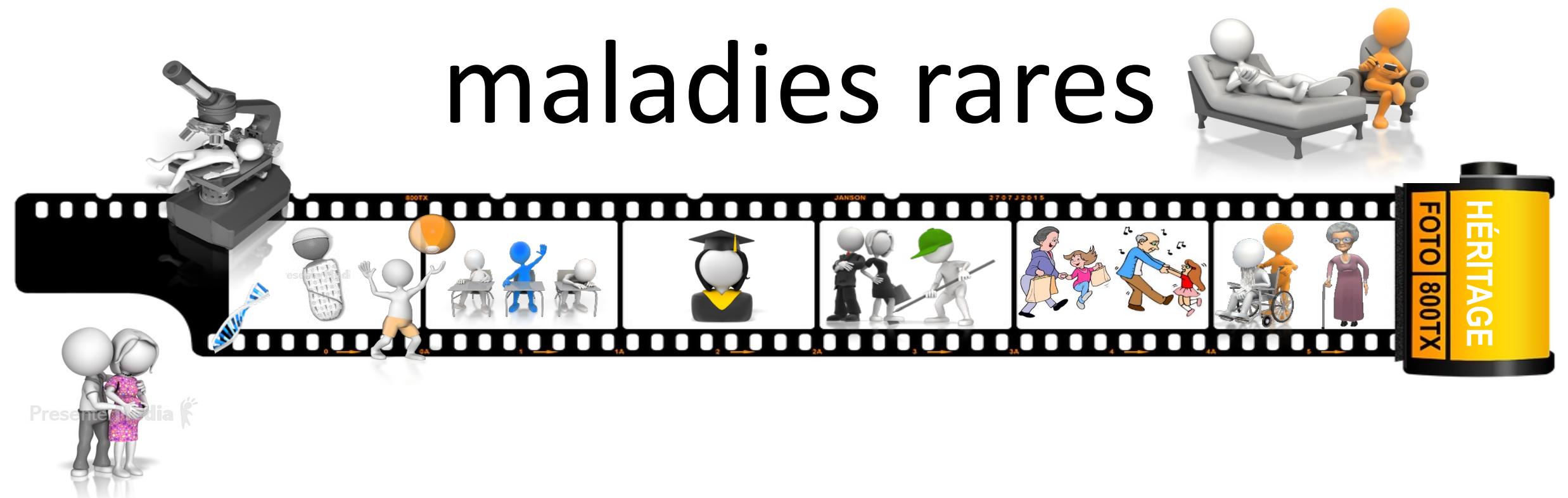
Initiative C-Path Institute



A large, integrated Parkinson's database has been developed by the CPP global consortium, one of many programs led by Critical Path Institute. The CPP database contains standardized observational cohort and clinical trial data from multiple Parkinson's studies from across the world to support and accelerate research for promising new treatments in development. To date, CPP has acquired a total of 31 datasets with over 15,000 participants. More than half of these will now be made available to qualified researchers in the aggregated database located on C-Path's Online Data Repository.

