



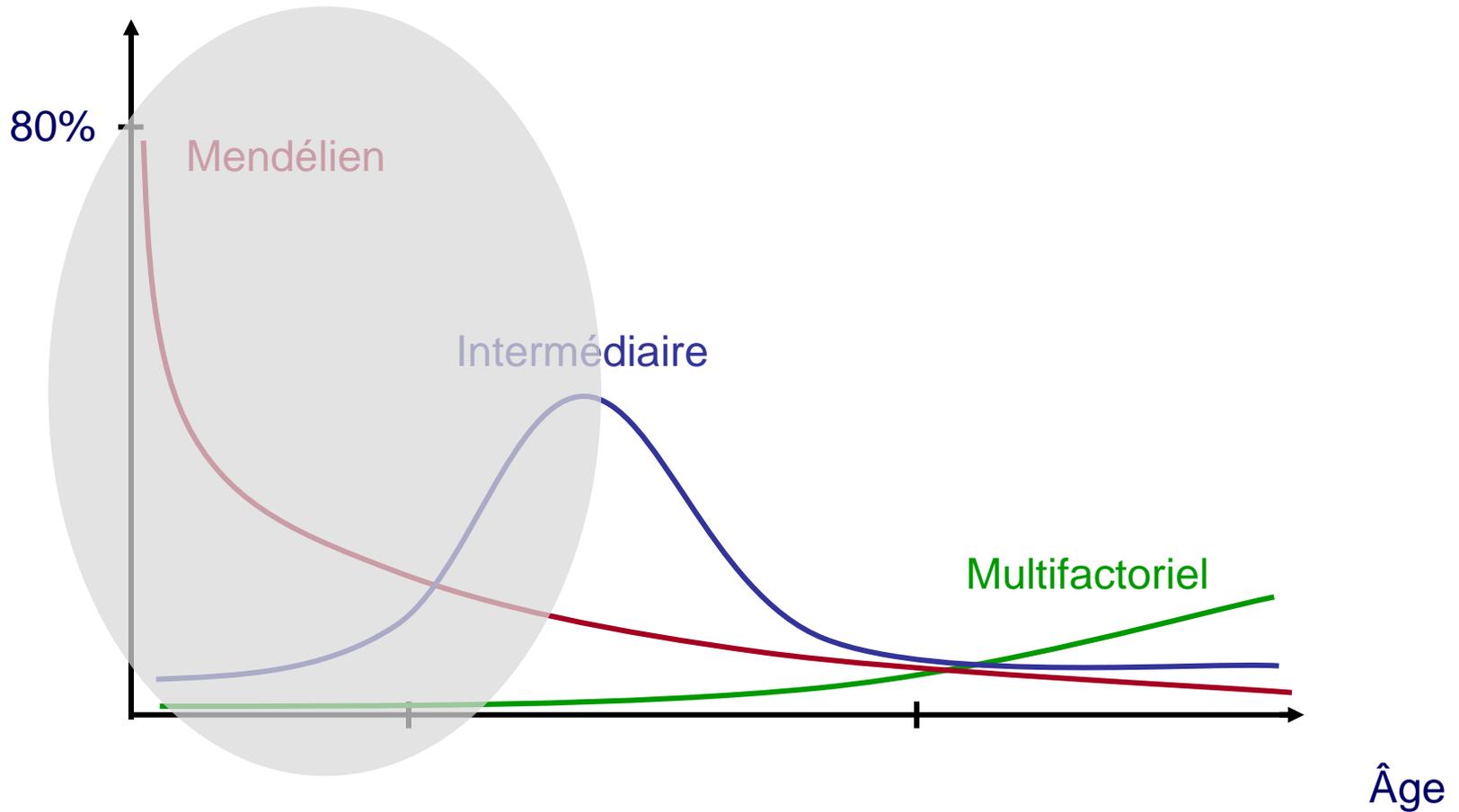
2<sup>ÈMES</sup> RENCONTRES MALADIES RARES  
HÔPITAL NECKER-ENFANTS MALADES  
L'ADOLESCENT-JEUNE ADULTE :  
QUELLE TRANSITION POUR  
UN TRANSFERT RÉUSSI ?



- **Une recherche d'excellence pour les maladies génétiques de l'enfant à l'adulte**
- Synergie entre recherche et soins grâce à une organisation originale
- Apporter aux malades et à leurs familles les solutions diagnostiques et thérapeutiques
- S'assurer des fonds et de la valorisation indispensables à son développement

