



PRESENTATION ANNUELLE DES TRAVAUX DU PLAN NATIONAL MALADIES RARES 2018-2022



Vendredi 26 février 2021 à 14h





Programme

14h00 : Mot de bienvenue, Mme Paulette Lenert, Ministre de la Santé

14h10 : Introduction, M Daniel Theisen membre du CMNR (en remplacement du Dr Jos Even, Président du CNMR)

14h20 : Retour sur la période Covid-19, Mme Noémie Desquiotz-Sunnen membre de l'ALAN et de la WL et Mme Christiane Hoffmann représentante de l'ALLM asbl

14h35 : Perspectives européennes, M Antoni Montserrat Moliner (ALAN)

14h50 : Développement du National Center of Genetics et son service de Génétique Clinique en 2020, Dr Barbara Klink et Dr Guillaume Jouret (LNS)

15h05 : Vers une médecine génomique pour le Luxembourg, Dr Barbara Klink et Dr Daniel Stieber (LNS)

15h20: Invitée, Lauréate 2020 FNR Award Outstanding Scientific Publication, Prof. Carole Linster (UL-LCSB)

15h40 : Retour sur la 1^{ère} année de l'Infoline Maladies Rares Luxembourg, Mme Gwenaëlle Al Hindy-Crohin (ALAN)

15h50 : Optimiser le parcours de santé grâce à la Cellule d'Orientation et de Coordination Nationale, Mme Gwenaëlle Al Hindy-Crohin (ALAN) et Dr Fernand Pauly (CHL)

16h05 : Etat d'avancement du PNMR, Mme Haddadji Johara, Coordinatrice du PNMR et Mme Poloni Francesca, Chef de service coordination des plans nationaux

16h25 : Conclusion, Mme Poloni Francesca, Chef de service coordination des plans nationaux





Mot de bienvenue

*Mme Paulette Lenert,
Ministre de la Santé*





Introduction

*M. Dan Theisen, Membre du CNMR
(en remplacement du Dr Jos Even,
Président du CNMR)*



Les maladies rares

Prévalence
moins de 1 / 2000

plus de 7 000
MR différentes

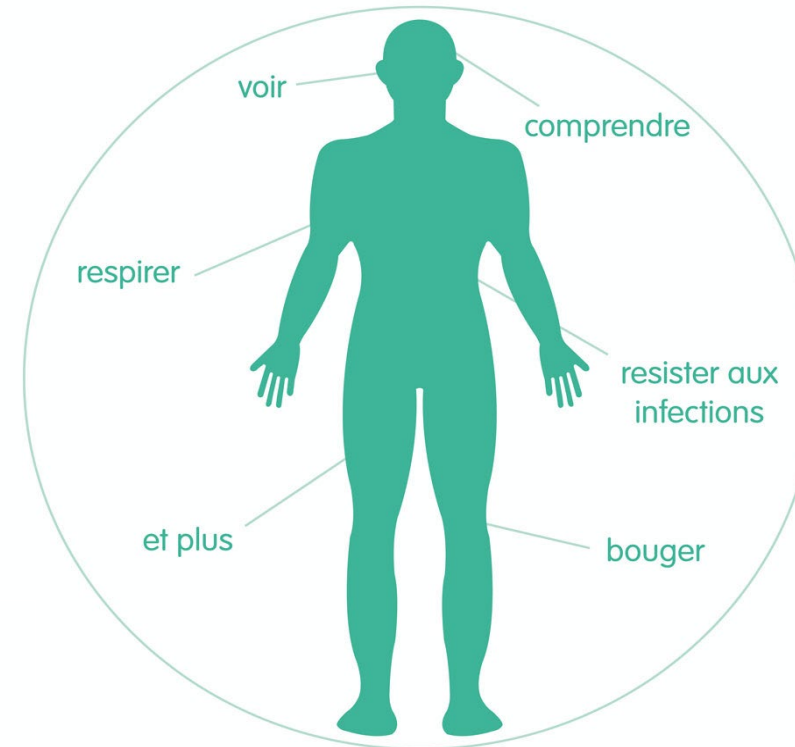
Majorité à début
pédiatrique



72%

sont d'origines
génétiques

Les maladies rares peuvent influencer la manière de:





Les maladies rares

5-6% de la population sont concernés



1 sur 17 habitants sera concerné par
une maladie rare au cours de sa vie

Sources: EURORDIS, EMA, Alliance Maladies Rares, Journal of Rare Disorders

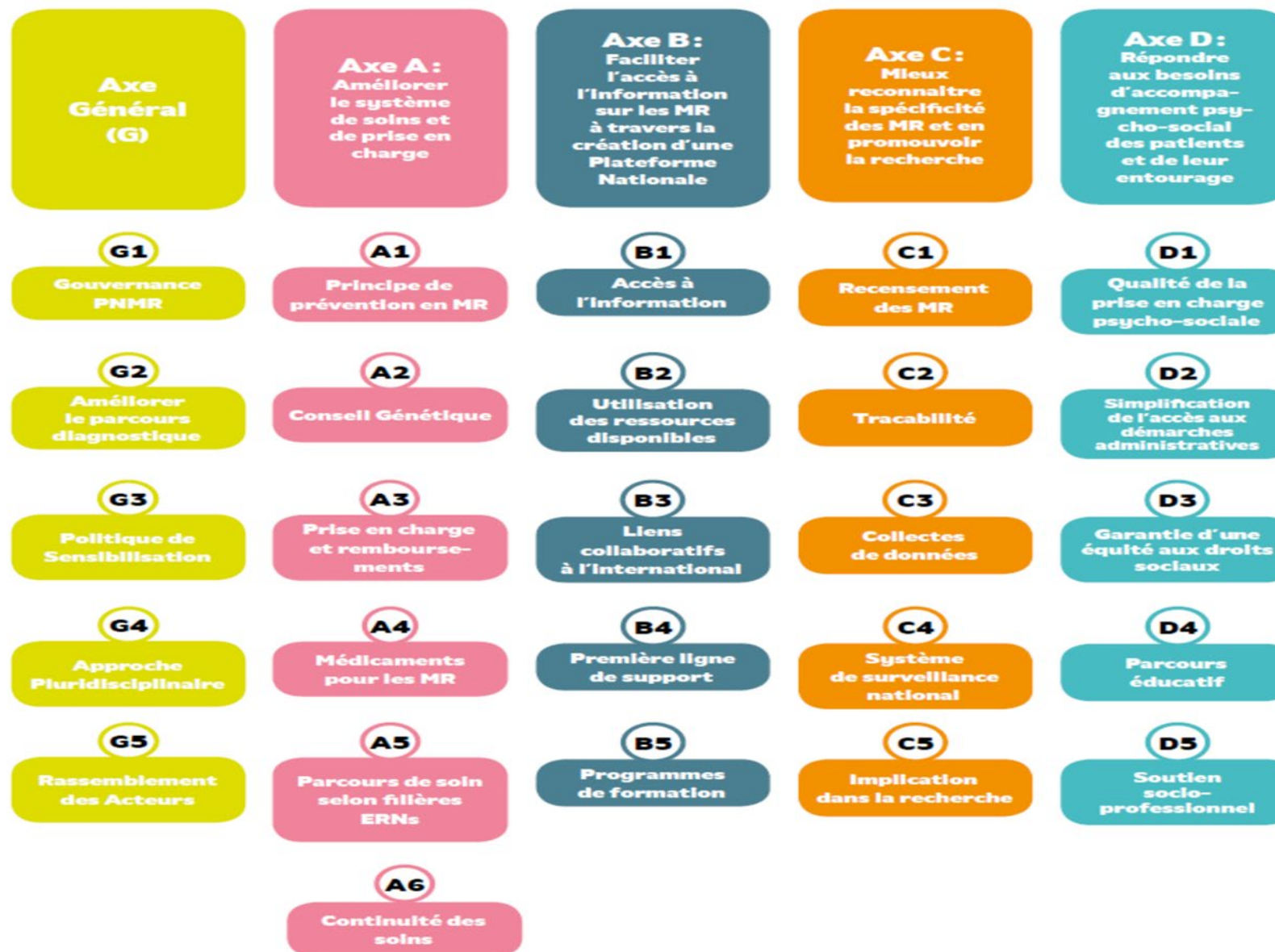


Le PNMR

- Se compose de 5 Axes stratégiques
- Il suit les **recommandations du Conseil de l'Union Européenne de 2009**
- Il dispose d'un budget pluriannuel (2018-2022)
- Le PNMR a été **voté et approuvé** par le Conseil de Gouvernement **le 02 mars 2018**
- Le Règlement du Gouvernement en Conseil instituant la constitution d'un **Comité National Maladies Rares** a aussi été voté et approuvé le **02 mars 2018**



Le PNMR





Merci pour votre attention!





Retour sur la période Covid-19

Mme Noémie Desquiotz-Sunnen membre de l'ALAN et de la WL





Merci pour votre attention!





Retour sur la période Covid-19

Mme Christiane Hoffmann représentante de l'Allm asbl



Retour sur la période Covid-19

Comment se protéger au mieux contre ce virus et comment organiser sa vie quotidienne?

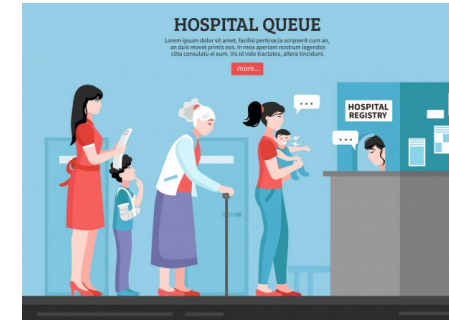
- Le suivi médical régulier et la prise en charge pluridisciplinaire pendant la crise sanitaire
- L'organisation de la garde des enfants, patients CF
- Le maintien de l'emploi pour les patients adultes qui ne peuvent ni recourir au télétravail ni bénéficier de certaines mesures de protection renforcées sur leur lieu de travail

Certaines solutions:

- Auto-isolation exemplaire
- Mise à disposition de masques chirurgicaux et FFP2
- Consultations médicales à distance
- Spirométrie à domicile



.....et des soucis qui restent:



- Données limitées sur une maladie rare ne permettent aucune comparaison
- CF: Maladie antérieure particulièrement grave et risque d'hospitalisation considérablement accru
- Priorisation du vaccin: inclure la fibrose kystique dans le groupe des maladies antérieures à vacciner en priorité (en non dans le groupe 3b)



Merci pour votre attention!





Perspectives européennes

M Antoni Montserrat Moliner (ALAN)





2020 un année tragique pour tous mais un année très actif pour l'action européenne dans le domaine de la santé et, notamment, les maladies rares.

Adoption du plan L'UE pour la santé (EU4Health) 2021-2027 – Une vision pour une Union européenne plus saine

Le programme «L'UE pour la santé» est la réponse de l'UE à la pandémie de COVID-19, qui a eu des conséquences considérables sur le personnel médical et de santé, les patients et les systèmes de santé en Europe.

En investissant **5,1 milliards d'euros**, ce qui en fait le plus vaste programme de santé jamais mis en place d'un point de vue financier, **«L'UE pour la santé» fournira des fonds aux pays de l'UE, aux organisations sanitaires et aux ONG.**





Passation conjointe de marché pour l'achat de contre-mesures médicales: garantir une préparation adéquate

L'accord de passation conjointe de marché pour les contre-mesures médicales a été approuvé par la Commission le 10 avril 2014.

Utilisation intensive pour l'achat des vaccins pour la COVID-19.

Une porte ouverte a la négociation centralisée pour l'achat des médicaments orphelins.

Déjà utilisé par la Belgique, les Pays Bas, le Luxembourg, l'Autriche et l'Irlande en 2015.

Une voie à approfondir.



Le plan cancer (Europe Beating Cancer Plan) Au service aussi des patients atteints de cancers rares.

Comprenant 10 initiatives phares et de multiples mesures de soutien. Il sera mis en œuvre à l'aide de l'ensemble des instruments de financement de la Commission, un montant total de **4 milliards d'euros** étant réservé aux actions de lutte contre le cancer.

- **prévention, détection précoce, améliorer la qualité de vie**
- Initiative «**Diagnostic et traitement du cancer pour tous**» sera lancée d'ici à la fin 2021 afin d'améliorer l'accès à des diagnostics et des traitements innovants du cancer.
- Un nouveau **Centre de connaissances sur le cancer** sera fondé afin de contribuer à la coordination des initiatives scientifiques et techniques liées au cancer à l'échelle de l'Union.
- Une «**initiative européenne en matière d'imagerie sur le cancer**» sera mise en place pour soutenir le développement de nouveaux outils assistés par ordinateur afin d'améliorer la médecine personnalisée et les solutions innovantes.
- Une attention particulière sera accordée aux enfants, grâce au lancement de l'**initiative «Venir en aide aux enfants atteints d'un cancer»**
- Un **registre des inégalités face au cancer** sera créé en 2021.



Les réseaux européens de référence (ERN)

sont des réseaux virtuels réunissant des prestataires de soins de santé de toute l'Europe.

Ils ont pour objectif de faciliter les échanges sur des [maladies complexes ou rares](#) ou des affections qui nécessitent un traitement hautement spécialisé et une concentration des connaissances et des ressources.

[Les premiers réseaux ont été créés en mars 2017](#). Ils réunissent plus de 900 unités de soins hautement spécialisées établies dans plus de 300 hôpitaux, dans 26 États membres.

Actuellement, [24 réseaux européens de référence travaillent sur une série de questions thématiques](#), notamment les maladies des os, les cancers pédiatriques et l'immunodéficience.

Haute priorité aux ERN dans le EU4Health programme.