23 juin 2023 et discussion autour de l'intégration des essais cliniques

Urgence de penser autrement en maladies rares



Urgence d'agir dans le contexte des maladies rares

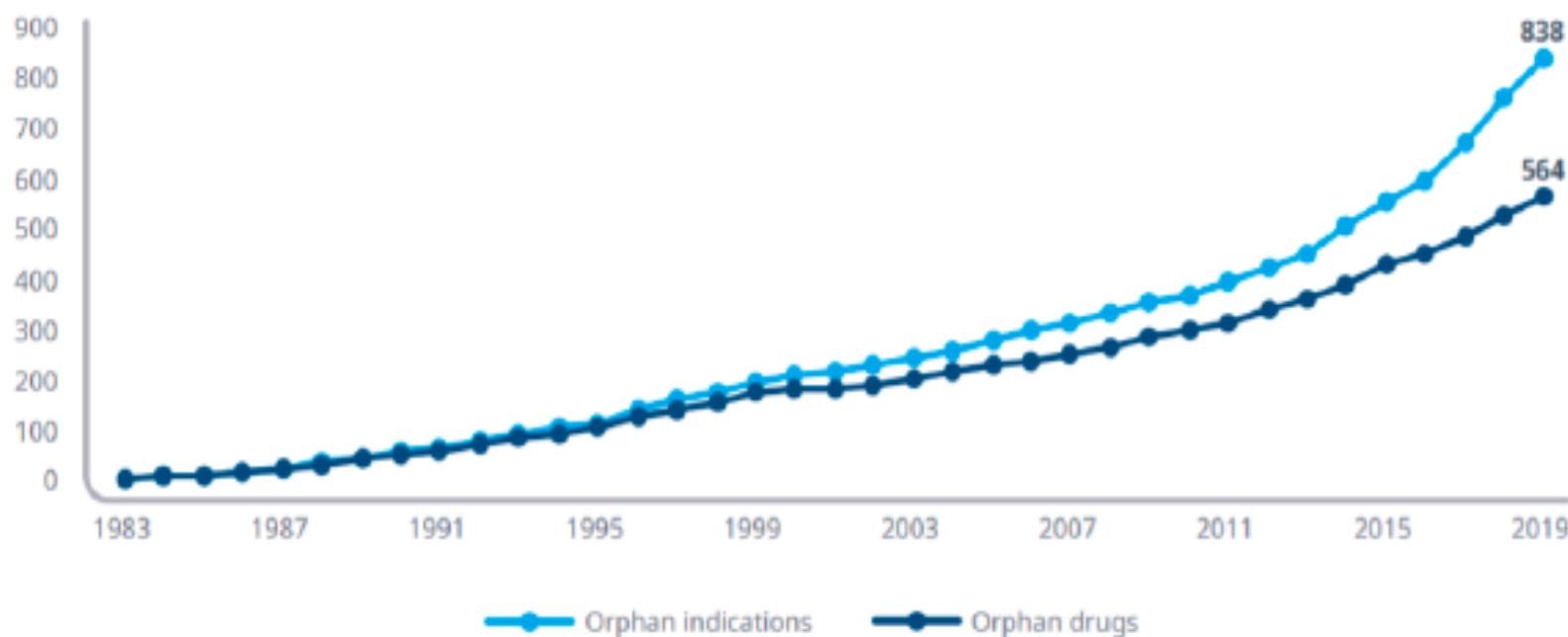


2014 ...Therefore, insufficient knowledge of the natural history of a rare disease is a key impediment in designing and performing clinical trials, and in finding safe and effective treatments. (FDA, 2014)

2022 ...There is often incomplete understanding of genotype-phenotype relationships and natural history to inform trial endpoint development. Finally, sensitive, non-invasive biomarkers and clinical outcome measures to monitor treatment responses are limited for many diseases.

Pizzamiglio, C., Vernon, H.J., Hanna, M.G. et al. Designing clinical trials for rare diseases: unique challenges and opportunities. *Nat Rev Methods Primers* 2, 13 (2022).
<https://doi.org/10.1038/s43586-022-00100-2>

Figure 1: Cumulative Number of Approved Orphan Indications and Distinct Drugs with at Least One Orphan Indication by Year of Marketing Approval⁹



POUR UNE MEILLEURE RECONNAISSANCE
ET PRISE EN CHARGE DES PERSONNES
ATTEINTES DE MALADIES RARES

POLITIQUE QUÉBÉCOISE
POUR LES MALADIES RARES



Intérêt en forte hausse!



[\(https://www.dyne-tx.com/\)](https://www.dyne-tx.com/)



[\(https://www.aviditybiosciences.com/\)](https://www.aviditybiosciences.com/)

Platinum Tier



<https://www.myotonic.org/2022-mdf-annual-conference>

Gold Tier



[\(https://pepgen.com/\)](https://pepgen.com/)



[\(https://www.harmonybiosciences.com/\)](https://www.harmonybiosciences.com/)

Silver Tier



[\(https://www.amo-pharma.com/\)](https://www.amo-pharma.com/)



[\(https://locanabio.com/\)](https://locanabio.com/)



[\(https://www.neubasetherapeutics.com/\)](https://www.neubasetherapeutics.com/)



[\(https://www.vertex.com/\)](https://www.vertex.com/)

Bronze Tier



[\(https://www.juvenatherapeutics.com/\)](https://www.juvenatherapeutics.com/) [\(https://www.askbio.com/\)](https://www.askbio.com/) [\(https://www.expansionrx.com/\)](https://www.expansionrx.com/)



[\(https://lupin-neurosciences.com/\)](https://lupin-neurosciences.com/)



[\(https://www.sanofi.com/\)](https://www.sanofi.com/) [\(https://www.pfizer.com/\)](https://www.pfizer.com/) [\(https://www.astellas.com/\)](https://www.astellas.com/)