# Maladies et Modèles Génétiques

Formes  
Génétiques



# IHU : Services de Médecine "Adulte"



**Stéphane Blanche**  
Immunologie, hématologie et  
rhumatologie pédiatrique



**Michel Vekemans**  
Histologie, embryologie et  
cytogénétique



**E-Noël Garabedian**  
ORL



**Olivier Lortholary**  
Maladies infectieuses et  
tropicales



**Jean-Marc Tréluyer**  
Centre d'investigation  
clinique

**Marie-Paule Vazquez**  
Chirurgie Maxillo-Faciale



**Olivier Hermine**  
Hématologie adulte



**Christophe Legendre**  
Transplantation Rénale Adulte



**Rémi Salomon**  
Néphrologie pédiatrique



**Marina Cavazzana-Calvo**  
CIC Biothérapie



**Arnold Munnich**  
Génétique médicale



**Yves Aigrain, Sabine Sranacki**  
Chirurgie pédiatrique

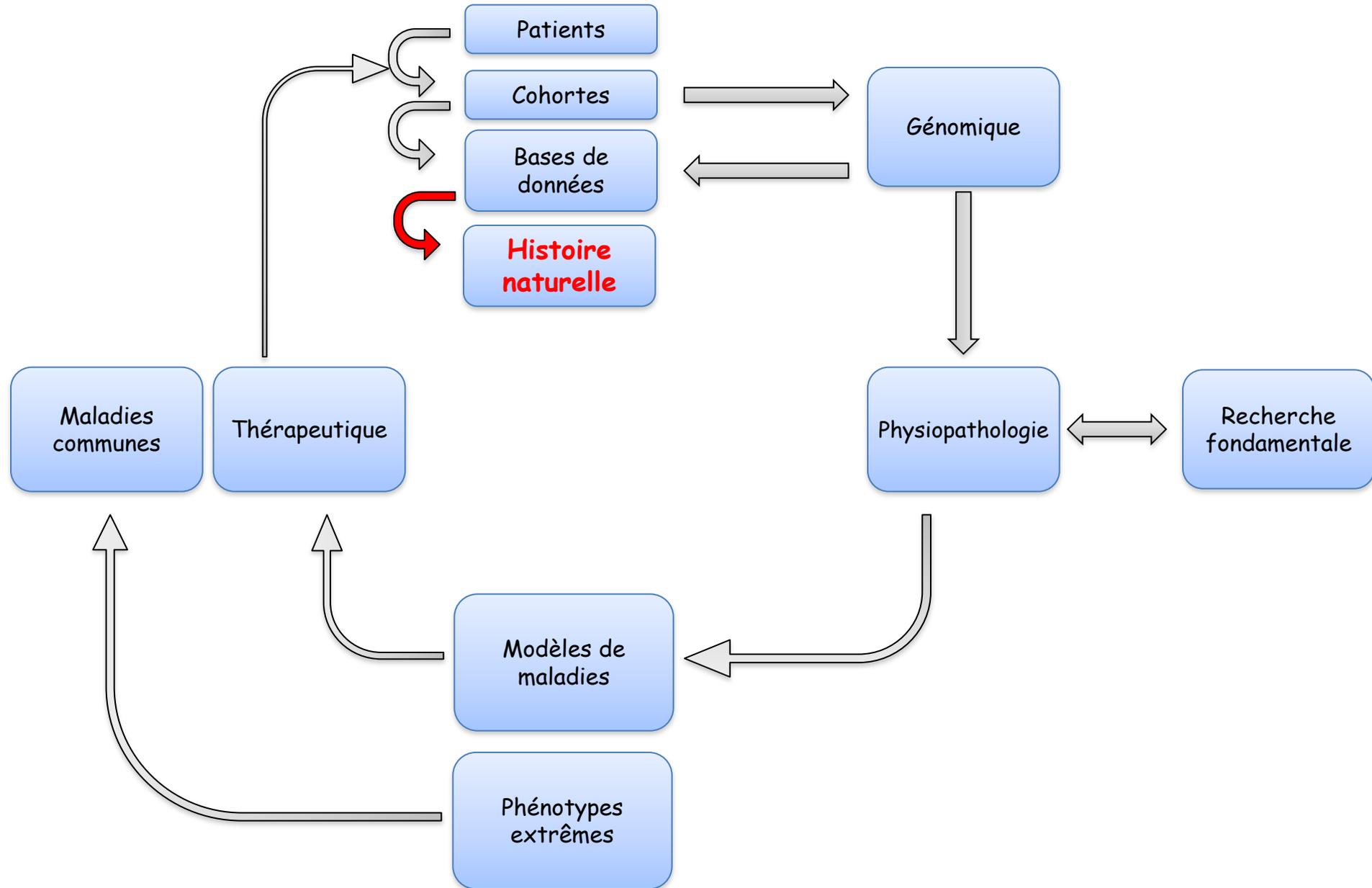


**Michel Polak**  
Endocrinologie et  
gynécologie pédiatriques



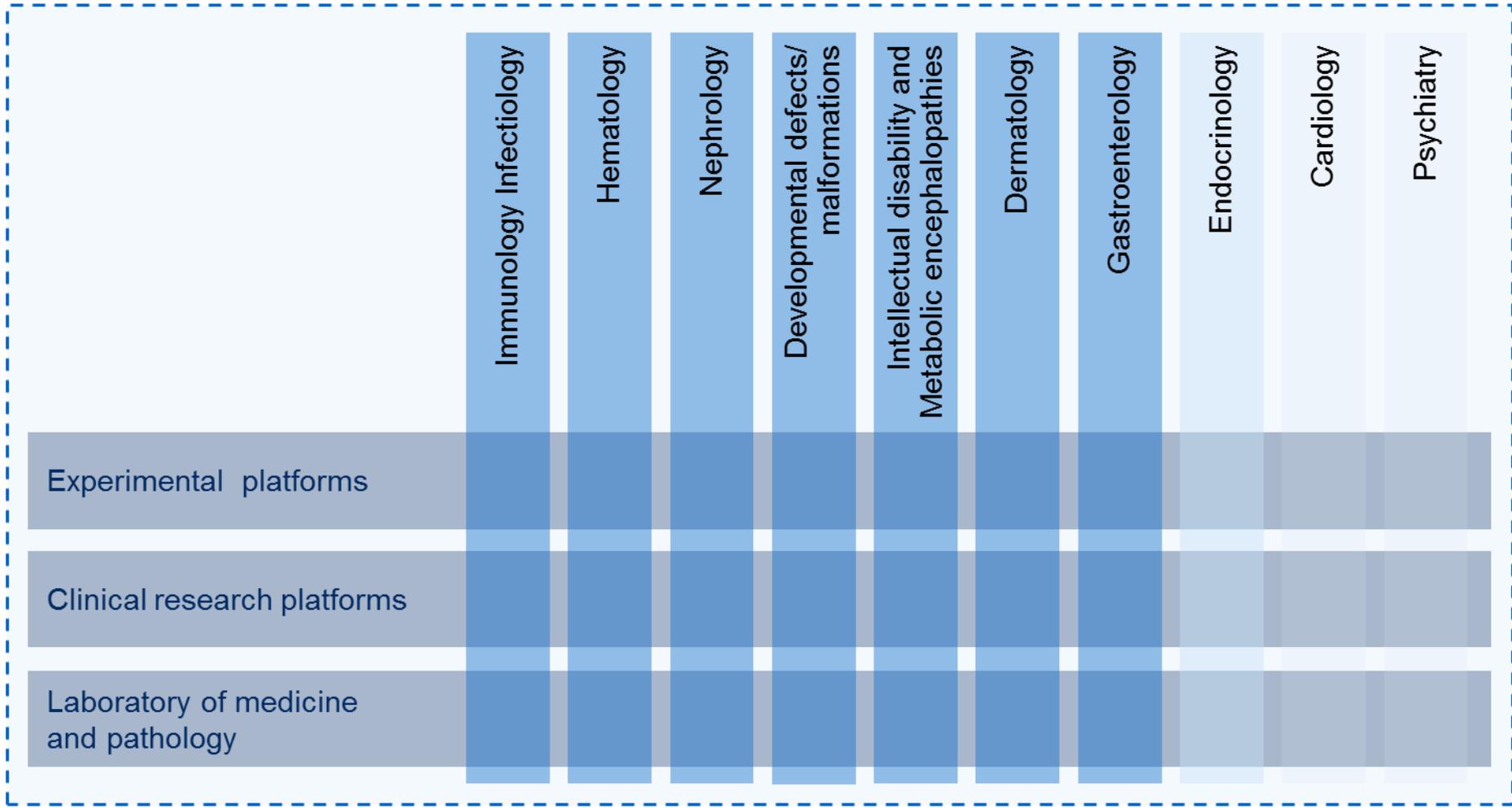
**Natahlie Boddaert**  
Radiologie pédiatrique

# Imagine : Projet



# Matrice *Imagine*

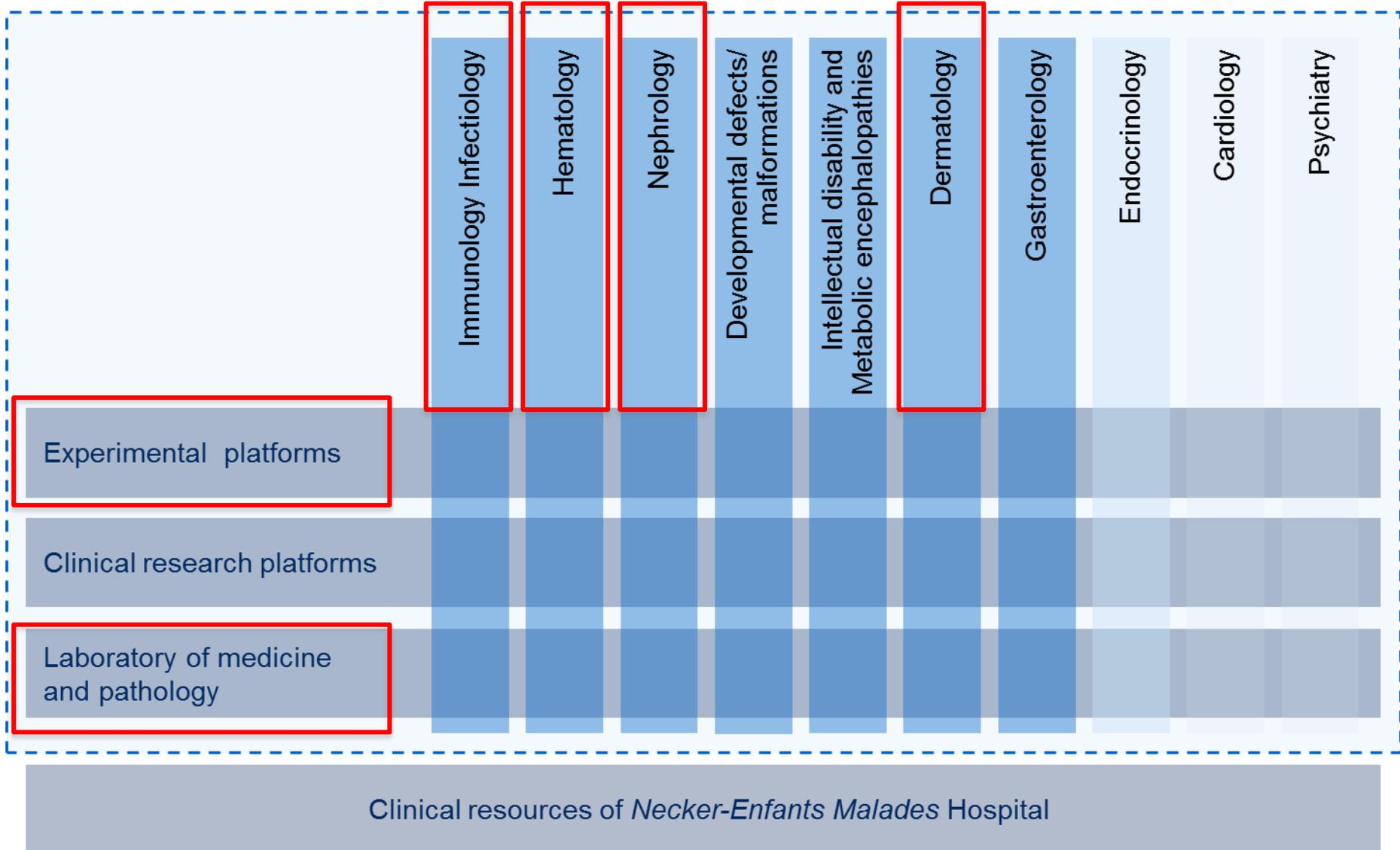
■ Current integrated care and research program    ■ Core facilities  
■ Potential integrated care and research program    ■ Core IHU