Le Luxembourg présent dans les ERN. Coordination à partir du CHL.





Le 11 août 2020, la Commission européenne a publié son évaluation sur la législation relative aux médicaments pour les maladies rares et pour les enfants.

Il s'agit de la première évaluation complète des deux règlements depuis leur adoption en 2000 et 2006 respectivement. Elles sont évaluées ensemble, étant donné que la majorité des maladies rares peuvent déjà apparaître chez les enfants et que de nombreuses maladies infantiles sont également rares.

L'évaluation a été menée conformément aux lignes directrices de la Commission pour une meilleure réglementation. Il visait à évaluer les forces et les faiblesses des deux règlements.

La Commission européenne réfléchit actuellement à des actions de suivi.



Pour la première fois, EURORDIS, aux côtés de son Conseil des alliances nationales, du Conseil des fédérations européennes et de ses membres, a défini 11 principes clés pour soutenir une approche européenne harmonisée du dépistage néonatal.



Les vastes inégalités à travers l'Europe, associées aux progrès technologiques et scientifiques, mettent en évidence le besoin urgent de sortir du statu quo.

Les principes indiquent clairement que le dépistage néonatal doit être organisé comme un système avec des rôles et des responsabilités clairement définis, et des structures de gouvernance et de responsabilité transparentes et solides.

Des normes de soutien psychologique, social et économique appropriées pour les familles dont le nouveau-né est dépisté devraient également être en place.

Les professionnels de la santé devraient recevoir une formation approfondie et il est nécessaire de sensibiliser davantage le public.

Comme tous les futurs citoyens devraient être dépistés, tout le monde doit comprendre le pourquoi et le comment du dépistage.

Des normes européennes devraient également être établies pour garantir que chaque parent en Europe puisse s'attendre au même moment, aux mêmes méthodes de collecte, au même suivi et aux mêmes informations lorsque leur bébé est dépisté.

EURORDIS demande la création d'un groupe de travail d'experts au niveau de l'Union européenne pour coordonner cette action, et pour que les institutions européennes approuvent ces initiatives.



Rare 2030 est une étude prospective qui rassemble les contributions d'un grand groupe de patients, de praticiens et de leaders d'opinion clés pour proposer des recommandations politiques qui nous mèneront à une politique améliorée et à un avenir meilleur pour les personnes vivant avec une maladie rare en Europe. Il s'agit d'un projet de deux ans qui a terminé par une présentation au Parlement européen le 23 février 2021 avec des recommandations sur les domaines les plus critiques nécessitant une politique solide.

Depuis l'adoption de la recommandation du Conseil sur l'action européenne dans le domaine des maladies rares en 2009, l'Union européenne a encouragé d'énormes progrès pour améliorer la vie des personnes atteintes de maladies rares. Rare 2030 guidera une réflexion sur la politique des maladies rares en Europe au cours des dix prochaines années et au-delà.

Quelle proposition ?

On propose aux institutions européennes l'adoption en 2023 d'une Recommandation du Conseil sur des actions intégrées dans le domaine des maladies rares.





Merci pour votre attention!





Développement du National Center of Genetics et son service de Génétique Clinique en 2020

*Dr Barbara Klink et Dr Guillaume Jouret
(National Center of Genetics, LNS)*





A National Center of Genetics for Luxembourg*

Mission :

« Le Centre National de Génétique Humaine est un centre de référence national pour l'étude des *maladies génétiques héréditaires et non-héréditaires*, qui a vocation de couvrir la génétique dans toutes ses dimensions *cliniques* et de *laboratoire*.

Il a pour mission globale de contribuer à une *médecine de précision* tant au niveau préventif que thérapeutique.
»

(Concept Centre National de Génétique Humaine, Plan National Cancer Luxembourg 2014-2018)

***Depuis le 1^{er} avril 2020: extension de l'autorisation en tant que National Centers of Pathology et Genetic (NCP & NCG) au LNS par le Ministère de la Santé pour 4 ans**

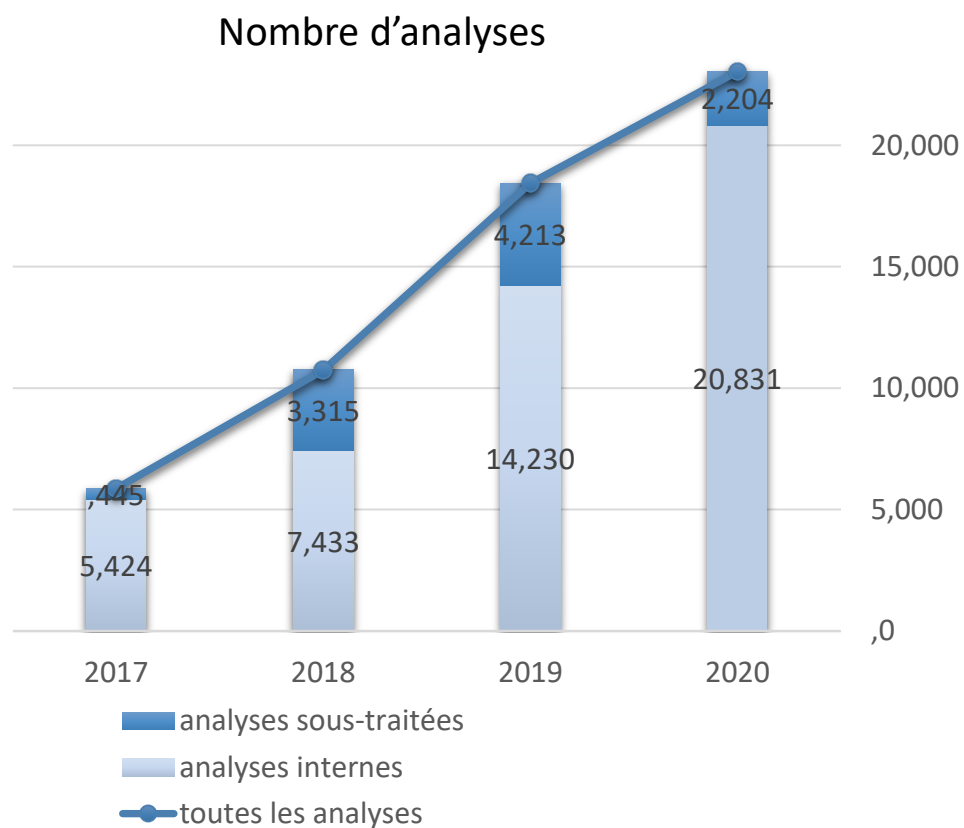
Couverture de tous les domaines de la génétique médicale :

- Génétique clinique
- Cytogénétique & cytogénétique moléculaire (pré- et postnatal)
- Génétique moléculaire (maladies génétiques héréditaires et non héréditaires)
- Onco-hématologie





Activité de laboratoire interne et externalisée



Développement de l'activité interne: x3 en 2019, x4 en 2020



Prise en charge clinico-génétique globale en prénatal

- Longue expérience du diagnostic prénatal conventionnel
- Mise en place du NIPT à partir d'août 2019
 - Depuis : analyse des prélèvements de 9.796 patientes (>7.300 en 2020)
 - Anomalies chromosomiques identifiées chez 60 patientes : T21, T13, T18 (0.61%)
 - Autres anomalies identifiées chez 42 patientes
- Prise en charge en équipe multidisciplinaire avec gynécologues, généticiens, pédiatres, etc.
- Proposition de consultations de génétique sous une semaine
- Suivi des grossesses et réalisations d'autres analyses génétiques en pré/postnatal (CGH-array, etc.)
- Réunions pluridisciplinaires chaque semaine au LNS avec généticiens cliniciens, cytogénéticiens, fœtopathologiste
- Participation aux réunions de médecine prénatale chaque semaine au CHL
- Suivi postnatal et préconceptionnel





Unité de Génétique Clinique

- En 2020, agrandissement de l'équipe avec un nouveau médecin généticien
- 2020 : plus de 1.300 familles rencontrées en consultation, dont la majorité dans un contexte de maladie rare
- Consultations en français, en allemand et en anglais
- Indication : toute suspicion de maladie d'origine génétique
- Discussions cliniques hebdomadaires du NCG (médecins, conseillers, cytogénéticiens, biologistes moléculaires, fœtopathologiste Didier MENZIES du National Center of Pathologie)
- Participation aux différentes réunions multidisciplinaires au CHL (WebEx en raison de COVID-19)



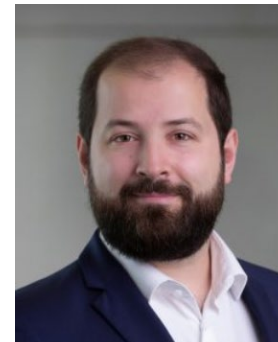
Karin Dahan
Médecin interniste



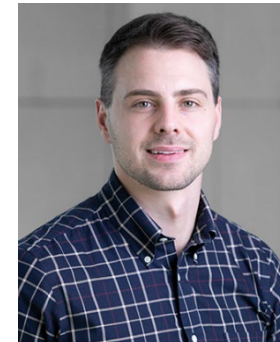
Barbara Klink
Médecin généticien



Guillaume Jouret
Médecin généticien



Arthur Sorlin
Médecin généticien



Christian Müller
Médecin en voie de
spécialisation (MEVS)



Phillipe Theis
Conseiller en Génétique

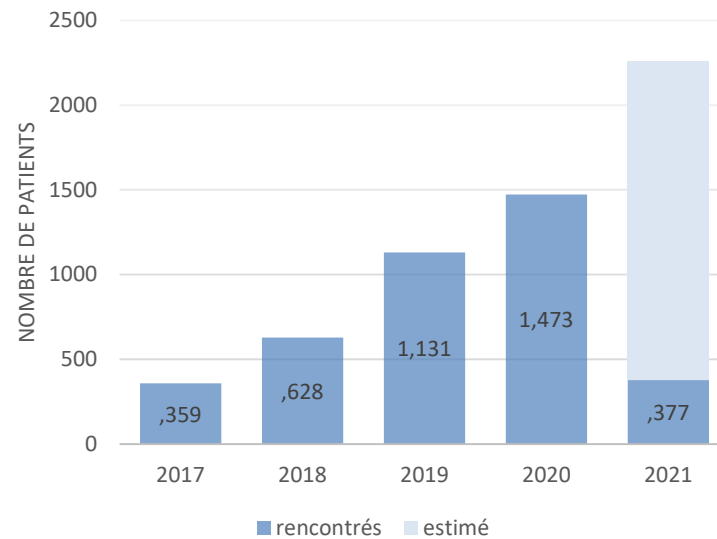




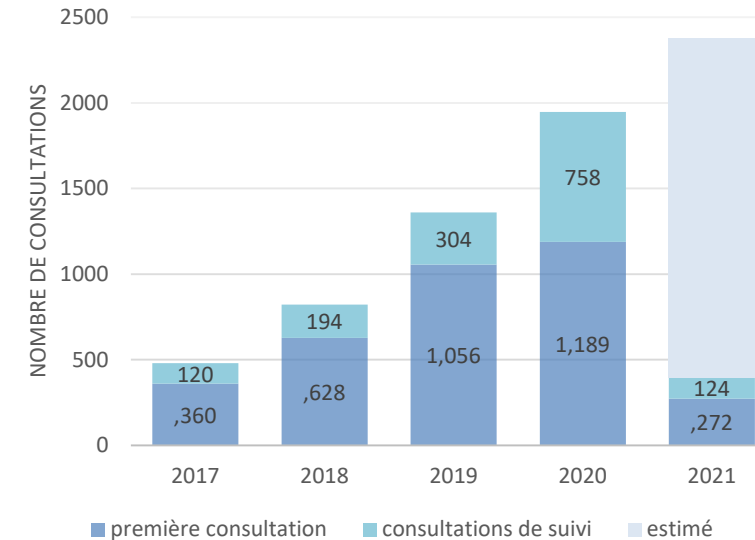
Développement des activités conseil genetique:



Nombre de patients



Nombre de consultations



Augmentation du nombre de consultations malgré la nécessité de réduire les consultations lors du premier lock-down

→ passage à des consultations virtuelles si possible pour certaines indications



Qu'est-ce que la Génétique Clinique ?

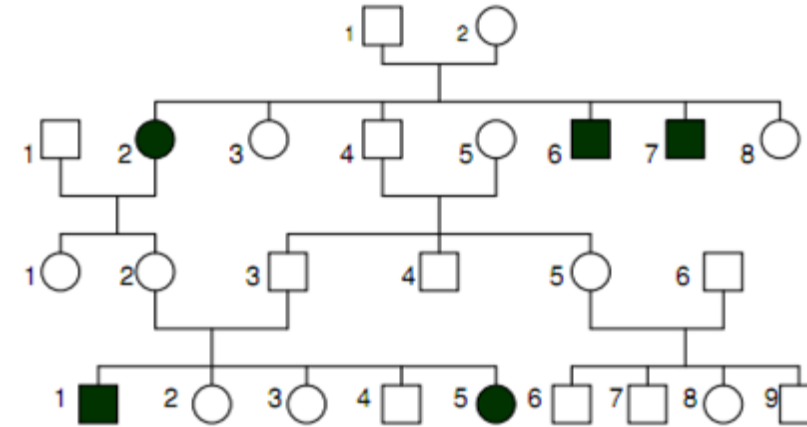
- Spécialité médicale récente
- Organisée autour de consultations :
 - 1. Suspicion de maladie génétique, mais le diagnostic n'est pas connu :**
 - Réalisées par un médecin généticien
 - Indications : retard des acquisitions psychomotrices, syndrome polymalformatif, maladie osseuse constitutionnelle, maladie neurologique ou neuromusculaire, surdité, anomalies du tissu conjonctif, avance staturale, retard statural, épilepsie, maladies dermatologiques, maladie rénales, maladies métaboliques, mucoviscidose, infertilité, etc.
 - Anamnèse
 - Examen clinique
 - Enquête généalogique
 - Syndromologie



Qu'est-ce que la Génétique Clinique ?