Evidentiary Gap in Precision Medicine

Pour comprendre les processus pathophysiologiques de la maladie, il faut une compréhension plus complète des petits sous-ensembles de patients séparés par des processus cellulaires et une meilleure compréhension de la façon dont ces sous-ensembles sont liés les uns aux autres. Cette quête nécessite que plusieurs principes se rejoignent :

- classification précise des larges signatures moléculaires ;
- des évaluation avec des outils de mesure standardisés liés longitudinalement à des données moléculaires ;
- Une quantité suffisante de données de qualité pour permettre une comparaison scientifique entre les groupes ;
- la capacité d'analyser et d'examiner des ensembles de données complexes ; et
- le mécanisme pour faire évoluer les interventions au fur et à mesure que de nouvelles informations sont apprises.

Le fossé des preuves en médecine de précision se situe entre les données des études interventionnelles très ciblées de faible quantité et de haute qualité et la RWD de qualité inférieure mais abondante. À l'heure actuelle, ni les données interventionnelles ni le RWD ne peuvent remplir les cinq critères énumérés ci-dessus.

59 Toux en mangeant ou en buvant

Jamais ou < 2/Mois	> 2/mois	> 1/Sem	NR*
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*NR=Non Recherchée

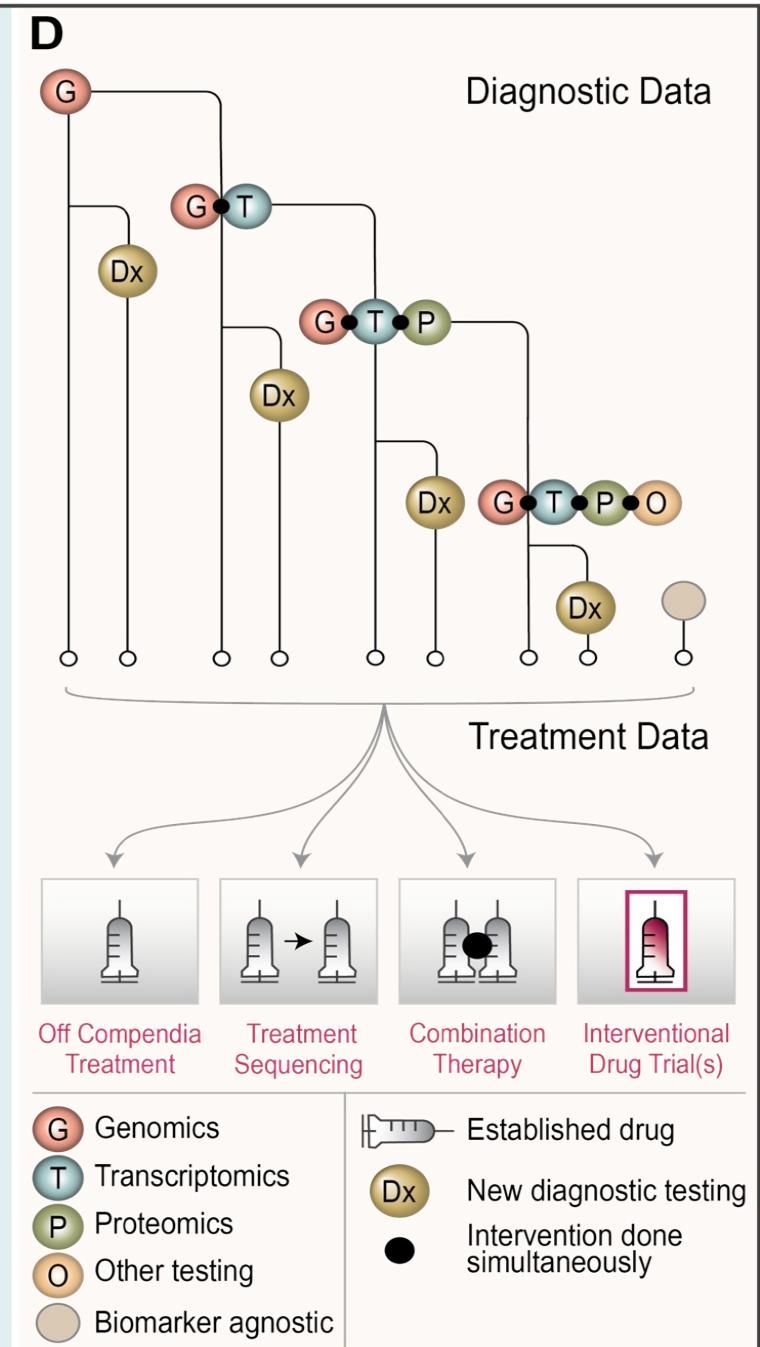
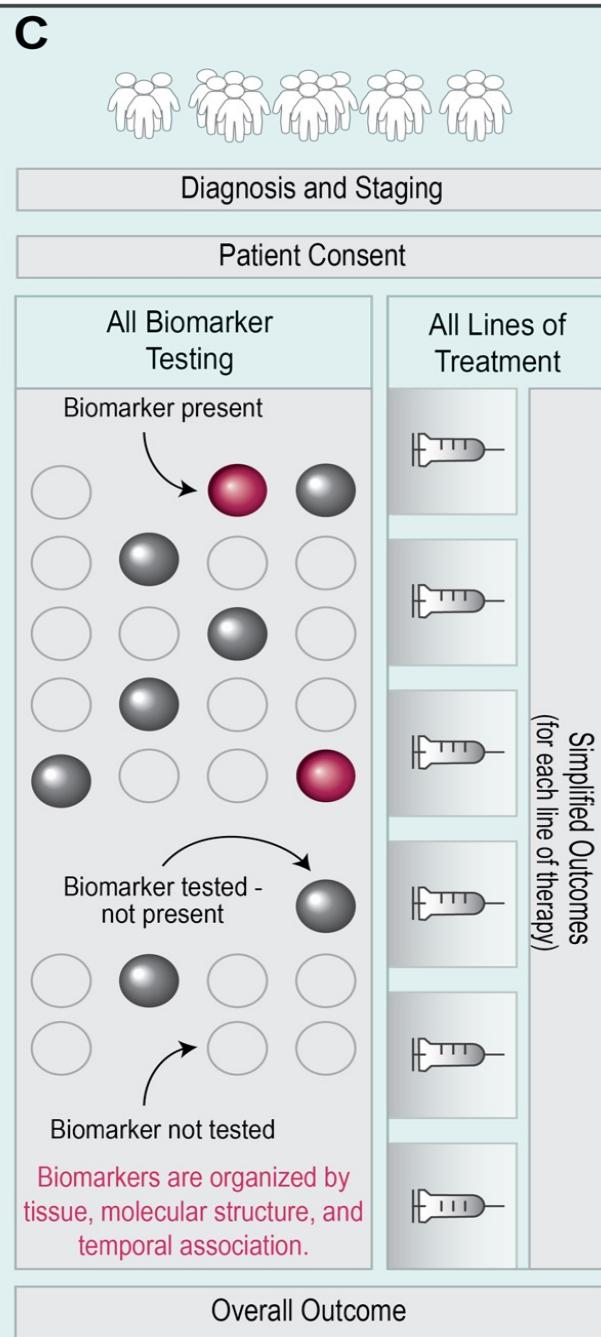
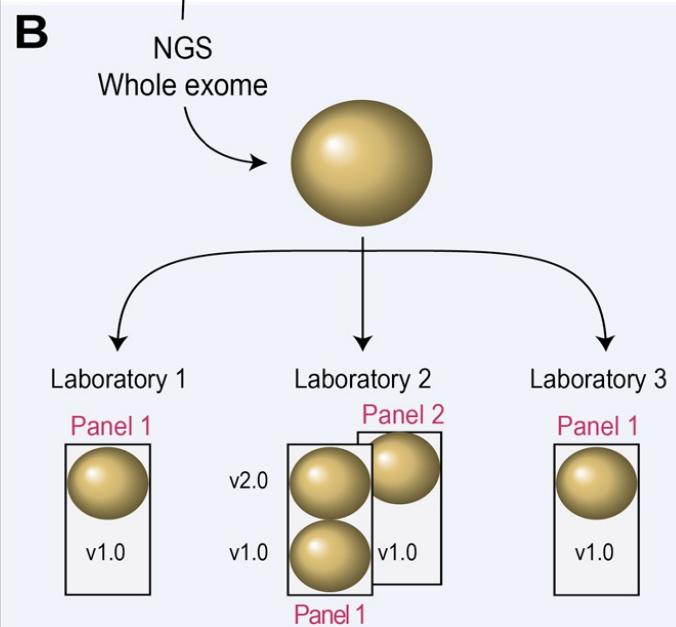
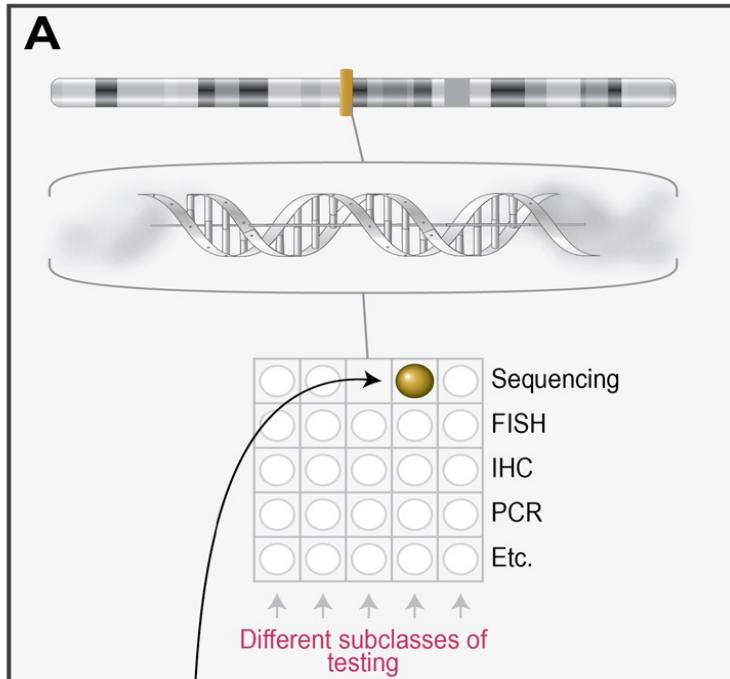
60 Temps pour boire un verre (80 ml) d'eau froide : _____
(En secondes, arrêt du test après 60 secondes)