Clinical resources of *Necker-Enfants Malades* Hospital

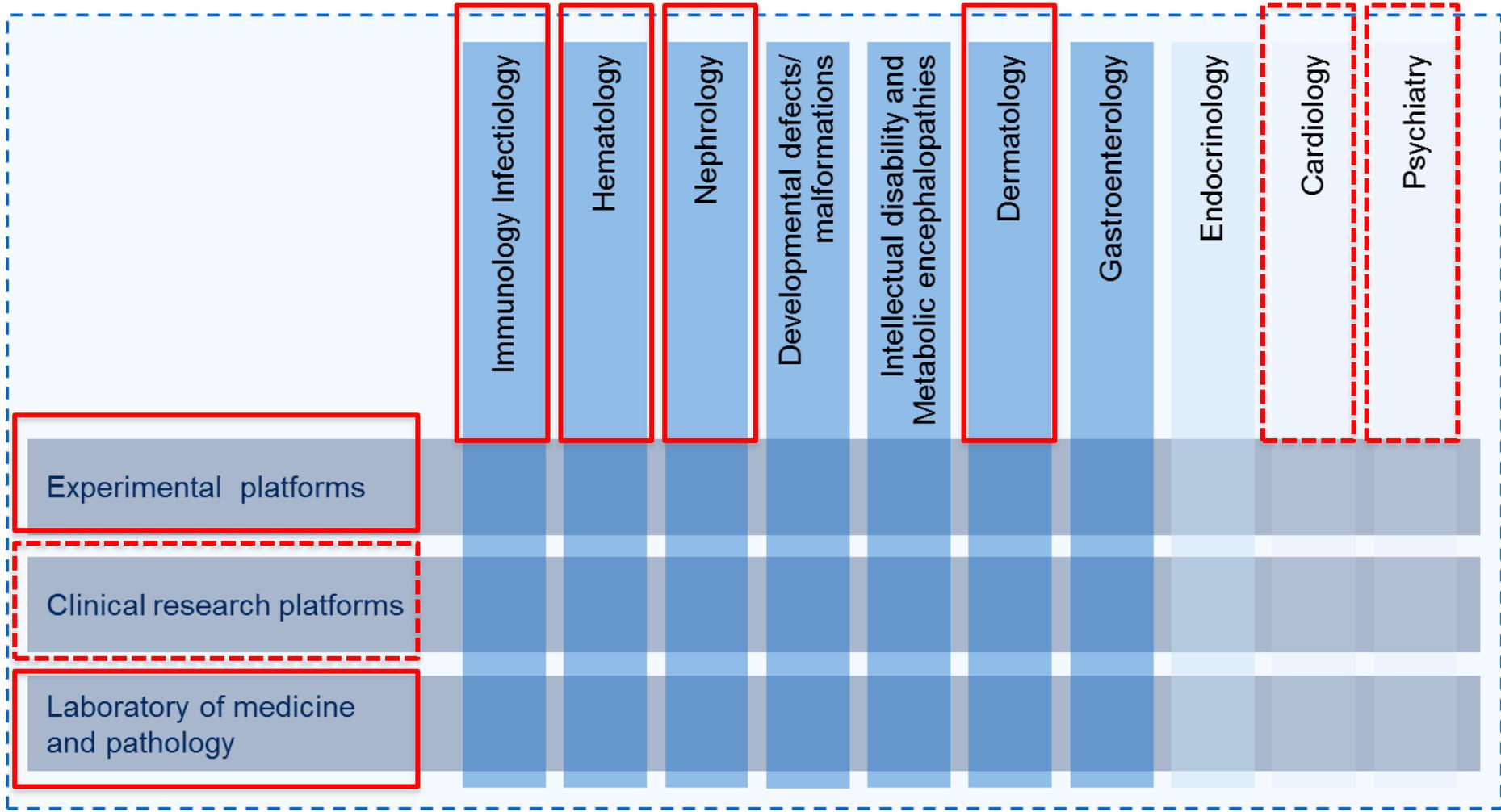
# Matrice *Imagine* et Transition (1)

■ Current integrated care and research program    ■ Core facilities  
■ Potential integrated care and research program    ■ Core IHU



# Matrice *Imagine* et Transition (2)

■ Current integrated care and research program    ■ Core facilities  
■ Potential integrated care and research program    ■ Core IHU



Clinical resources of *Necker-Enfants Malades* Hospital

1. Centres de références maladies rares
2. Recherche clinique : CIC et URC, BDDNMR
3. Programme Santé-Science (MD-PhD) et Temps Protégés
4. Enseignements dédiés, médicaux et paramédicaux
5. Candidatures dans des équipes, voire à des équipes
6. Initiative « NiNie »
7. Science humaines et sociales !



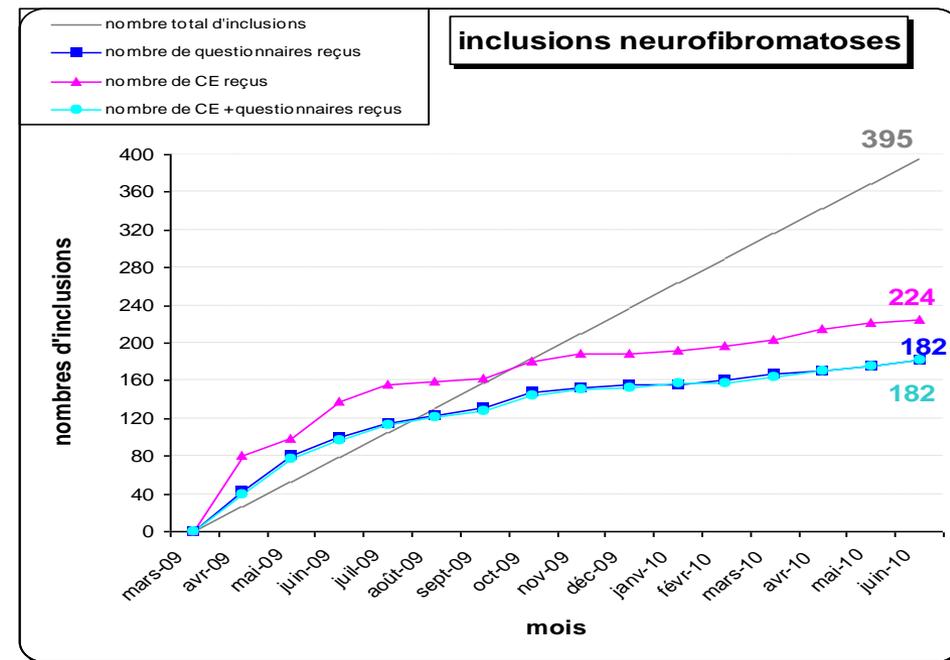
**Pr Nathalie BODDAERT**  
*Imagerie des maladies génétiques*