Organisée autour de consultations :

1. **Suspicion de maladie génétique, mais le diagnostic n'est pas connu**
2. **Lorsque le diagnostic est connu**
 - Conseil génétique aux apparentés
 - Discussions d'éventuelles possibilités de diagnostic prénatal et préimplantatoire
 - Réalisée par un médecin ou un Conseiller en Génétique
 - Coordination du parcours de soin
 - Information, explication, dialogue avec le patient sur des notions complexes





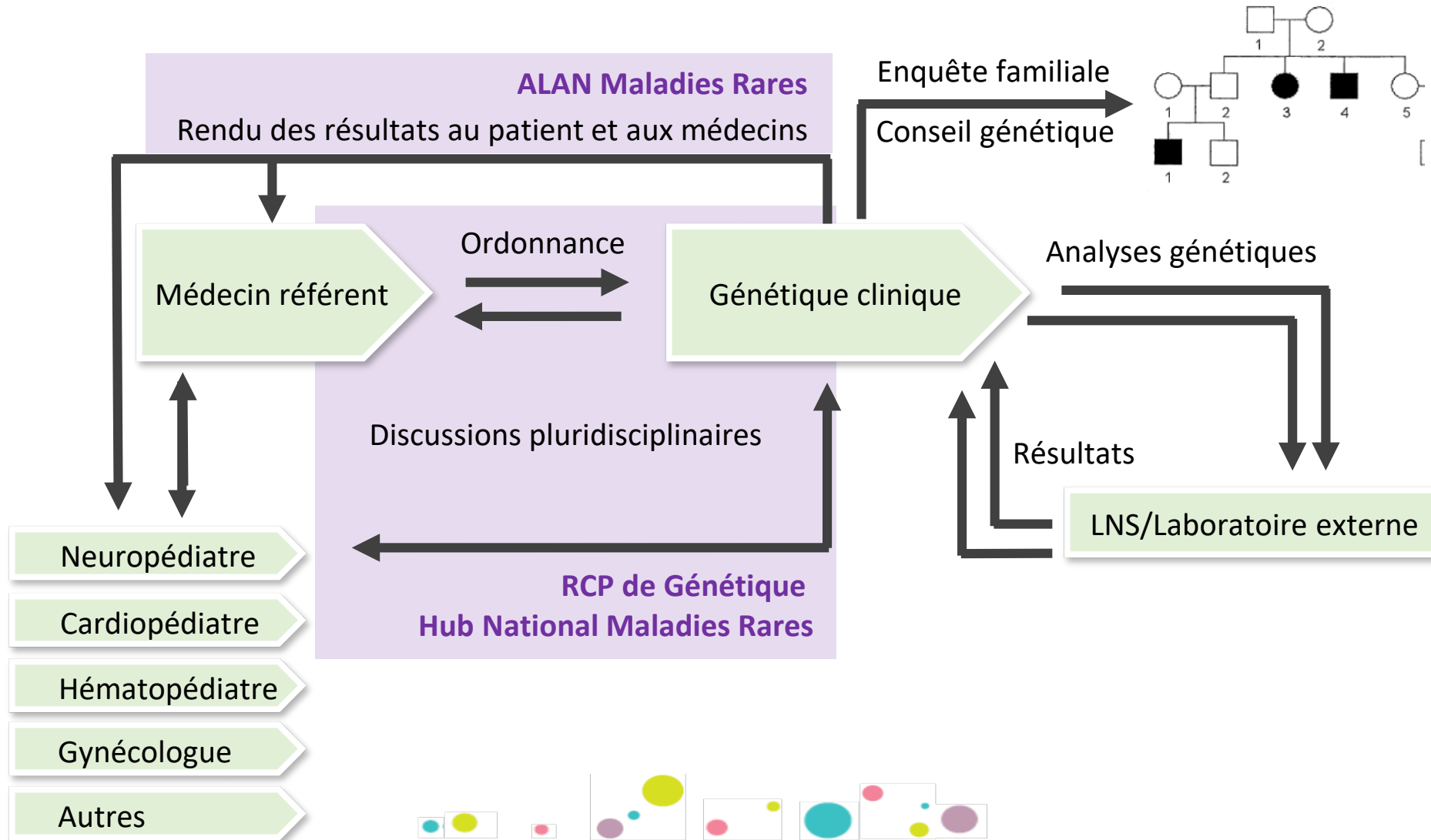
PNMR: Groupe de travail Conseil génétique

Deux réunions avant la COVID-19

1. **Intégration de la consultation de génétique clinique dans le parcours de soin**
2. **Challenge** : la profession de Conseiller en Génétique n'existe pas au Luxembourg
 - Attributions des Conseillers en Génétique :
 - Non médecins
 - Diplôme de Master en Conseil Génétique
 - Accompagnement dans le parcours de soin des patients atteints de maladies génétiques
 - Travail au sein d'une équipe de référence supervisée par des médecins généticiens
 - Consultations de Conseil Génétique lorsqu'un diagnostic de maladie génétique est connu dans la famille
 - Intégration dans les réunions pluridisciplinaires
 - La profession de Conseiller en Génétique est reconnue dans les pays anglosaxons depuis longtemps (Angleterre : 1980 ; Etats-Unis : 1969), puis extension en France à partir de 2005 et Autriche partir de 2019
 - Important pour soutenir l'expansion de la demande de consultations de génétique qui accompagne l'essor spectaculaire du diagnostic moléculaire des maladies génétiques



Place de la Génétique Clinique dans le parcours de soin





Mise en place de RCP de Génétique avec le Hub de Coordination Nationale ERN-Maladies Rares et le National Center of Genetics



- Réunions pluridisciplinaires mensuelles (première réunion le 09.02.2021)
- Information et accord préalable des patients
- Permettent d'aborder toutes les questions de diagnostic et de conseil génétique
- Mise à disposition d'un secrétariat, de moyens techniques, et d'une valorisation de l'activité
- Les généticiens du LNS bénéficient d'un accès aux dossiers des patients suivis au CHL préalablement inscrits



National Center of Genetics (NCG)

Exemple d'odyssée diagnostique

- Patient de 4 ans rencontré en Consultation de Génétique Clinique au LNS
- Retard global des acquisitions : premiers pas après 3 ans, dix mots à 4 ans
- Malformation digestive : chirurgie à répétition, alimentation par gastrostomie
- Microcéphalie sévère

Analyses génétiques et diagnostic à l'âge de quatre ans :

- Délétion emportant *BRD4* (nouveau gène candidat)
- Seulement 3 autres patients dans le monde





National Center of Genetics (NCG)

Exemple d'odyssée diagnostique



translational/basic research project? **Y**

About ERN ITHACA | Experts & Missions | Resources | Patients & Families | Eurodysmorpho | **Research** | Account | Contact |

28/04/2020 - Understanding the New BRD4-related Syndrome

Targeted gene(s)/phenotype under study : BRD4-related Cornelia de Lange-like syndrome

To date, only four patients have been reported in the literature with *BRD4* point mutations. However, a small but growing body of scientific literature is emerging about clinical findings in patients with 19p13.12 deletions overlapping *BRD4*, since nine patients are described. Interestingly, they share a characteristic phenotype including growth retardation, microcephaly, intellectual disability, cardiac defects and a facial dysmorphism suggestive of Cornelia de Lange-like spectrum disorder. To characterize this new syndrome with a cohort study, we are collecting new patients with *BRD4* point mutations or deletions of the region 19:15347647-15443356, GrCH37. This collaborative study will contribute to a better delineation of the clinical spectrum associated with *BRD4*, while providing sufficient clinical and molecular data to investigate clinically relevant genotype-phenotype correlations.

Coordinating clinician: Dr Guillaume Jouret

Institution: National Center of Genetics, Laboratoire National de Santé, Dudelange, Luxembourg

Contact: Guillaume.Jouret@lns.etat.lu

Specific requirements beyond clinical data and genotype data sharing:

Re-analysis of DNA samples: **N**

Resampling of patients: **N**

Linked to a translational/basic research project? **N**



➡ Appel à collaboration internationale
➡ **11 nouveaux patients**
➡ Caractérisation de ce **nouveau syndrome**



National Center of Genetics (NCG)

Pour conclure : exemple d'odyssée diagnostique

Résultats

- Rares patients dans le monde :
 - Interprétation des données génétiques grâce aux bases de données internationales
 - Organisation d'un travail de recherche international regroupant les patients qui ont la même variation génétique
 - Meilleure caractérisation de ce nouveau syndrome
 - **Adaptation du parcours de soin**
 - **Personnalisation** de la prise en charge médicale
 - Conseil génétique des **apparentés**
 - Eligibilité pour une éventuelle future **thérapie**

Très grand intérêt de la mise à la disposition des patients des nouvelles technologies de séquençage

Vers un médecine génomique pour le Luxembourg



Vers un médecine génomique pour le Luxembourg

*Dr Barbara Klink et Dr Daniel Stieber
(National Center of Genetics, LNS)*





Médecine génomique



La médecine génomique est une discipline médicale émergente qui implique l'utilisation d'informations génomiques d'un individu dans le cadre de ses soins cliniques (par exemple pour le diagnostic ou la prise de décision thérapeutique)

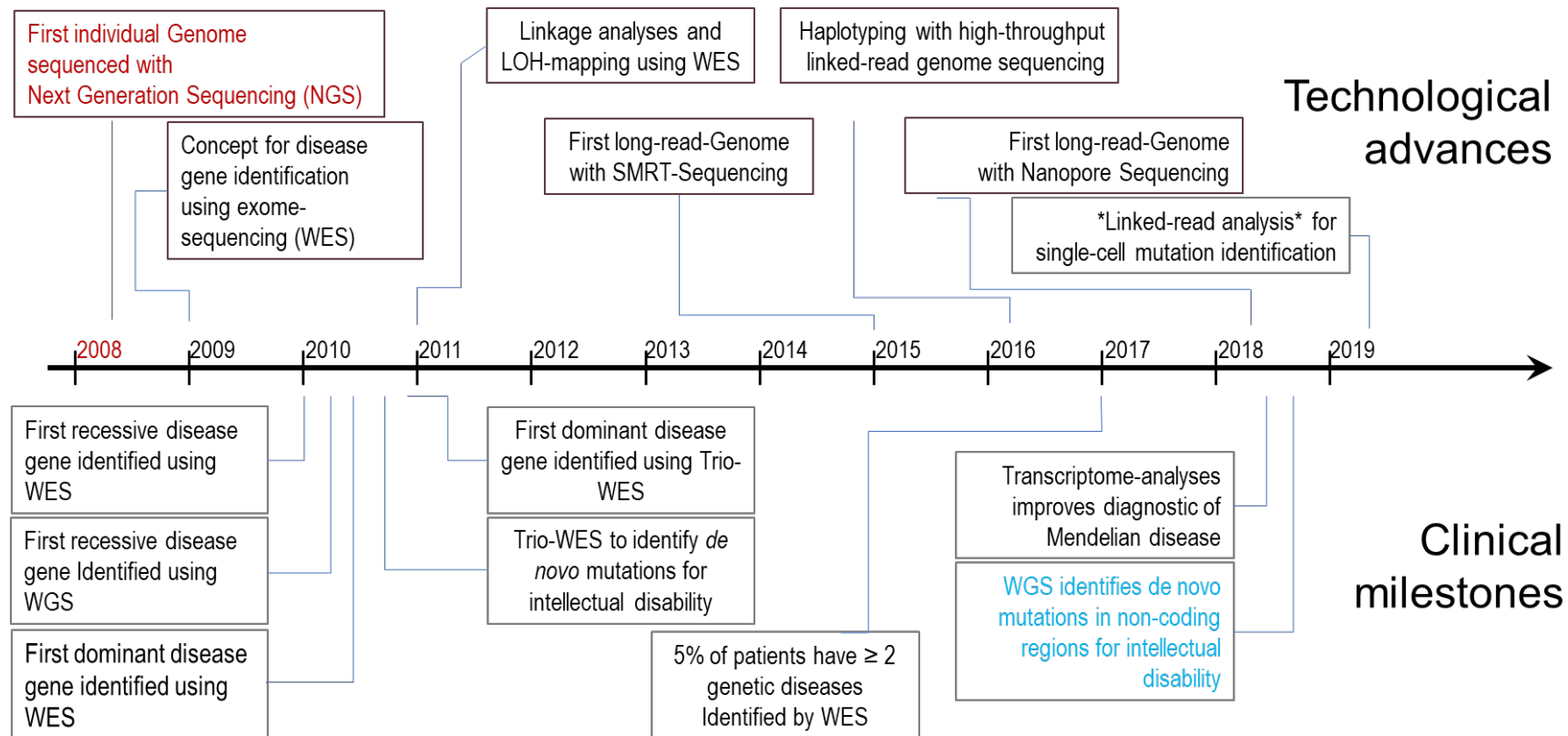
La médecine génomique a déjà un impact dans les domaines de l'oncologie, des maladies infectieuses, de la pharmacologie, et des maladies rares et sans diagnostic

Grâce à la nouvelle génération d'appareils de séquençage, il est désormais possible de séquencer à grande échelle avec notamment le séquençage du génome entier à un prix raisonnable, ce qui fait de plus en plus de la médecine génomique une réalité





Les nouvelles technologies de séquençage constituent un tournant dans la recherche, le diagnostic et le traitement des maladies rares