61 Dysphagie Oui Non

Développement d'une plateforme intégrée pour soutenir la recherche fondamental, clinique et pharmaceutique en maladies rares

- Adaptation of Master Observationnel Trial
- Le MOT est une série d'études prospectives observationnelles qui sont liés à un protocole commun avec une plateforme de validation des cibles thérapeutiques
- Inclusion de l'intelligence artificielle







Master observational trial

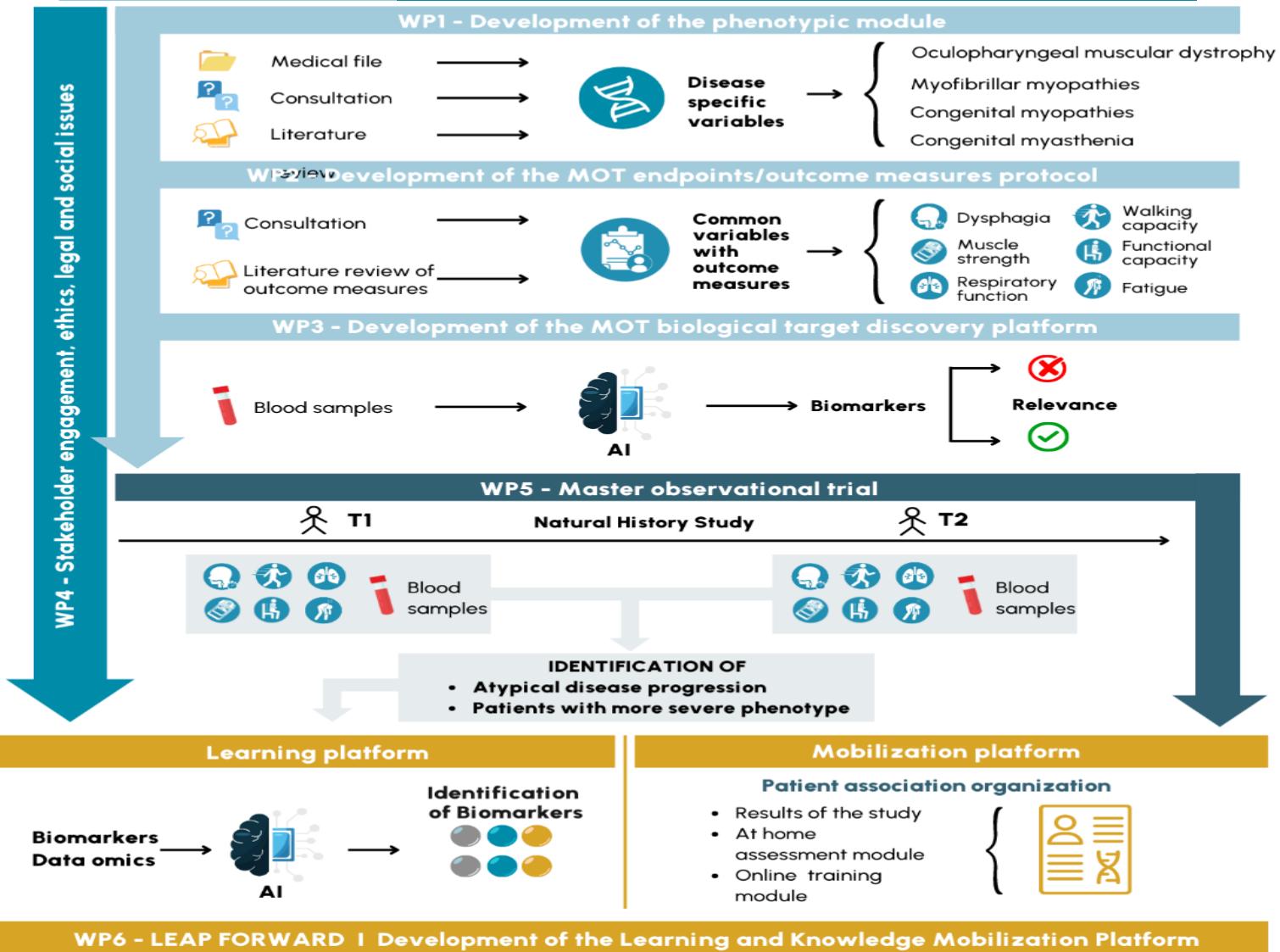


Figure 1. Project overview