# Transition et Neurofibromatose : Etat matrimonial

Situation	Fréquence	% observé [IC95%]	% attendu	RIS [IC 95%]
Célibataire	141	80.1 [0.73-0.86]	62.5	1.28 [1.09-1.51]
Marié	29	16.5 [ 11.3-22.8]	34.1	0.49 [0.34-0.70]
Divorcé/ séparé	6	3.4 [1.3-7.3]	4.0	0.95 [0.43-2.12]



Les patients NF1 ont  
un risque  
de célibat multiplié  
par 1,28





2007

2008-10

2011

2012

2013-14

- Création de la Fondation *Imagine*

- **CTRS *Imagine***

- Programme détaillé du projet immobilier

- 1<sup>ères</sup> réunions du conseil scientifique international

- Mise en place des plateformes technologiques

- *Imagine* est labellisé IHU

- **Premier appel d'offres MD-PhD**

- **Appel d'offre nouvelles équipes**

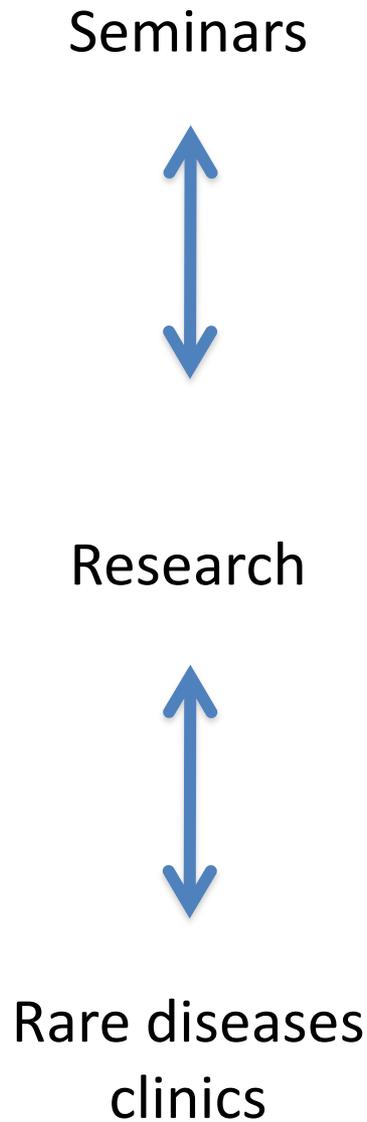
- **Premier appel d'offres Temps Protégé**

- Livraison du nouveau bâtiment

- **Centre de Séminaires**

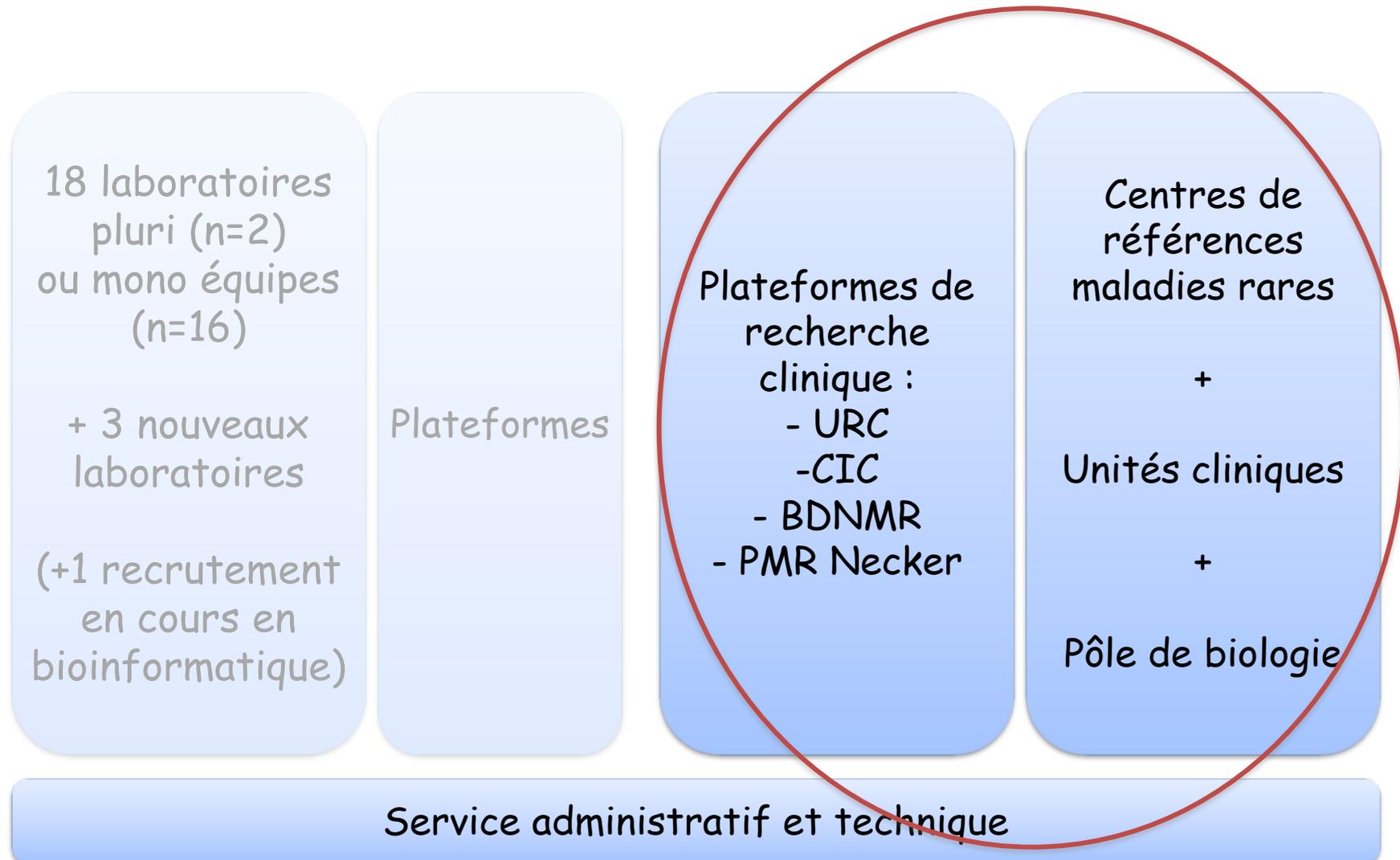
- Accueil des nouvelles équipes
- Infirmiers de recherche clinique

# Hopefully a Virtuous Loop from Patients to Research and Back to Patients





# Périmètre d'Imagine (IHU)



# 850 personnes du campus sont impliquées !

## Recherche

*23 équipes*

## Soins innovants

*22 équipes cliniques*

## Enseignement

*Formation à / par la  
recherche  
Master innovation  
Master professionnels de  
santé*

## Valorisation

*50 projets collaboratifs  
2 start-up*

# Centres de Références Maladies Rares



**Alain Fischer**  
Déficits immunitaires héréditaires



**Pierre Quartier dit Maire**  
Arthrites juvéniles



**Olivier Hermine**  
Mastocytoses



**Rémi Salomon**  
Maladies rénales héréditaires de  
l'enfant et de l'adulte



**Sabine Sarnacki**  
Malformations ano-rectales et  
pelviennes rares



**Véronique Abadie**  
Syndrome de Pierre Robin



**Arnold Munnich**  
Maladies mitochondriales



**Pascale de Lonlay**  
Maladies héréditaires du  
métabolisme



**Christine Bodemer**  
Maladies génétiques à expression  
cutanée



**Olivier Goulet**  
Maladies rares digestives  
intestinales



**Valérie Cormier-Daire**  
Maladies osseuses constitutionnelles



**EN Garabédian, Françoise Denoyelle**  
Malformations ORL MALO

**Marie-Paule Vazquez**  
ORL

# Périmètre d'Imagine (IHU)

18 laboratoires  
pluri (n=2)  
ou mono équipes  
(n=16)