Adapted from Bolz et al. 2019; medizinische genetik



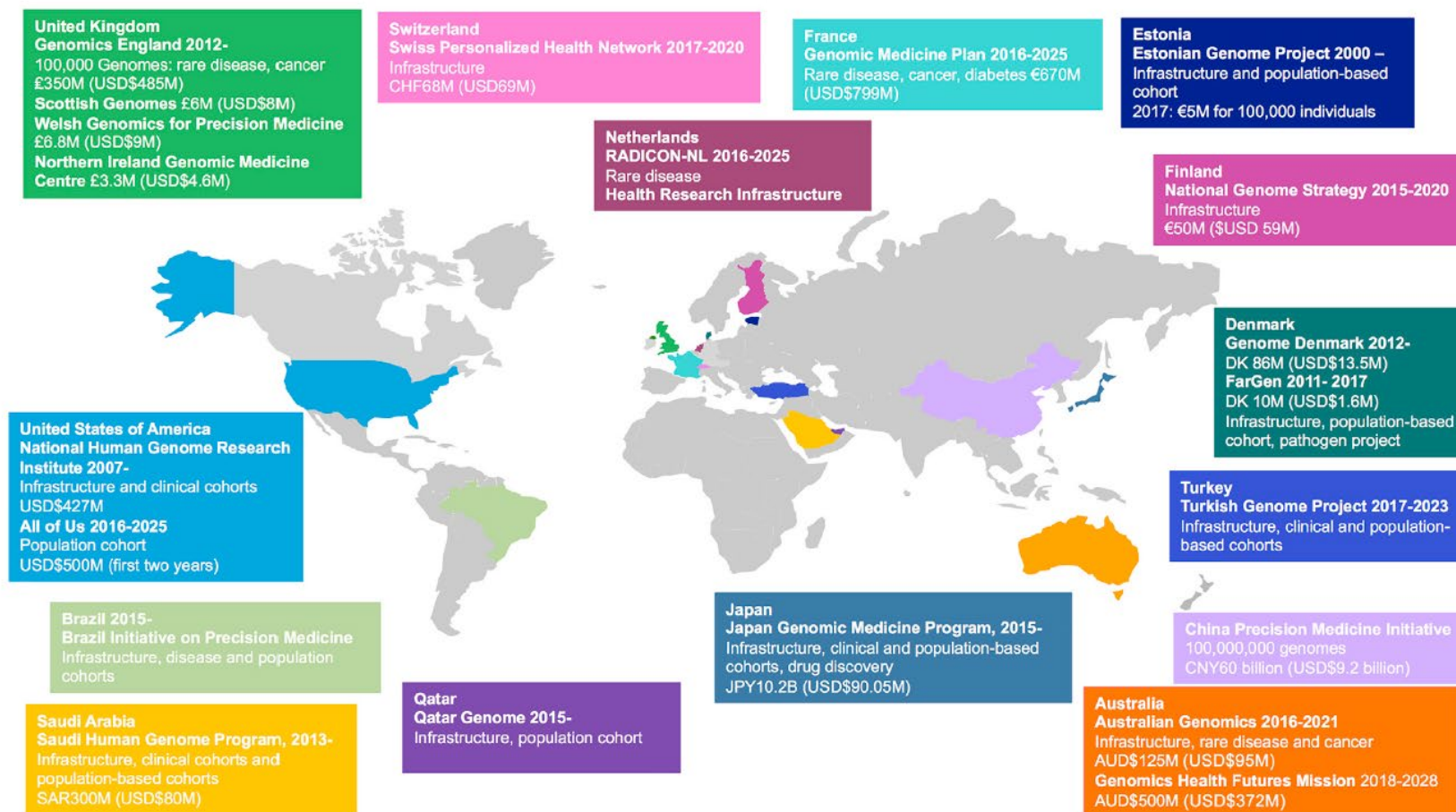


Figure 1. Map of Currently Active Government-Funded National Genomic-Medicine Initiatives

Stark et al. 2019: Integrating Genomics into Healthcare: A Global Responsibility. The American Journal of Human Genetics





Médecine génomique - Une opportunité pour les maladies rares

Les maladies rares constituent l'un des principaux défis sanitaires mondiaux du XXI^e siècle :

- *“Individually rare – Collective common”*: Les maladies rares touchent environ 1 personne sur 15
- en moyenne 8 ans (entre 3 et 15 ans) pour que les patients reçoivent un diagnostic précis
→ l'odyssée du diagnostic : des diagnostics erronés, des traitements inefficaces, fardeau humain et sociétal pour les patients et les familles
- aucun traitement efficace n'est disponible pour 95% des maladies rares
→ le pronostic de nombreuses maladies rares est mauvais : 3 enfants sur 10 atteints d'une maladie rare mourront avant l'âge de 5 ans
- *“Rare disease conundrum”*: le manque de perspectives de traitement concrètes limite l'intérêt des initiatives de recherche visant à améliorer le diagnostic ou la détection précoce des maladies rares





Cliniques et recherche vont de pair

Chaque patient est unique

- La prise en charge des patients atteints de maladies rares est complexe et prend du temps
- Le rendement diagnostique actuel des maladies rares à l'aide de tests basés sur le *NGS* varie entre 25% et 52% environ, selon le type de maladie rare et les stratégies d'analyse employées
- Les technique *NGS* peuvent accélérer le diagnostic, augmenter le rendement diagnostique et permettre une prise en charge plus rapide
- Les analyses à l'échelle du génome génèrent d'énormes quantités de données, dont l'évaluation dépasse le cadre du diagnostic
- L'évaluation des variantes de signification inconnue représente l'un des obstacles majeures à faire des technologies *NGS* à l'échelle du génome la norme dans la pratique clinique



Exemple d'application: *Fast track clinical whole genome* pour les nouveaux-nés avec pathologies sévères

Le problème :

- Maladies génétiques sont la cause de 25% des décès de nourrissons
- La progression de la maladie chez les nourrissons est rapide
- > 10.000 maladies génétiques sont connues et les présentations se chevauchent souvent chez les patients gravement malades
- Les tests basés sur des hypothèses diagnostiques sont lents et itératifs

Objectif: implémenter une approche WGS pour aboutir à un diagnostique rapide de nourrissons gravement malades

- Un traitement ciblé avant dommage d'organes
- Empêcher la progression, diminuer la gravité, prévenir les complications, améliorer la qualité de vie
- Là où le pronostic est sombre : Dignité, retrait des soins, facilitation du deuil



Sarah Maxey, nytimes.com



Diagnosics

ORIGINAL ARTICLE

OPEN ACCESS

Rapid Paediatric Sequencing (RaPS): comprehensive real-life workflow for rapid diagnosis of critically ill children

Lamia Mestek-Boukhibar,¹ Emma Clement,² Wendy D Jones,² Suzanne Drury,³ Louise Ocaka,¹ Andrey Gagunashvili,¹ Polona Le Quesne Stabej,¹ Chiara Bacchelli,¹ Nital Jani,¹ Shamima Rahman,⁴ Lucy Jenkins,⁵ Jane A Hurst,² Maria Bitner-Grindzicz,⁴ Mark Peters,⁶ Philip L Beales,¹ Hywel J Williams¹

RESEARCH ARTICLE | GENETIC DIAGNOSIS

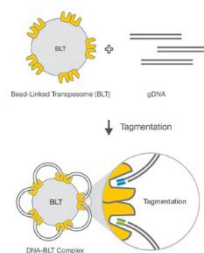
Diagnosis of genetic diseases in seriously ill children by rapid whole-genome sequencing and automated phenotyping and interpretation

Michelle M. Clark¹, Amber Hildreth^{1,2,3}, Sergey Batalov¹, Yan Ding¹, Shimul Chowdhury¹, Kelly Watkins¹, ...
+ See all authors and affiliations

Science Translational Medicine 24 Apr 2019:
Vol. 11, Issue 489, eaat6177
DOI: 10.1126/scitranslmed.aat6177

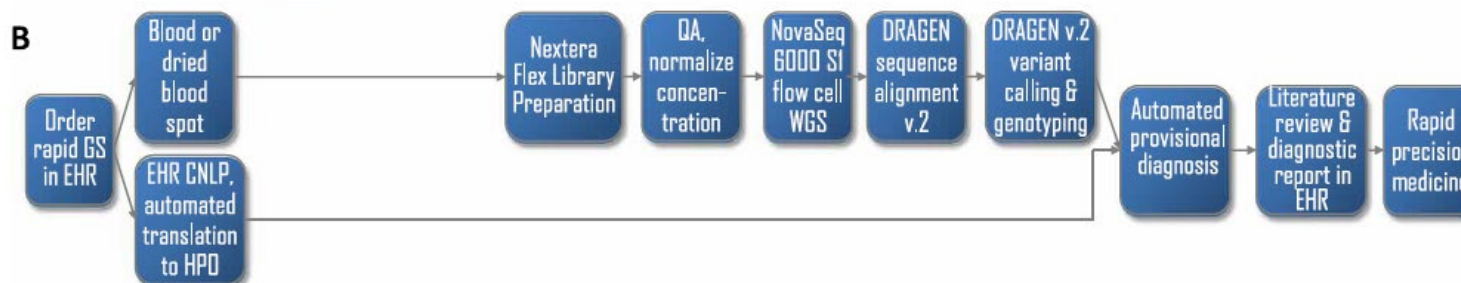


Rapid Whole Genome Sequencing pour les nouveaux-nés avec pathologies sévères



GENETIC DIAGNOSIS

Diagnosis of genetic diseases in seriously ill children by rapid whole-genome sequencing and automated phenotyping and interpretation



- Séquençage de génome accéléré: Temps moyen 20h de la prise de sang au résultat
- Combiné à un algorithme de traitement clinique du langage naturel explorant les données cliniques
- Permet d'apporter un diagnostic à des nouveau-nés en situation critique en un temps record



Séquençage et génome humain

Le génome humain est l'ensemble de l'information génétique portée par l'ADN sur les 23 paires de chromosomes

ADN est constitué de 4 nucléotides distincts (ATCG)
Taille du génome humain: 3×10^9 nucléotides

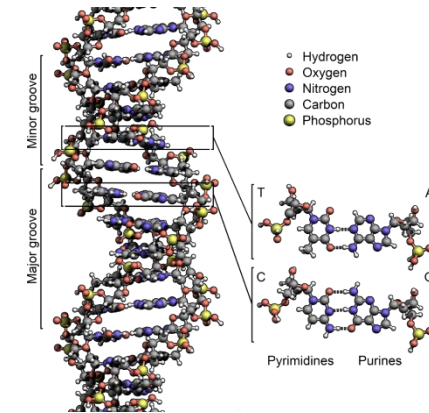
Le séquençage = lire l'ADN

Consiste à déterminer l'ordre d'enchaînement des nucléotides pour un fragment d'ADN donné.

Techniques classiques:

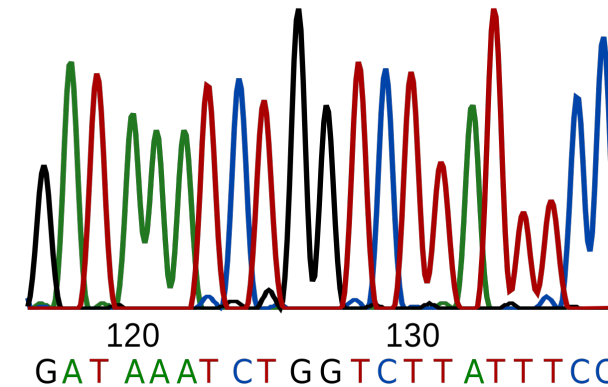
Séquençage selon Sanger (technique ddNTP)

Longueur de lecture typiquement de ± 600 pb et donc débit insuffisant pour une vue globale du génome



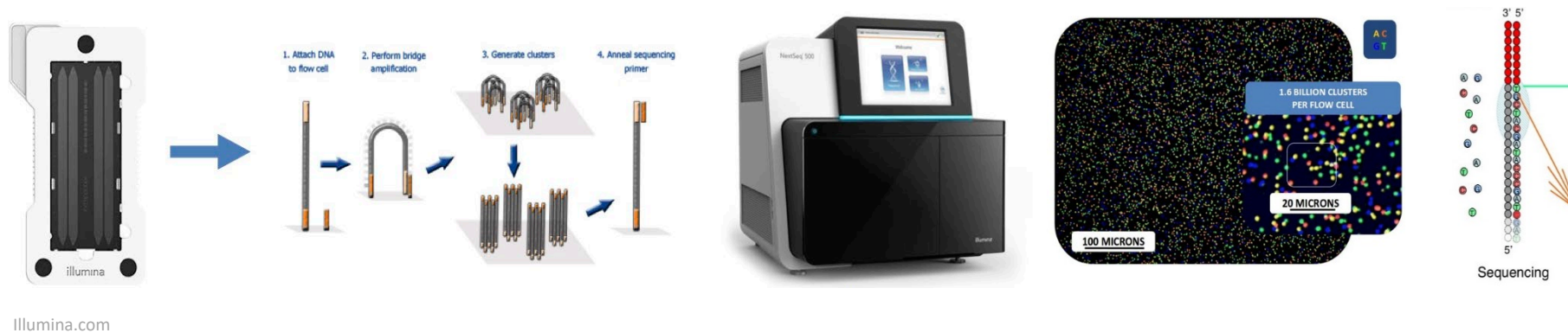
<https://en.wikipedia.org/wiki/DNA>

```
ATGCAGAGGATTTCTTTCATTCATACATCACCATAC
|||||
TACGTCTCCTAAAGAAAGTAAGTATGTAGTGGTATG
```