Optimiser la chaîne d'innovation en maladies rares

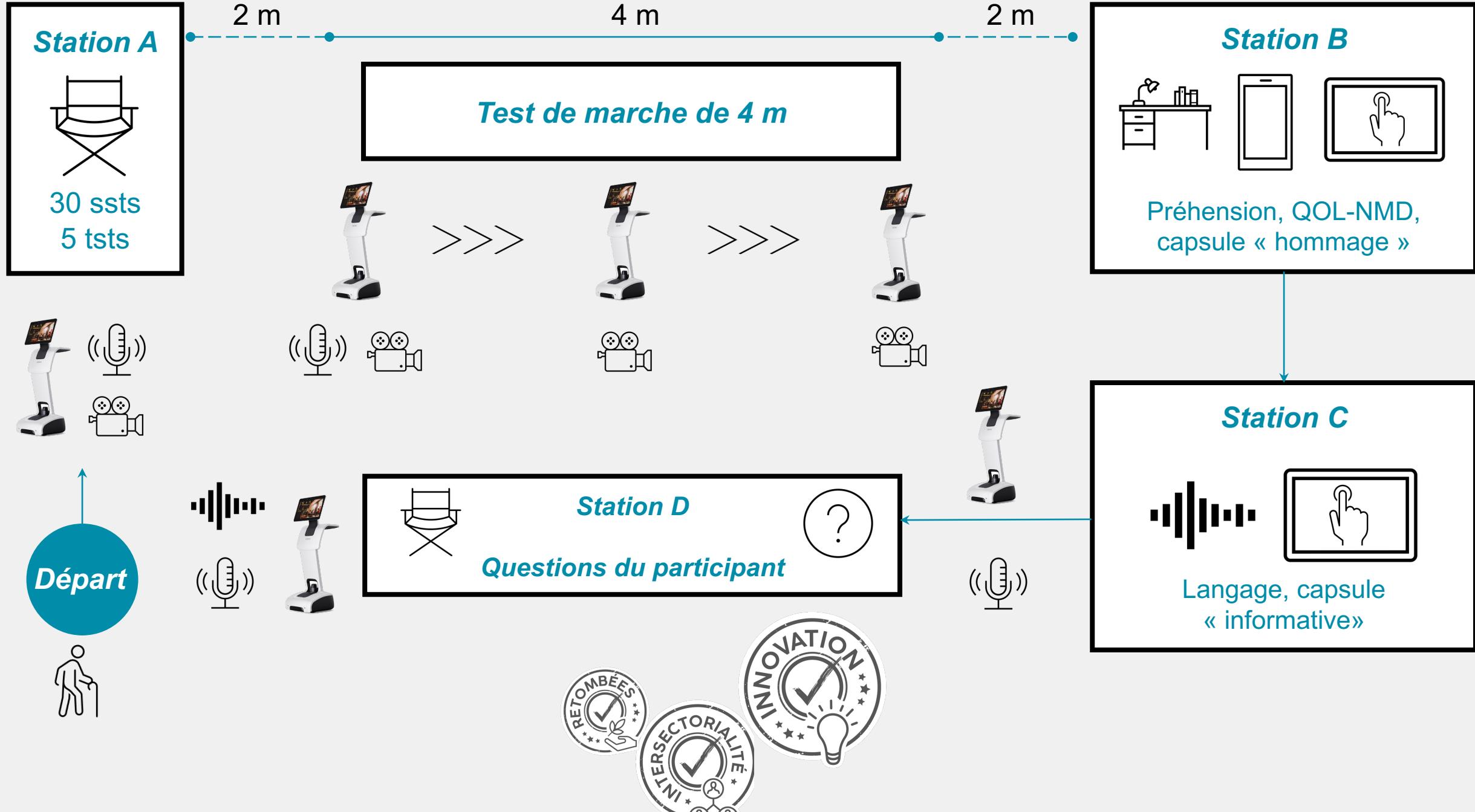
- Identification et validation de biomarqueurs
- Découvrir de gènes modulateurs
- Comprendre la pathogénèse au niveau OMICS et mieux cerner la progression de la maladie
- Découvrir des nouvelles avenues thérapeutiques
- Innovation des traitements
 - Validation des cibles thérapeutiques
 - Validation préclinique
- Innovation des outils de diagnostic
 - Identification des patients et association du bon essai au bon patient