+ 4 nouveaux  
laboratoires

(+1 recrutement  
en cours en  
bioinformatique)

Plateformes

Plateformes de  
recherche  
clinique

Centres de  
références  
maladies rares

+

Unités cliniques

+

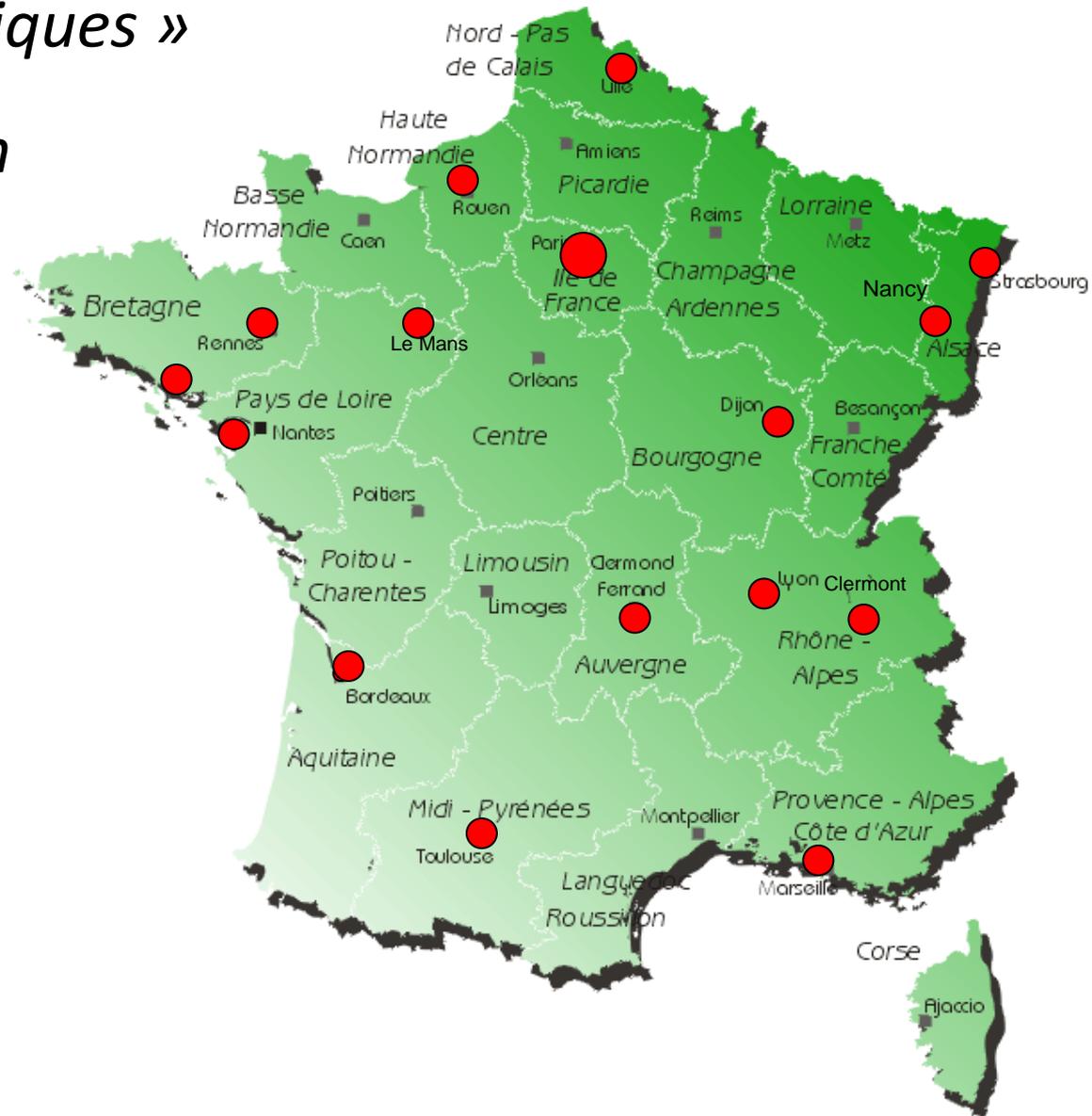
Pôle de biologie

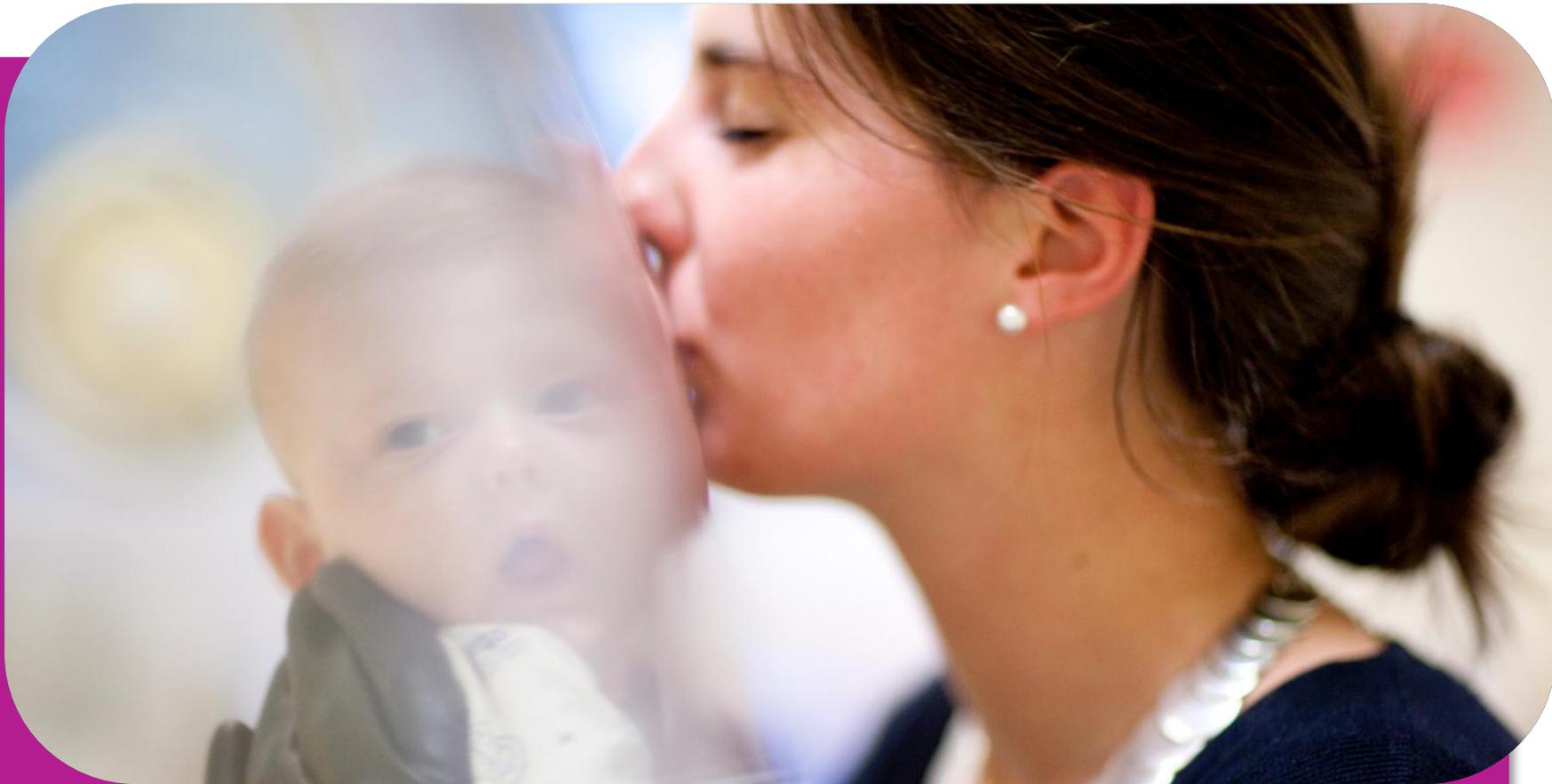
Service administratif et technique

# Réseau des centres de compétences et filières

« *Surdité génétiques* »

*Sandrine Marlin*





imagine

INSTITUT DES MALADIES GÉNÉTIQUES





## Éligibilité

Les candidats doivent être :

- Internes ou anciens internes,
- En médecine, pharmacie, odontologie ou médecine vétérinaire,
- Titulaires d'un Master de Recherche (ou d'un DEA) et
- Inscrits (ou s'inscrire) en thèse d'Université.