Séquençage de nouvelle génération (NGS – “Next Generation Sequencing”)

- Séquençage à haut débit ou « massivement parallèle »
- Basé sur une miniaturisation et une parallélisation élevée de la réaction de séquençage
- Débit modulable par le nombre de réactions en parallèle ($10^3 - 10^{10}$)
- Séquenceur haut débit = système micro fluide + caméra ultra-haute résolution + système d'analyses d'images de pointe



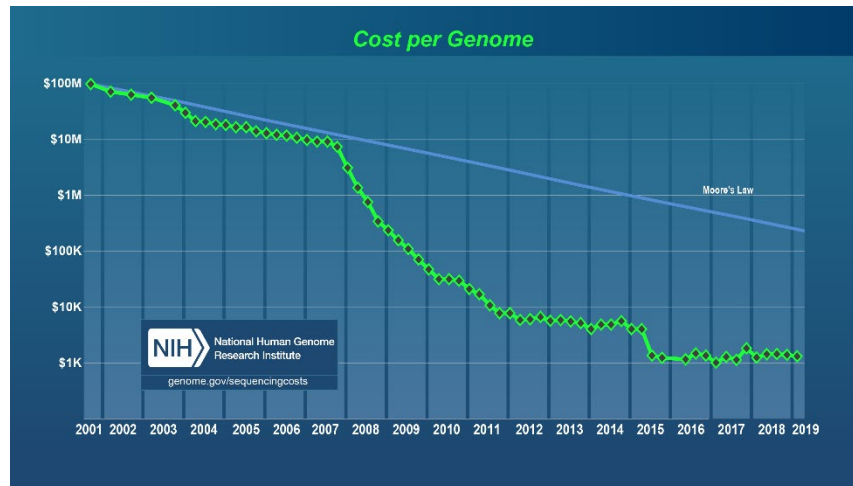


Evolution des couts de séquençage

Le projet de séquençage du Génome Humain a mis 15 années pour être complet avec un cout estimé de €3 milliards

Sur les deux dernières décennies des évolutions technologiques importantes ont permis une réduction de coûts progressant plus vite que la loi de Moore

Aujourd'hui, en utilisant le NGS, le cout a été réduit à €650 pour un génome humain complet



National Human Genome Research Institute (NHGRI)
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=30648381>





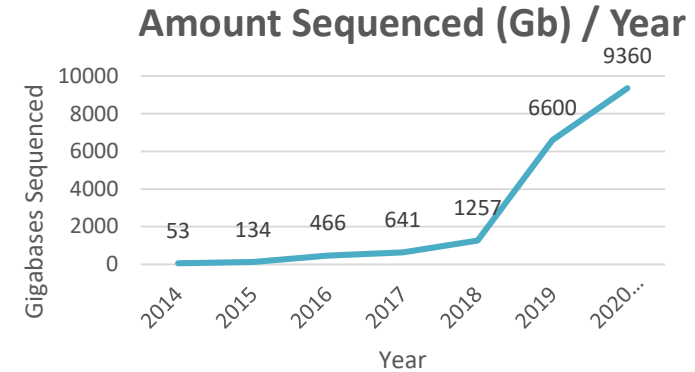
Le NGS est une réalité dans le diagnostic de laboratoire au NCG

Techniques NGS utilisées en routine

- Séquençage de gènes
- Panel cancer héréditaire
- Panels onco sur tumeurs
- DPNI

Utilisation

- 2020: +-8500 Patients ont été testés par techniques basé sur le NGS

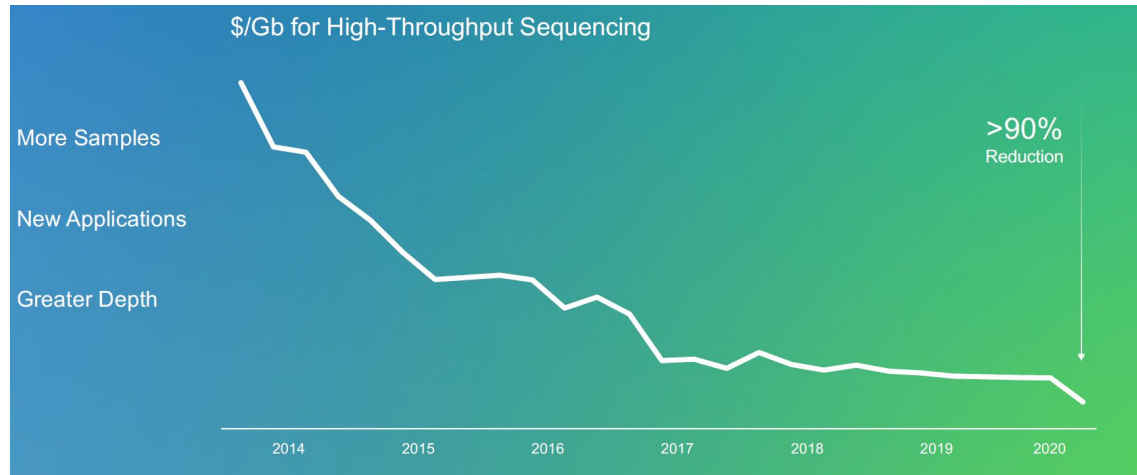


2016-2020: augmentation de 3500%
de la quantité de séquençage / an

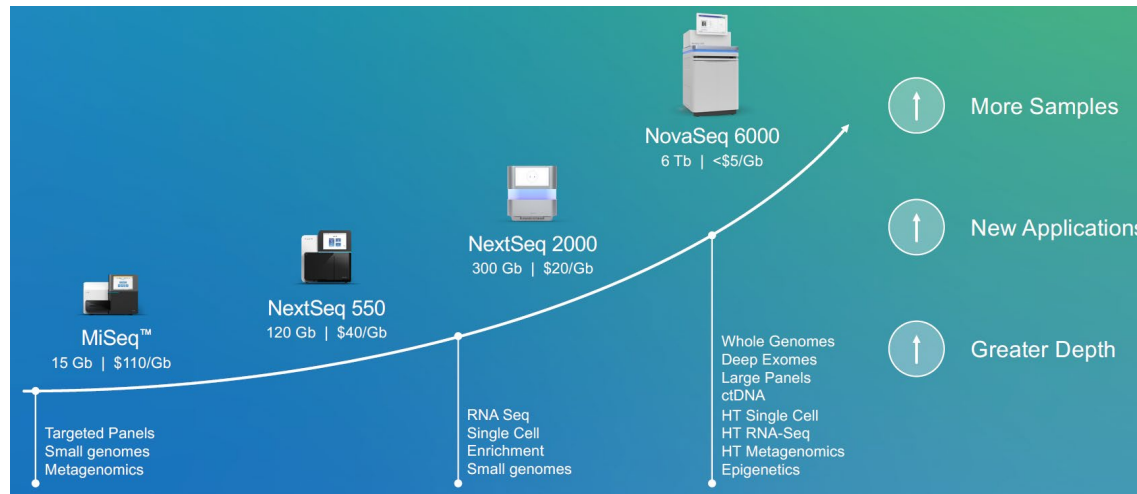




Plus de séquençage à moindre coûts: des opportunités nouvelles



illumina.com



illumina.com

Permet d'implémenter de nouvelles applications:

- Grand Panels de gènes
- Exomes
- Génomes
- Séquençage à forte profondeur
 - Oncologie
 - Biopsies liquides





NovaSeq 6000



Séquenceur haut débit à échelle de production

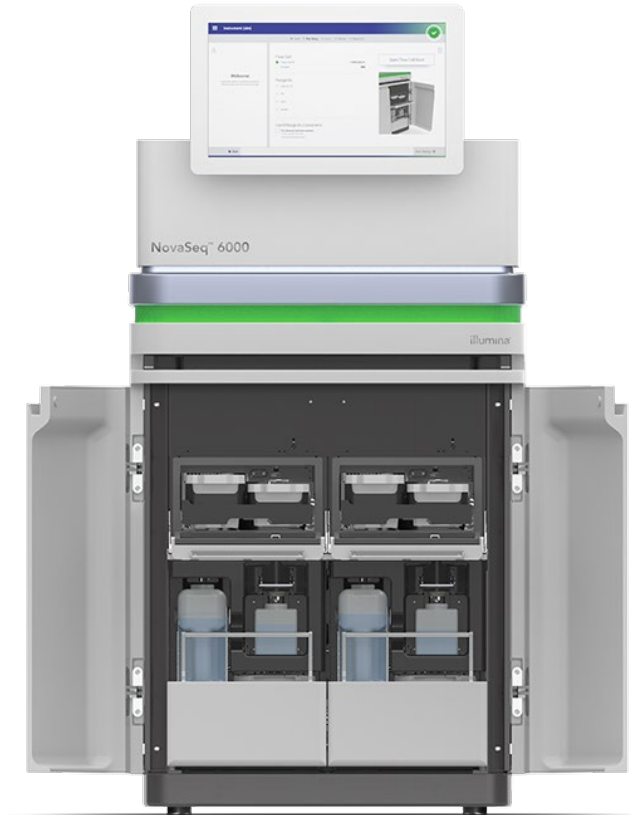
Grande flexibilité (2 cellules de flux indépendantes / différents formats de cellules de flux)

Les coûts de séquençage les plus bas du marché

Instrument utilisé dans toutes les initiatives de génomique clinique à grande échelle (PFMG, Genomics England (100K Genomes))

Financement approuvé par le MISA sur proposition de la CPH le 5/11/20

Installé au NCG en décembre 2020



illumina.com





Le WGS permet d'accéder à une vue globale du génome



SNV
Single Nucleotide Variant



Indel
Insertion or Deletion



Fusion



CNV
Copy Number Variant

Sequencing.roche.com

	Sanger	Targeted NGS	PCR	FISH	Karyotype	CMA	WES	WGS
SNVs & indels	✓	✓	✓				✓	✓
CNVs			✓	✓		✓	limited	✓
Repeat expansions			✓					✓
Structural variants				✓	✓		limited	✓
Mitochondrial	✓	✓					✓	✓

1

Unlike other methods, WGS robustly captures **all** common variant types¹⁻⁴

2

WGS captures CNVs with greater resolution than chromosomal microarrays (CMAs)^{1,5-6}

3

WGS captures variants in exomes with greater accuracy than Whole-exome Sequencing (WES)^{1,2}

4

WGS is technologically simpler than WES, with faster turnaround time

Illumina.com

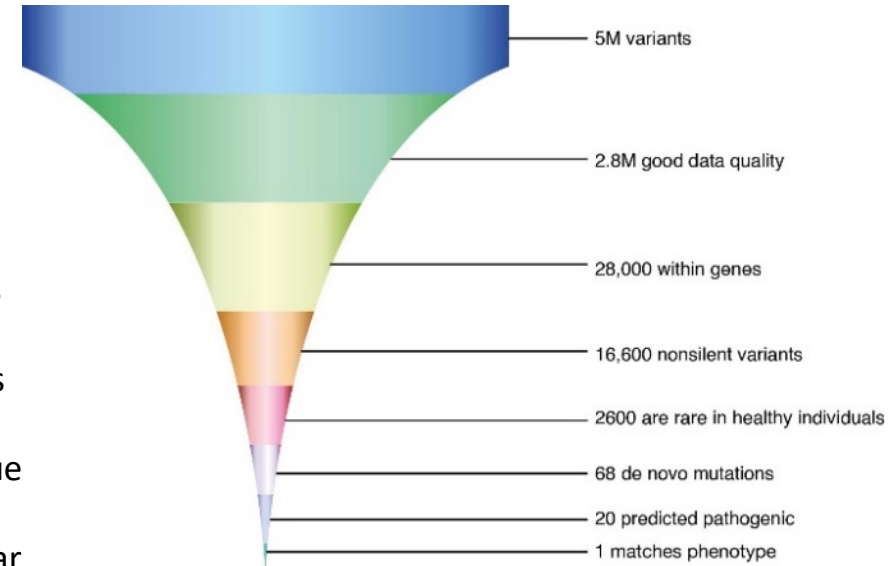


De la génération de données au diagnostique

En moyenne chaque être humain possède environ 5×10^6 variants par rapport à la séquence de référence

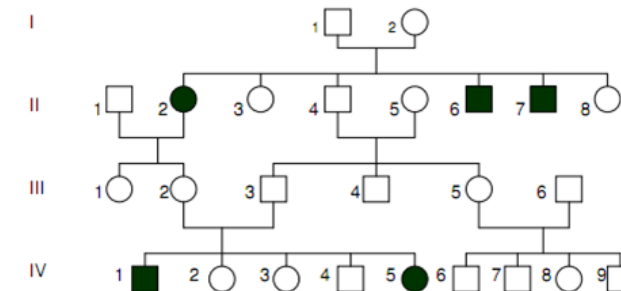
Employer des moyens complexes d'analyses pour déterminer quel variant est causal

- Analyse bioinformatique poussée avec des cascades de filtres élaborés
- Importance de l'intégration des données génétiques de la famille et des phénotypes cliniques
- Diverses expertises requises: Labo-BioInfo-Génétique Clinique-Clinicien
- Nécessite l'évaluation médicale des données NGS par des médecins généticiens



<https://www.garvan.org.au/research/kinghorn-centre-for-clinical-genomics/learn-about-genomics/dna-base/collection1/filtering-and-analysing-genomic-variants>

Chaque patient est un projet de recherche unique:
pas encore une approche de routine





Perspectives 2021 et au-delà

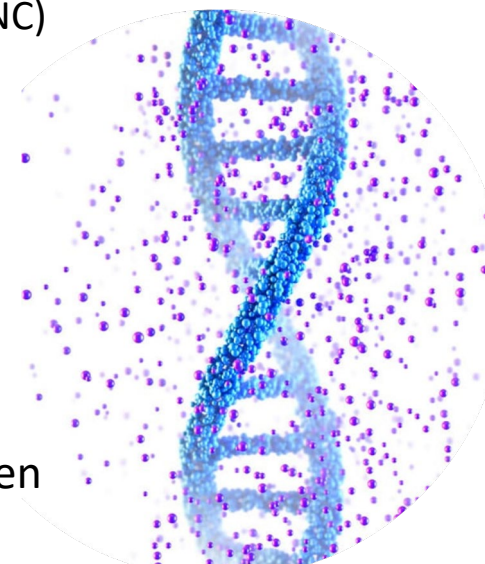
Permettre une médecine personnalisée de pointe au Luxembourg pour:

- le diagnostic (et le traitement) des maladies rares (PNMR)
- le diagnostic, le pronostic et le traitement du cancer (PNC)

Participation à l'*initiative européenne 1+Mio Genomes (1+MG)*

Mettre le WGS à la disposition des patients atteints de maladies rares

Etablissement de projets de recherche translationnels et en santé publique avec le LIH, les hôpitaux, le LCSB et l'Université du Luxembourg, pour permettre une transposition rapide de la recherche vers la Clinique





Merci pour votre attention !