Vers un concept de living lab





Nos patients-partenaires



En commençant par la fin



- La qualité de la production de la donnée (ressource/concept) découle de la qualité des outils/méthodes utilisés lors de la collecte de données
- La qualité de la donnée sera fortement influencée par la source de la donnée pour plusieurs ressources
- On peut récolter la «même » ressource de plusieurs façons chez l'humain et cette ressource peut se définir différemment dans le temps en lien avec l'évolution des connaissances
- La qualité de la donnée peut être traitée cosmétiquement mais beaucoup plus difficile en maladies rares
- Nos systèmes d'information actuels ne tiennent pas compte de certaines mines de données en dormance....

Équipe de recherche



Cynthia Gagnon

Directrice scientifique



Elise Duchesne

Chercheure Junior 1, Pht.



Mélissa Lavoie

Chercheure, Inf.



Benjamin Galais

Chercheur collégial, Neuropsy



Luc Laberge

Chercheur collégial, Somnolence



Jean-Denis Brisson

Neurologue, MSc



Catherine Savard

Médecin de famille, clinicienne



Isabelle Lessard

Chercheure collégiale, Pht.

Équipe de recherche



Valérie Gagné-Ouellet
Coordonnatrice de recherche



Julie Fortin
Stagiaire postdoctorale
Neuropsychologue



Claudia Côté
Stagiaire posdoctorale
Nutritionniste



Marjolaine Tremblay
Chercheure collégial
Recherche qualitative



Hélène Simard
Recrutement



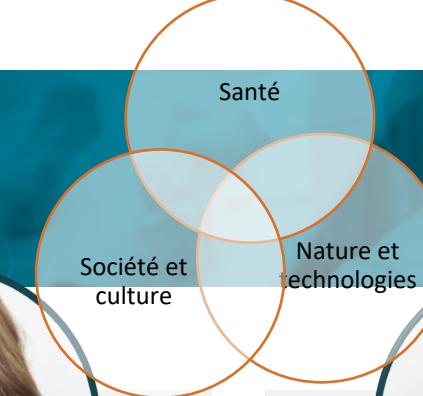
Véronique Tremblay
Coordinatrice patient-partenaire



Amélie Fournier
Infirmière & designer graphique



Isabelle Côté
Analyses statistiques & rédaction scientifique



Merci à tous nos familles et les organismes qui supportent notre programmation de recherche



Centre intégré
universitaire de santé
et de services sociaux
du Saguenay–
Lac-Saint-Jean



Supported by:





GRIMN

Groupe de recherche interdisciplinaire
sur les maladies neuromusculaires