Les Internes doivent être en cours ou en fin d'internat. Les Assistants (AHU et CCA) doivent avoir validé la totalité de leur internat depuis 6 ans au maximum au 1er novembre 2011. La thèse d'exercice de médecine ou de pharmacie n'est pas exigible pour les internes.

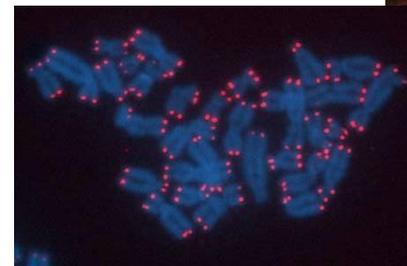
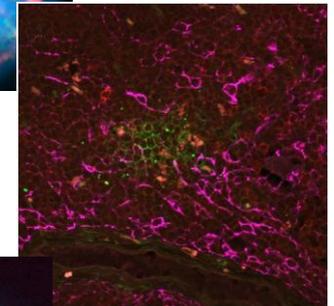
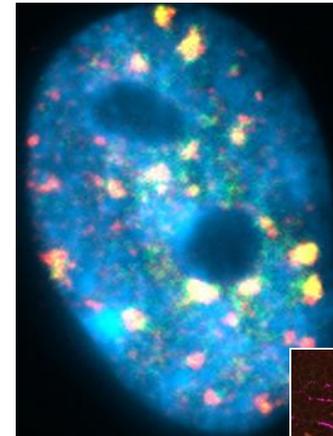
Le laboratoire d'accueil doit impérativement être une équipe de recherche de l'IHU *Imagine*.

### Les critères suivants gouverneront le classement des candidats :

- Qualité scientifique, faisabilité et originalité du projet de recherche,
- Qualité du projet personnel du candidat et adéquation à celui du laboratoire,
- Coursus du candidat, travaux de recherche et publications,
- Adéquation du projet aux missions de l'IHU,
- Projet professionnel envisagé après la thèse.

## 8 plateformes technologiques

- Plateforme génomique
- Plateforme transfert de flux
- Plateforme d'imagerie cellulaire
- Plateforme de bioinformatique
- Plateforme transfert de gènes
- Banque d'ADN
- Laboratoire d'expérimentation animale et de transgènèse
- Plateforme d'histologie



# Début 2014 - 4 nouveaux laboratoires



**Yanick CROW**

UK

Neuro-immunogénétique



**Matias SIMONS**

Allemagne

Développement rénal (polarité planaire des cellules épithéliales)



**Annarita MICCIO**

Italie

Régulation transcriptionnelle de l'érythropoïèse et thérapie génique



**Nathalie BODDAERT**

Imagerie des maladies génétiques



**Bioinformatique**

Recrutement en cours

- Une histoire
- Un lien étroit entre recherche et clinique
- L'environnement de l'hôpital Necker - Enfants Malades et de son Université Paris Descartes
- Une fondation de coopération scientifique (2007)
- Un nouveau bâtiment de recherche clinique et expérimentale



## Appel d'Offre

### Programme Santé-Science (MD-PhD) de l'IHU *Imagine*

Le programme Santé-Science (MD-PhD) de l'Institut Hospitalo-Universitaire *Imagine* est destiné à soutenir de jeunes médecins ou pharmaciens, dans leurs projets de recherches, dans le cadre d'une thèse de sciences (entre la 1ère et la 4ème année), et de pouvoir ainsi leur donner les moyens de mieux envisager une carrière médicale ou pharmaceutique, et scientifique.

#### Calendrier 2011

- Date limite de dépôt des dossiers : mardi 23 août 2011 (cachet de la poste faisant foi)
- Résultat des présélections (si nécessaire) : mercredi 7 septembre 2011
- Auditions : mercredi 14 septembre 2011 (horaires à préciser)
- Résultats : jeudi 15 septembre 2011
- Prise de fonctions dans une équipe *Imagine* : mercredi 2 novembre 2011.

## **PREMIER DÉFI : DÉJOUER LA MENACE DE LA « TOUR D'IVOIRE »**

- ***IMAGINE* N'EST PAS COMPARABLE À PASTEUR, NI A L'IGBMC OU AU CIML CAR L'IHU EST IMPLANTÉ DANS UN HÔPITAL, LE PLUS GRAND DE FRANCE POUR LES ENFANTS**
- **POUR ÉVITER AMERTUME ET FRUSTRATION CHEZ LES MÉDECINS DU SITE, IL FAUT LES ASSOCIER A LA DYNAMIQUE D'*IMAGINE***
- **CENTRES DE RÉFÉRENCE MALADIES RARES, CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE (CIC), UNITÉ de RECHERCHE CLINIQUE (URC)**
- **CONSULTATIONS AU RDC, SERVICE DE GÉNÉTIQUE, SÉMINAIRES**
- **ENCOURAGER LES ACTEURS NON RATTACHÉS AUX ÉQUIPES À S'EN RAPPROCHER, VOIRE À SE PORTER CANDIDATS POUR LA CRÉATION D'ÉQUIPES NOUVELLES**
- **DEUX INITIATIVES**

# Janvier 2014 - 18 laboratoires



**Jean-Pierre de Villartay**  
**Patrick Revy**  
Laboratory of genome dynamics  
in the immune system



**Geneviève de Saint-Basile**  
Laboratory of normal and pathological  
homeostasis of the immune system



**Frédéric Rieux-Laucat**  
Laboratory of pathological models of  
self-tolerance defects



**Sylvain Latour**  
Laboratory of lymphocyte activation  
and susceptibility to EBV



**Marina Cavazzana**  
**Isabelle André-Schmutz**  
Laboratory of human lymphohema-  
topoiesis



**Stanislas Lyonnet**  
Laboratory of embryology and  
genetics of congenital malformation



**Valérie Cormier-Daire**  
Laboratory of molecular and  
physiopathological  
bases of osteochondrodysplasias



**Laurence Colleaux**  
Laboratory of molecular and patho-  
physiological bases of cognitive  
disorders



**Asma Smahi**  
Laboratory of genetic and  
pathophysiological bases of  
autoinflammatory diseases



**Jean-Michel Rozet**  
Laboratory of genetics in  
ophthalmology



**Geneviève Gourdon**  
Laboratory of CTG repeat instability  
and myotonic dystrophy type 1



**Agnès Rötig**  
Laboratory of genetics of  
mitochondrial disorders



**Alain Hovnanian**  
Laboratory of genetic skin diseases:  
from disease mechanisms to  
treatments



**Céline Colnot**  
Laboratory of origins and functions of  
skeletal stem cells in bone repair  
(ATIP-AVENIR Team)



**Jean-Laurent Casanova**  
Laboratory of Human Genetics of  
Infectious Diseases - Genetic  
immunology of infectious diseases  
team - Team 1



**Laurent Abel**  
Laboratory of Human Genetics of  
Infectious Diseases - Genetic  
epidemiology of infectious diseases  
team- Team 2



**Corinne Antignac**  
Laboratory of Hereditary Kidney  
Diseases - Team 1



**Sophie Saunier**  
Laboratory of Hereditary Kidney  
Diseases - Team 2



**Nadine Cerf-Bensussan**  
Laboratory of interactions of the  
intestinal epithelium and the immune  
system



**Olivier Hermine**  
Laboratory of cellular and molecular  
basis of normal hematopoiesis and  
hematological disorders: therapeutic  
implications

Scientists: 113  
Engineers, technical and administrative: 86  
Post-docs: 39  
Students: 50