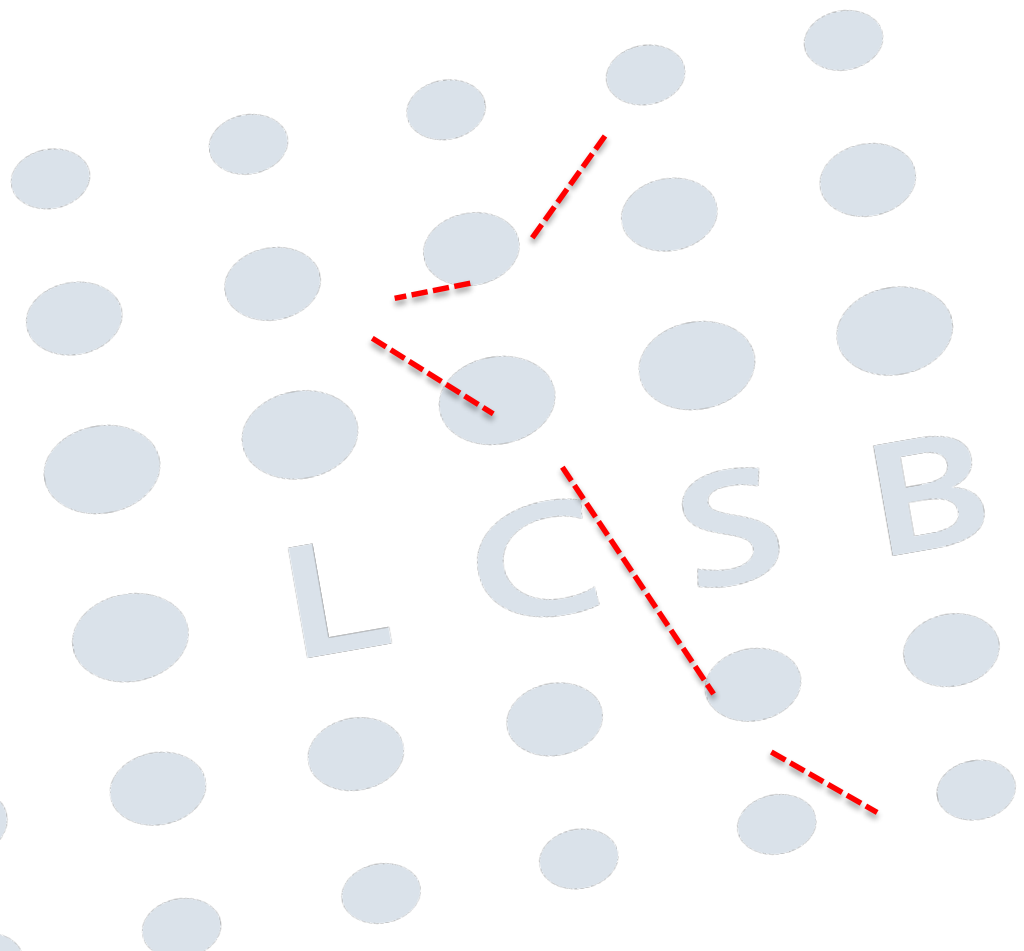




Invitée

*Lauréate 2020 FNR Award Outstanding Scientific
Publication, Prof. Carole Linster (UL-LCSB)*



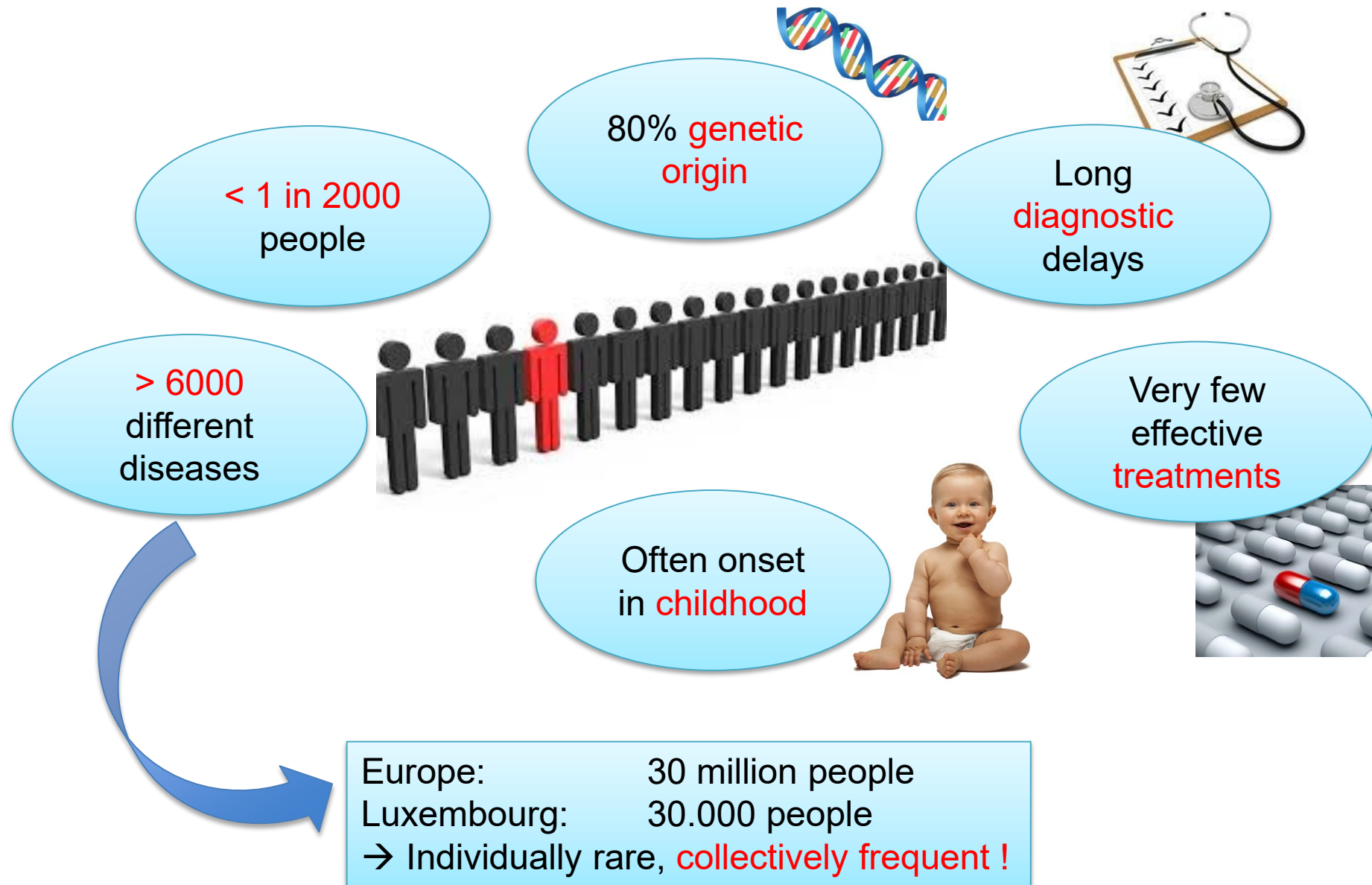


Rare Disease Research in Luxembourg

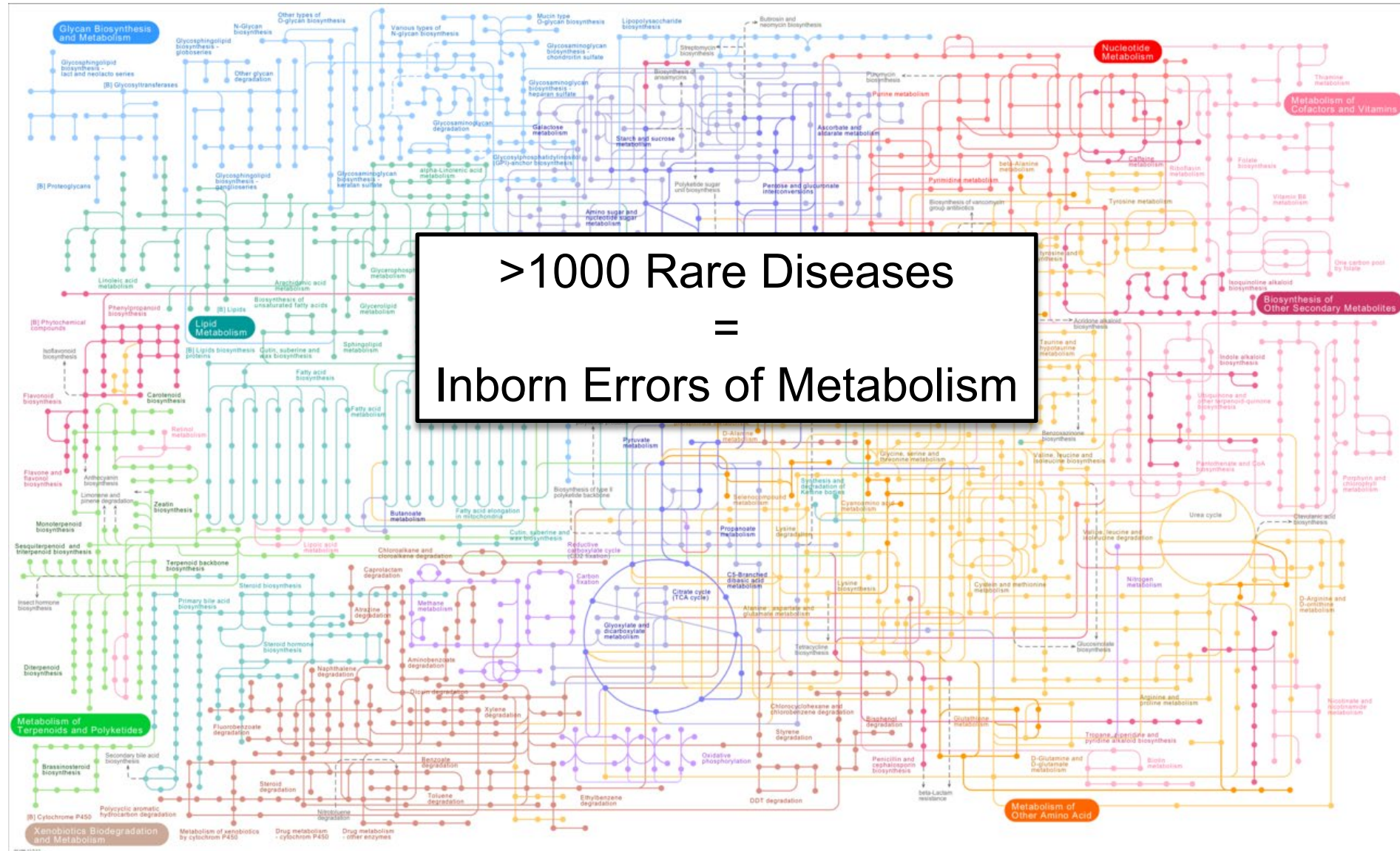
Assist. Prof. Dr. Carole Linster
Head Enzymology & Metabolism