## Task 1. To attract young talents: the MD-PhD *Imagine* Program

The program consists of the following steps:

**“Spotting” of talented students, during their hospital training in services involved in the IHU and the broader Necker-Enfants Malades campus**

**Admission to one of the master’s programs of the IHU (Immunology, European Master of Genetics): including training in one of the laboratories of the IHU**

**Integration into the MD-PhD program by the *Imagine* IHU council (or an appropriate *ad hoc* committee) and designation of a personal tutor**

**IHU Fellow grant financed for 3 years (2+1 after evaluation at Year 2) in one of the laboratories of the IHU and by a Paris Descartes doctoral thesis (GC2ID)**

**Emphasis will be put on the applications of students originating from clinical groups of the Necker-Enfants Malades Campus that are not yet part of the IHU.**

**We plan to recruit 3 students in Year 1 for an individual cost of 50k euros and 3 students in Year 2, in order to reach 9 students from years 3 to 10. Total: 4.05m euros.**

## **MISSION DE PROSPECTION : TROIS DÉFIS**

### **1) DÉJOUER LA MENACE DE LA « TOUR D'IVOIRE »**

**Comment associer à la dynamique de l'IHU les hospitalo-universitaires (HU) du site non rattachés à une équipe de recherche ? Deux initiatives..**

### **2) NE PAS OMETTRE LA DIMENSION SUBJECTIVE et SOCIÉTALE DU PROJET D'IHU**

**Comment ne pas réduire l'enfant atteint d'une maladie génétique à un simple problème technique de gène, de neurone ou de lymphocyte ? Trois pistes...**

### **3) ASSURER LA VIABILITÉ DU MODÈLE ÉCONOMIQUE DE L'IHU**

**Comment accroître et diversifier les recettes ? Des pistes..**

## **PREMIER DÉFI : DÉJOUER LA MENACE DE LA « TOUR D'IVOIRE »**

### **INITIATIVE 1 : LA PLATEFORME DE GENOMIQUE TRANSLATIONELLE (Nini)**

- CRÉÉE PAR L'INSERM EN 2012, UNE INITIATIVE SOLIDAIRE**
- POUR LES ENFANTS « LAISSÉS POUR COMPTE », SANS DIAGNOSTIC HOSPITALIER NI ÉQUIPE DE RECHERCHE DÉDIÉE, DONC SANS PERSPECTIVES**
- 7000 TESTS DIAGNOSTIQUES HOSPITALIERS (pôle de biologie), 3000 EN RECHERCHE**
- INCERTITUDE POUR 50% DES CONSULTATIONS MALADIES RARES (20.000 /AN)**
- BILAN NINI 2013 : 50% DE DIAGNOSTICS (le double des standards internationaux)**
- 60% DE DIAGNOSTICS MANQUÉS, 40% DE « NOUVELLES » MALADIES (8)**
- DEUX BÉBÉS DÉJÀ NÉS, GRÂCE A NINI..**
- «HÔTEL GÉNOMIQUE » POUR LES HU HORS-ÉQUIPE (ex: M. Polak, 3 nouveaux gènes d'hypothyroïdie congénitale en 2013)**

## **PREMIER DÉFI : DÉJOUER LA MENACE DE LA « TOUR D'IVOIRE »**

### **INITIATIVE 2 : « SOURCING » DE NOUVEAUX PROJETS ÉMANANT DU SITE**

- ÉQUIPE DE CHIRURGIE MINI-INVASIVE PÉDIATRIQUE ASSISTÉE PAR ORDINATEUR**
- PROJET PRÉSENTÉ AU SAB EN MAI PAR DEUX CHIRURGIENS DU SITE, NON MEMBRES DE L'IHU : S. SARNACKI ET N. GARABEDIAN**
- PROJET COMBINANT IMAGERIE, INFORMATIQUE ET ROBOTIQUE**
- CANCER VISCÉRAUX DE L'ENFANT, MALFORMATIONS CONGÉNITALES ADOMINALES, PELVIENNES ET ORL, RÉALITÉ AUGMENTÉE PAR ORDINATEUR**
- EN PARTENARIAT AVEC L'IHU DE STRASBOURG (IRCAD, J. Marescaux)**
- PROJET À FORT POTENTIEL DE VALORISATION (implants cochléaires), UN SPONSOR**

***IMAGINE A VOCATION A INTÉGRER, ET NON A EXCLURE***

1. Séminaires « ICaRP »
  
2. Collaborations inter-instituts (projets)
  - The Saban Research Institute (Los Angeles)
  - Institute of Child Health (Londres)
  - Institute of Molecular Medicine (Oxford)
  
3. Sabbatique (ex: I. Drumond, Harvard)
  
4. Organisation du congrès européen de génétique humaine  
(juin 2013, 3152 participants, 80 pays)

- Une histoire
- Un lien étroit entre recherche et clinique
- L'environnement de l'hôpital Necker - Enfants Malades et de son Université Paris Descartes
- Une fondation de coopération scientifique (2007)
- Un nouveau bâtiment de recherche clinique et expérimentale

## Bases moléculaires inconnues dans ~ 50% des MR

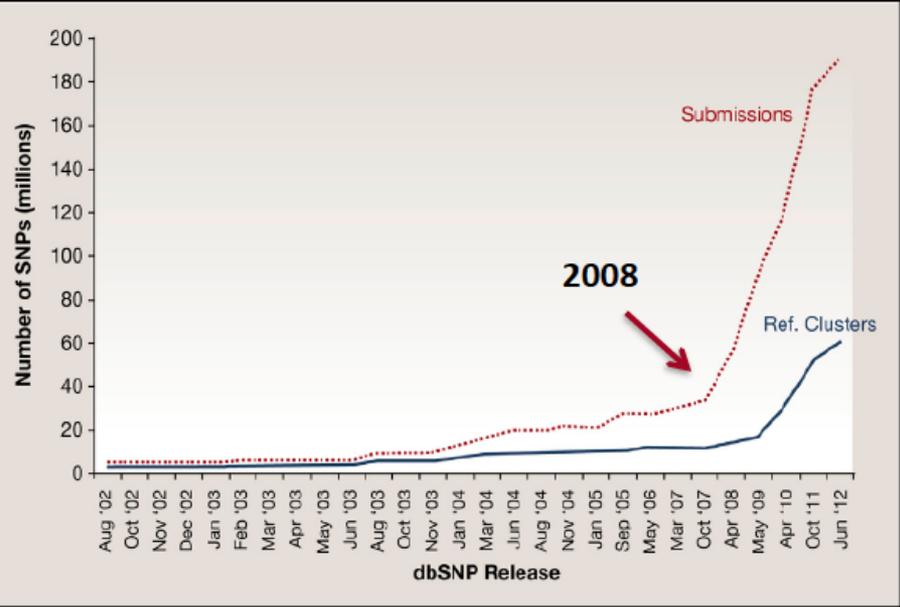
**Table 1. OMIM Phenotypes for which the Molecular Basis Is Known, 2007 and 2013**

Inheritance Pattern	January 2007	July 2013
Autosomal	1,851	3,525
X Linked	169	277
Y Linked	2	4
Mitochondrial	26	28
Total	2,048	3,834