February 26, 2021

Rare diseases



Inborn Errors of Metabolism



Inborn Errors of Metabolism

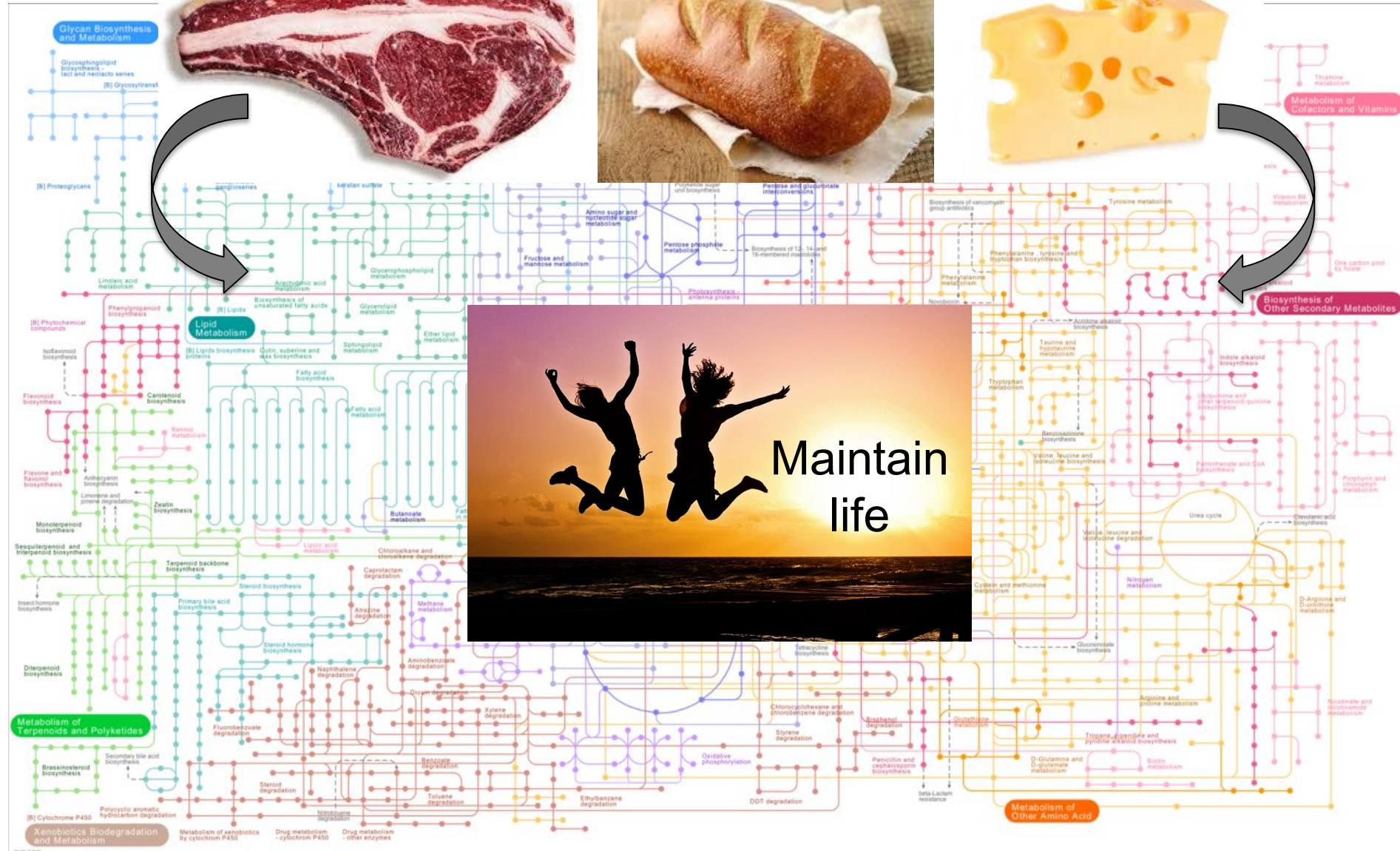
Proteins



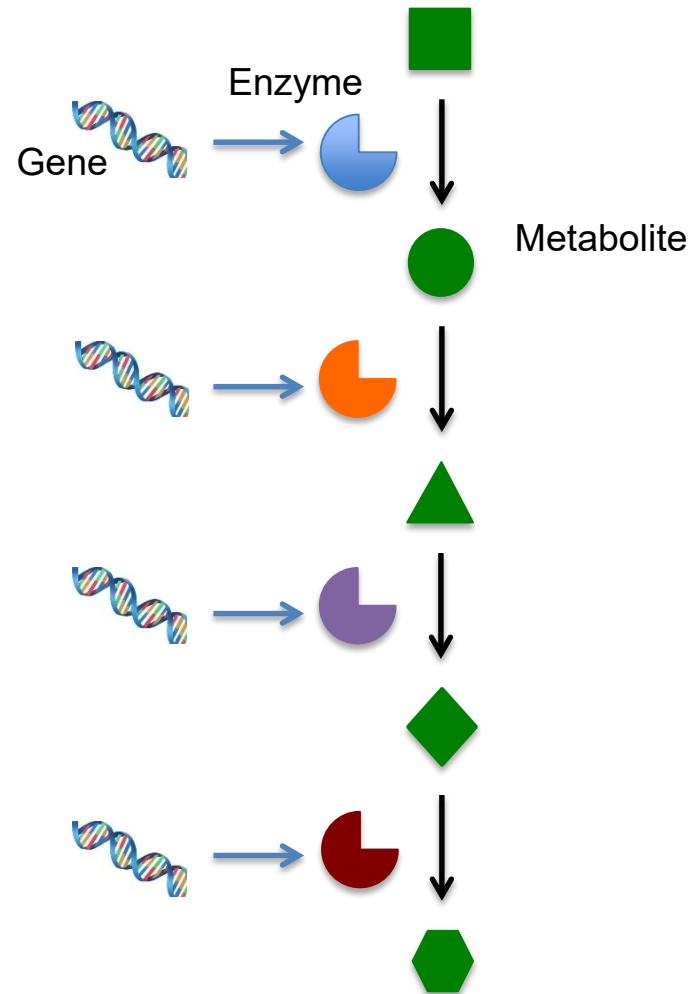
Sugars



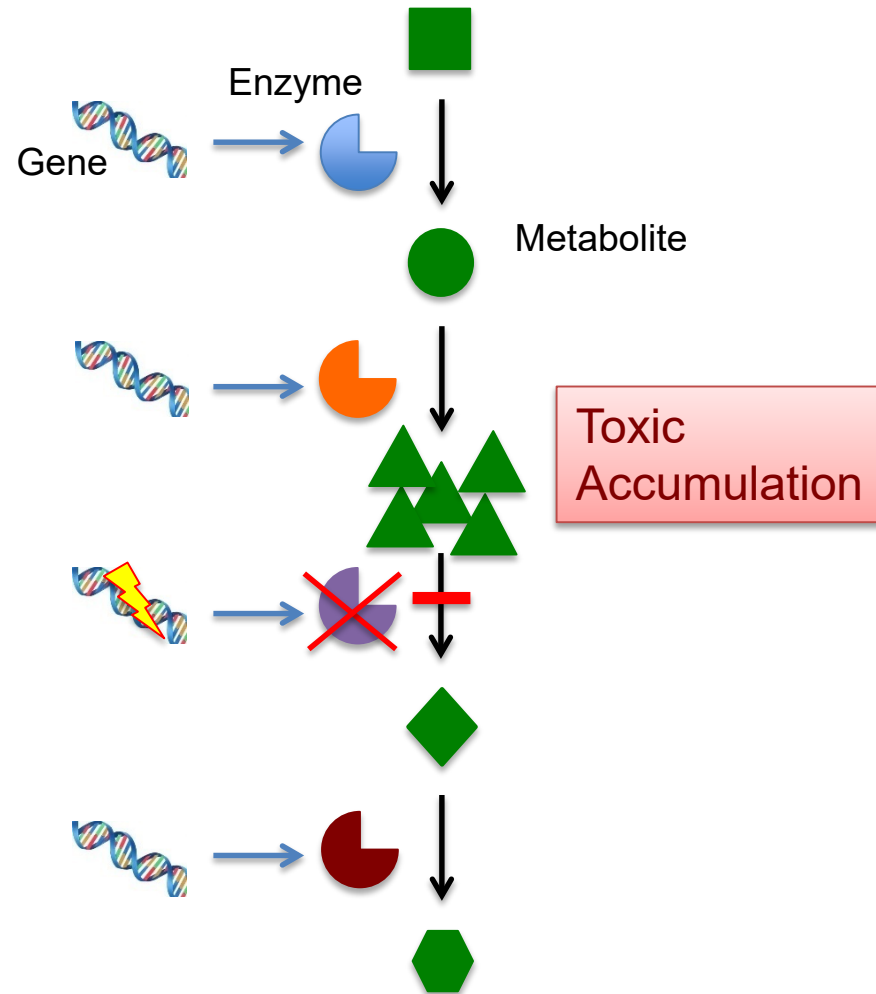
Lipids



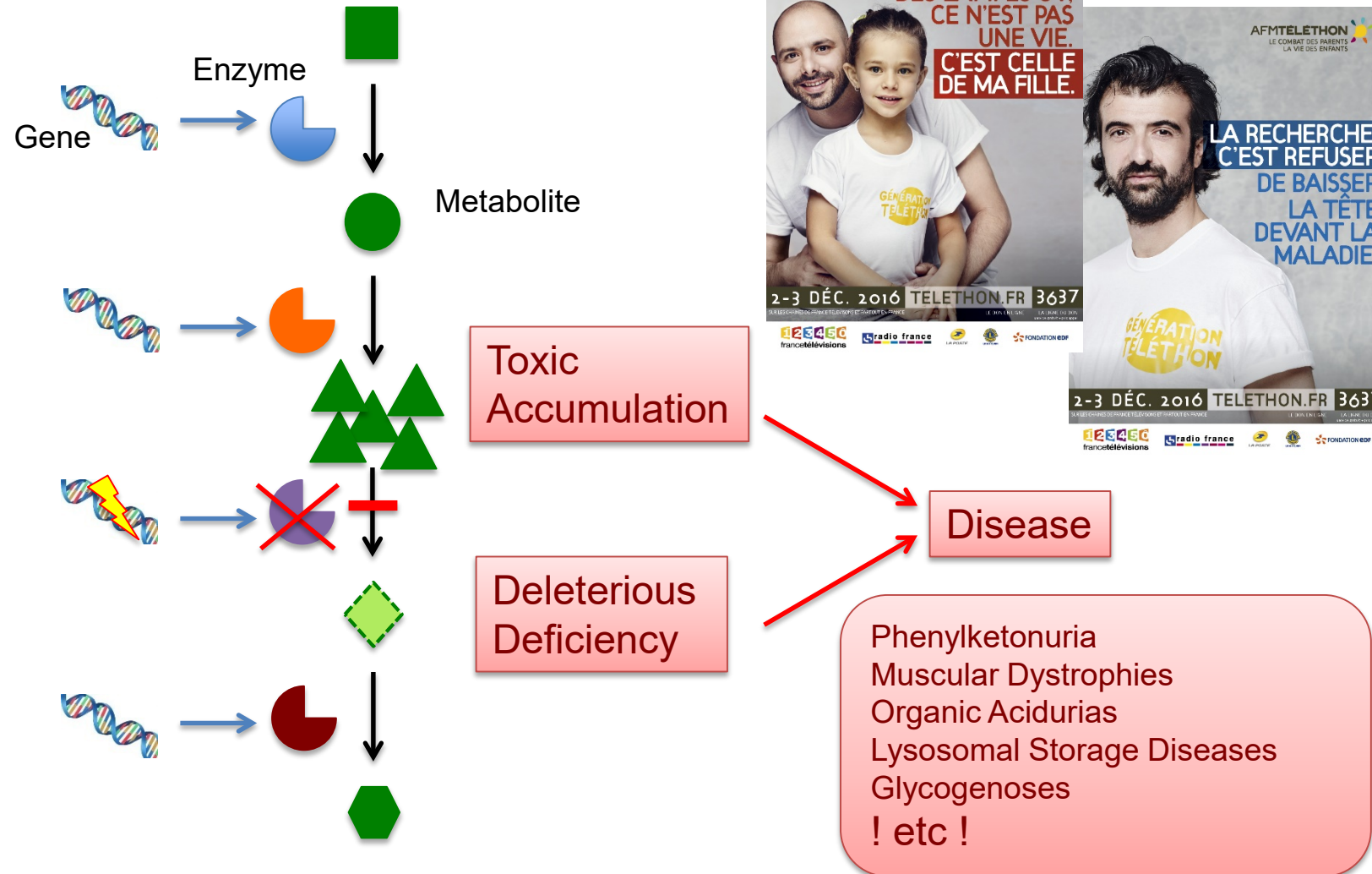
From Gene to Enzyme to Disease



From Gene to Enzyme to Disease



From Gene to Enzyme to Disease



Rare Diseases – A challenge for biomedical research



Rare Diseases – A challenge for biomedical research

Disease
Gene?