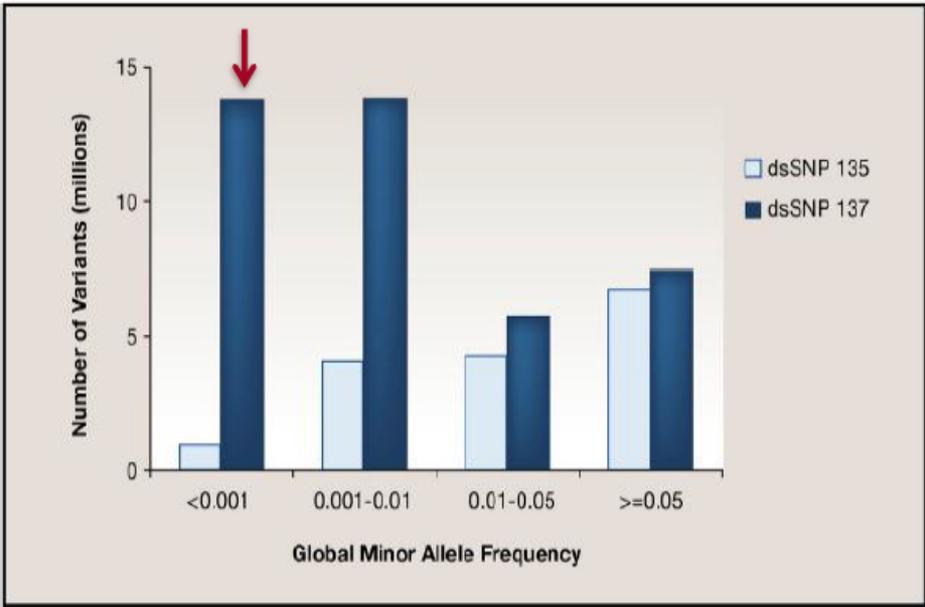
*Koboldt DC et al. Cell 2013*



# Nombre croissant de SNP dans le génome humain



# Place de la découverte des très rares variants



Modifié d'après Koboldt DC et al. Cell 2013



# COHORTE TRANSITION GENETIQUE

Principaux résultats au 30 mai 2012

Pr. Stanislas LYONNET, investigateur principal

Dr. Claudia SANTORO



Dr. L. NIKASINOVIC, épidémiologiste



## Discrimination (Perception de ..)

Rejet ou discrimination liée à la maladie	Fréquence observée	Fréquence attendue	(% attendu)	P valeur
10-24 ans (n=29)	9 (31.0)	12	41.0	0.34
25-54 ans (n=88)	35 (39.8)	21	23.0	$<10^{-3}$

Chez les plus de 25 ans, le taux de discrimination (35%) est significativement plus élevé que celui de la population générale avec au moins un handicap (23%) (INSEE 2008)

# Discrimination

Rejet ou discrimination liée à la maladie	Fréquence observée	Fréquence attendue	(% attendu)	P valeur
10-24 ans (n=29)	9 (31.0)	12	41.0	0.34
25-54 ans (n=88)	35 (39.8)	21	23.0	<10 <sup>-3</sup>

Chez les plus de 25 ans, le taux de discrimination (35%) est significativement plus élevé que celui de la population générale avec au moins un handicap (23%) (INSEE 2008)

Q171	<p><b>Bilan médical dans les 12 derniers mois</b></p> <p><i>Oui seulement clinique</i></p> <p><i>Oui, biologique,</i></p> <p><i>Oui, radiologique</i></p> <p><i>Oui, les deux (radio+bio)</i></p> <p><b><i>Non, aucun</i></b></p> <p><i>Non réponses</i></p> <p>Nombre de consultations ou bilans dans les 12 derniers mois (n=75)</p>	<p>10 (5,5%)</p> <p>21 (11,5%)</p> <p>8 (4,7%)</p> <p>40 (22,0%)</p> <p><b>92 (50,5%)</b></p> <p>11 (6,0%)</p> <p>3,2 ± 4,1</p>
------	--	---

## Passage déclaré selon l'âge

<b>Q86. Passage effectué</b>	<b>59</b>
	Effectif et % dans la classe d'âge:
<20 (n=1)	1 (100%)
[20-25[ (n=34)	13 (38%)
[25-30[ (n=39)	18 (46%)
[30-35[ (n=45)	14 (31%)
[35-40[ (n=47)	11 (23%)
≥40 (n=5)	1 (20%)

## Type de contrat de travail

Statut Des actifs N=125	Effectif (% observé)	IC à 95%	Effectif (% attendu)	RIS (IC95%)
<b>Apprentis</b>	4 (3.2%)	[0.9-8.0]	0.3 (0.3%)	<b>11.8 [4.4-31.46]</b>
Intérimaires	3 (2.4%)	[0.5-6.9]	2.36 (1.9%)	1.27 [0.41-3.94]
CDD	14 (11.2%)	[6.3-18.1]	11 (8.9%)	1.26 [0.75-2.12]
CDI	96 (77%)	[68.4-83.9]	98 (78%)	0.98 [0.80-1.20]
Autres	8 (6.4%)	[2.8-12.2]	12 (9.6%)	0.68 [0.34-1.37]

\* Le statut des actifs de la cohorte ne diffèrent pas significativement de la population active française, à l'exception du nombre d'apprentis significativement plus élevés dans la cohorte.

\* La durée du temps de travail (temps complet/temps partiel) des actifs de la cohorte ne diffère pas significativement de la population active française (2009).

## Situation générale

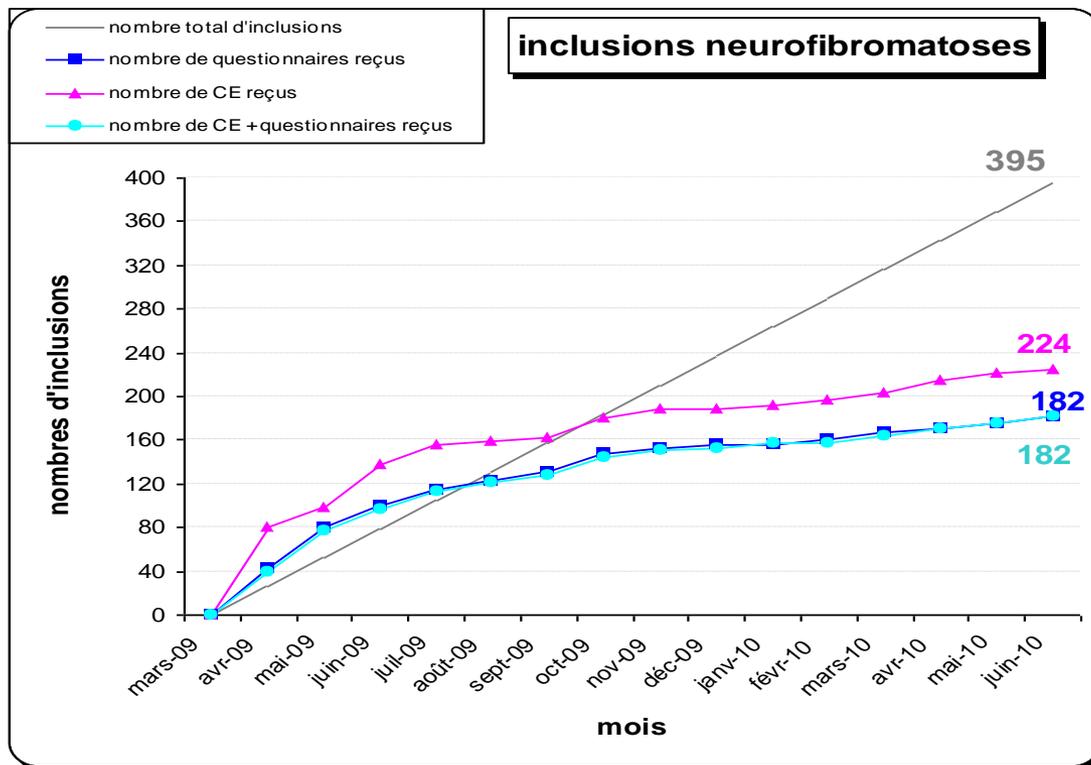
Situation	Fréquence	% observé [IC à 95%]	% attendu	RIS [IC 95%]
Ne vivant pas en couple	119	65.4 [58.0 – 72.6]	40.4	1.61 [1.35 – 1.94]
Vivant en couple	61	34.7 [27.3 – 42.0]	59.0	0.58 [0.45 – 0.75]



Les patients ont plus de risque de ne pas vivre en couple,  
comparés à la population générale française (2009)

(tendance plus marquée chez les hommes )

## Inclusions NF1



**182 questionnaires et consentement remplis entre avril et octobre 2009.**

**Age au remplissage 18 - 41 ans**

**Age moyen  $30 \pm 6$  ans.**