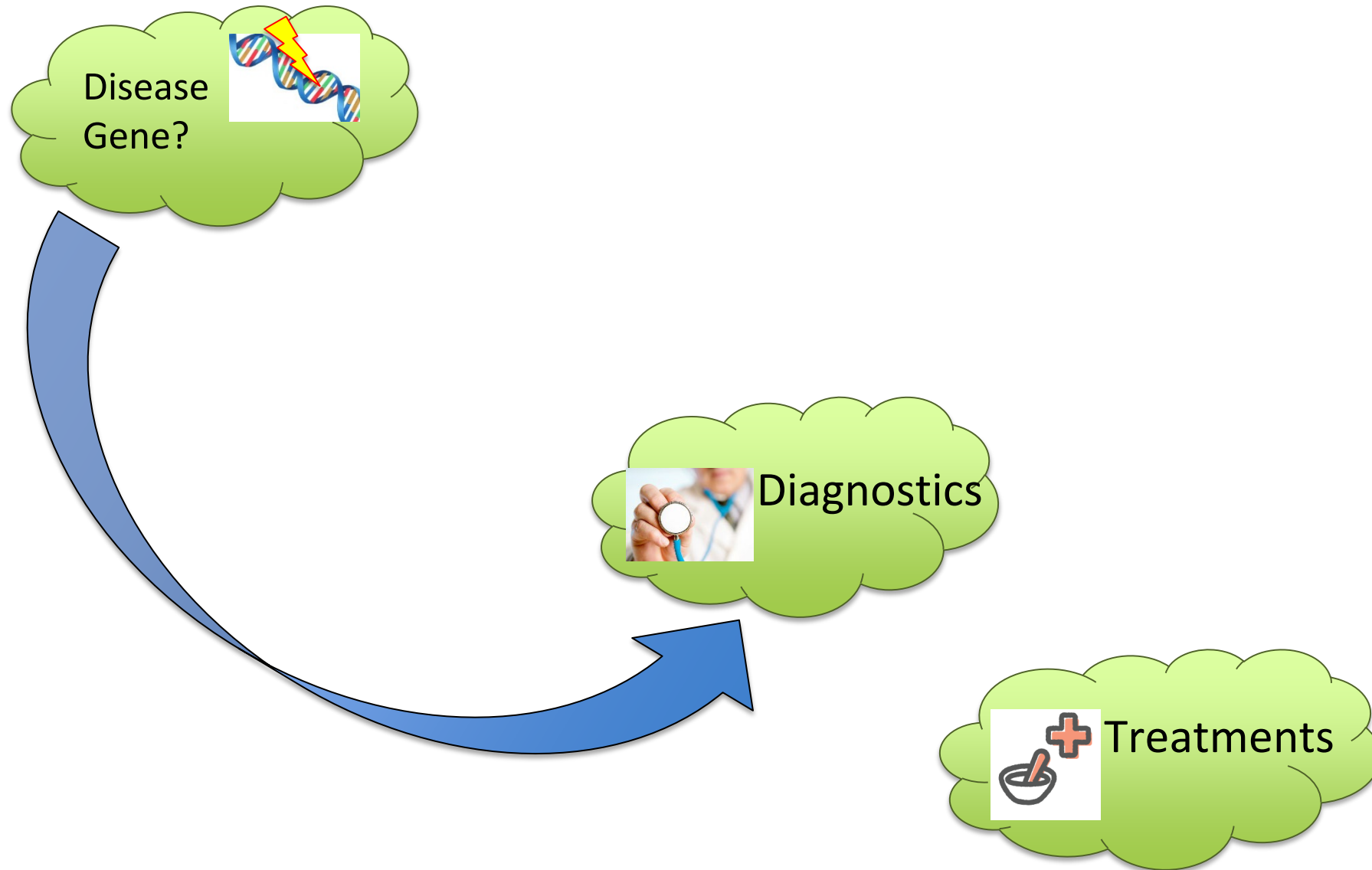
Diagnostics



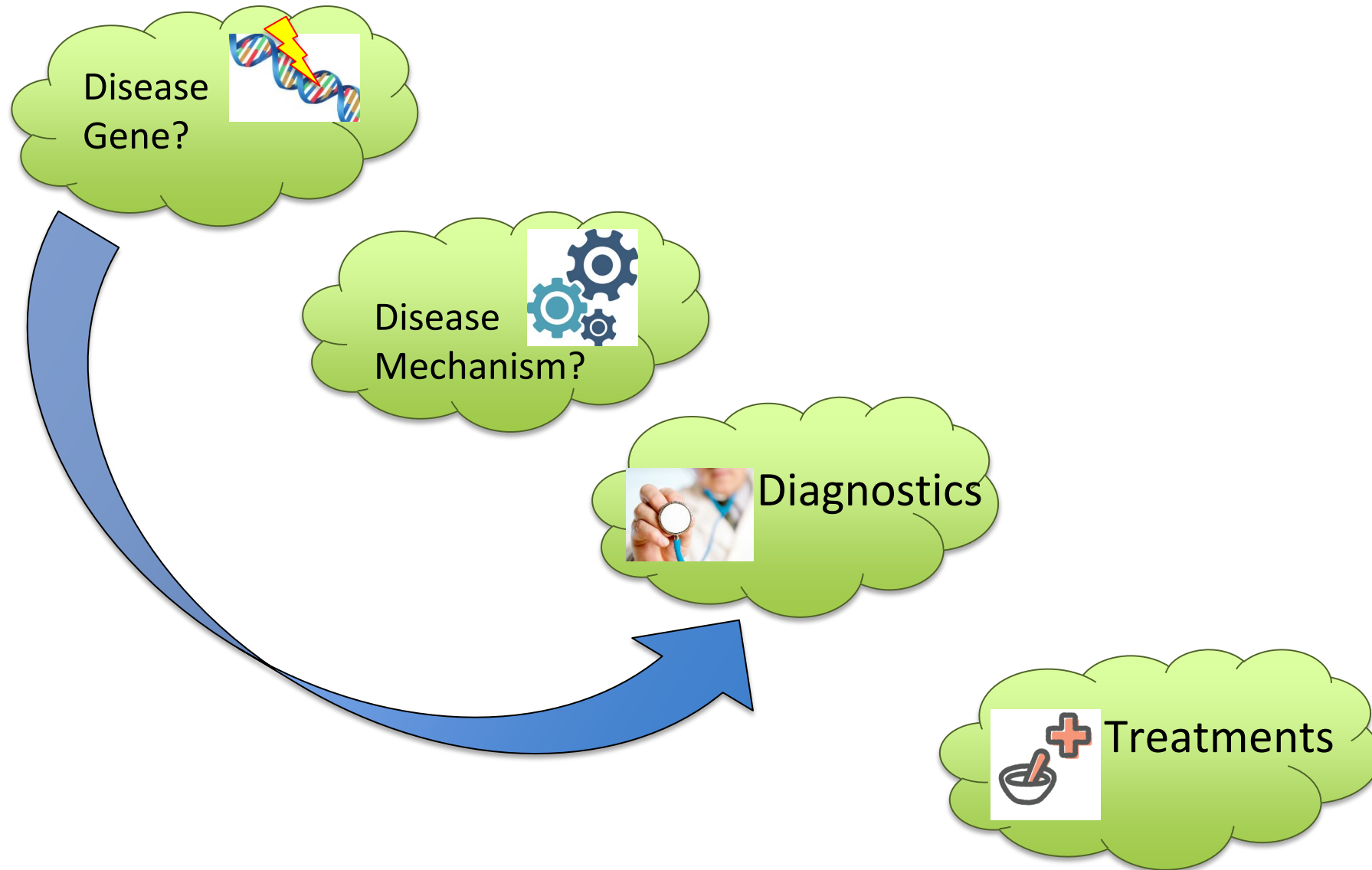
Treatments



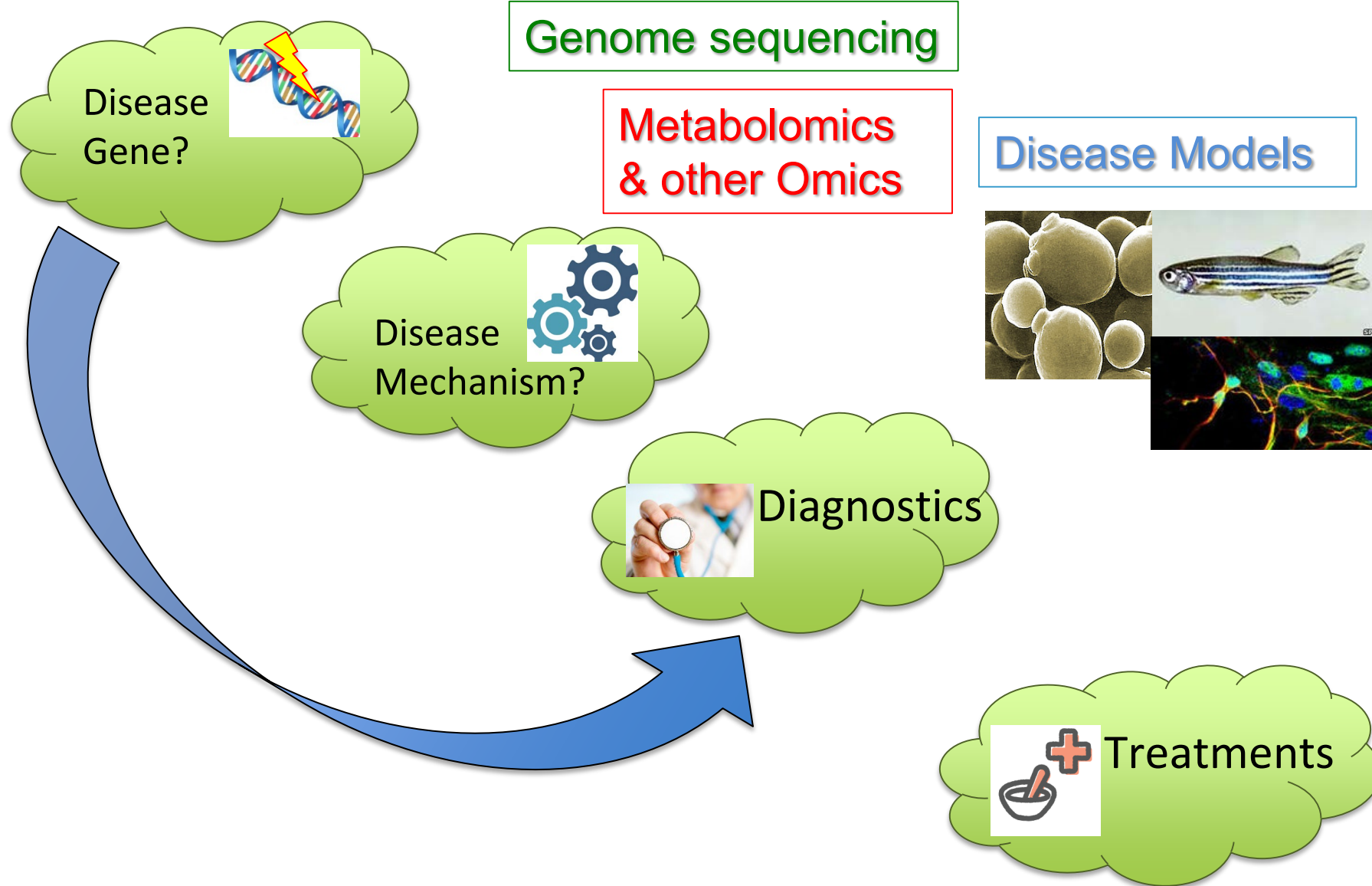
Rare Diseases – A challenge for biomedical research



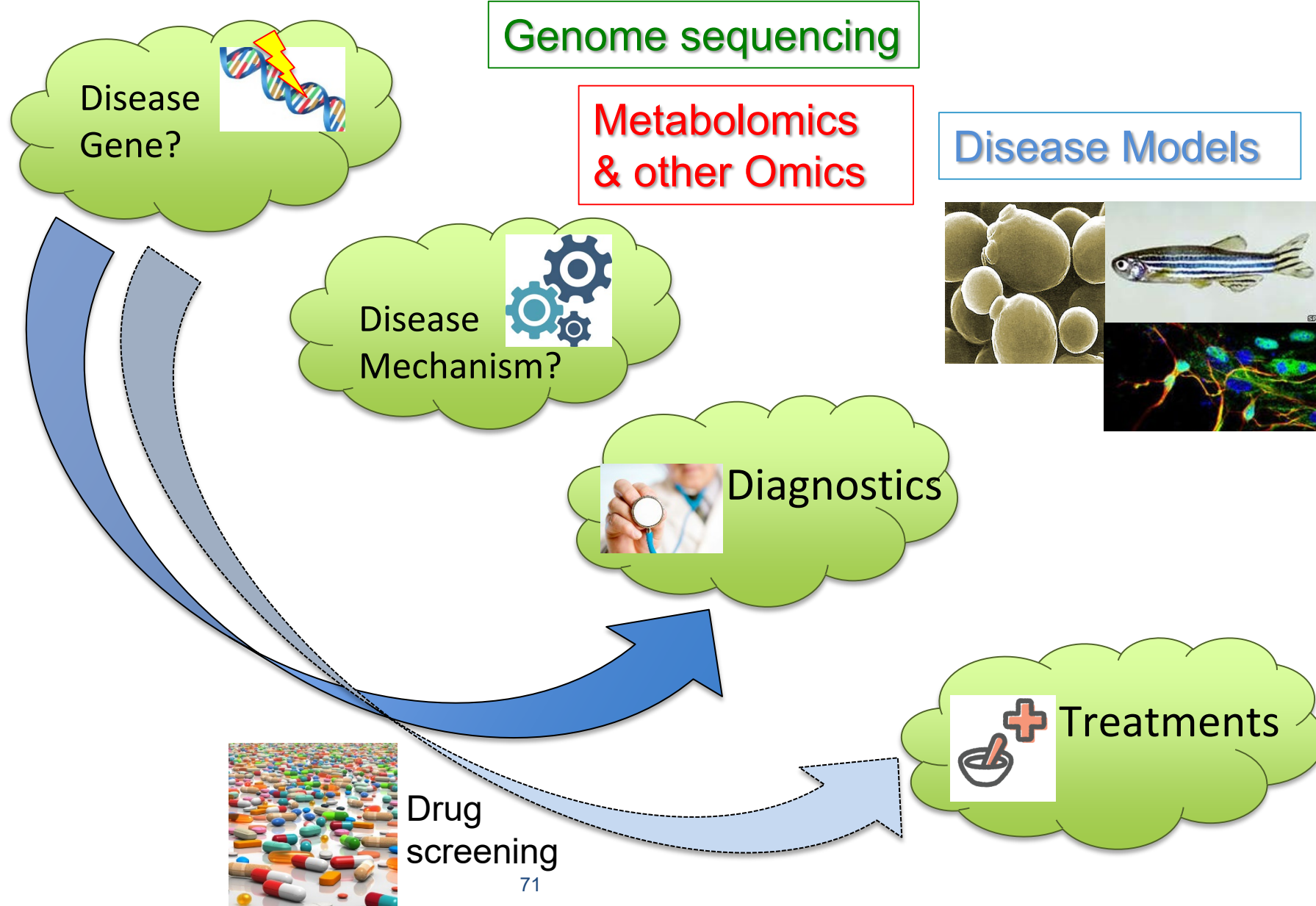
Rare Diseases – A challenge for biomedical research



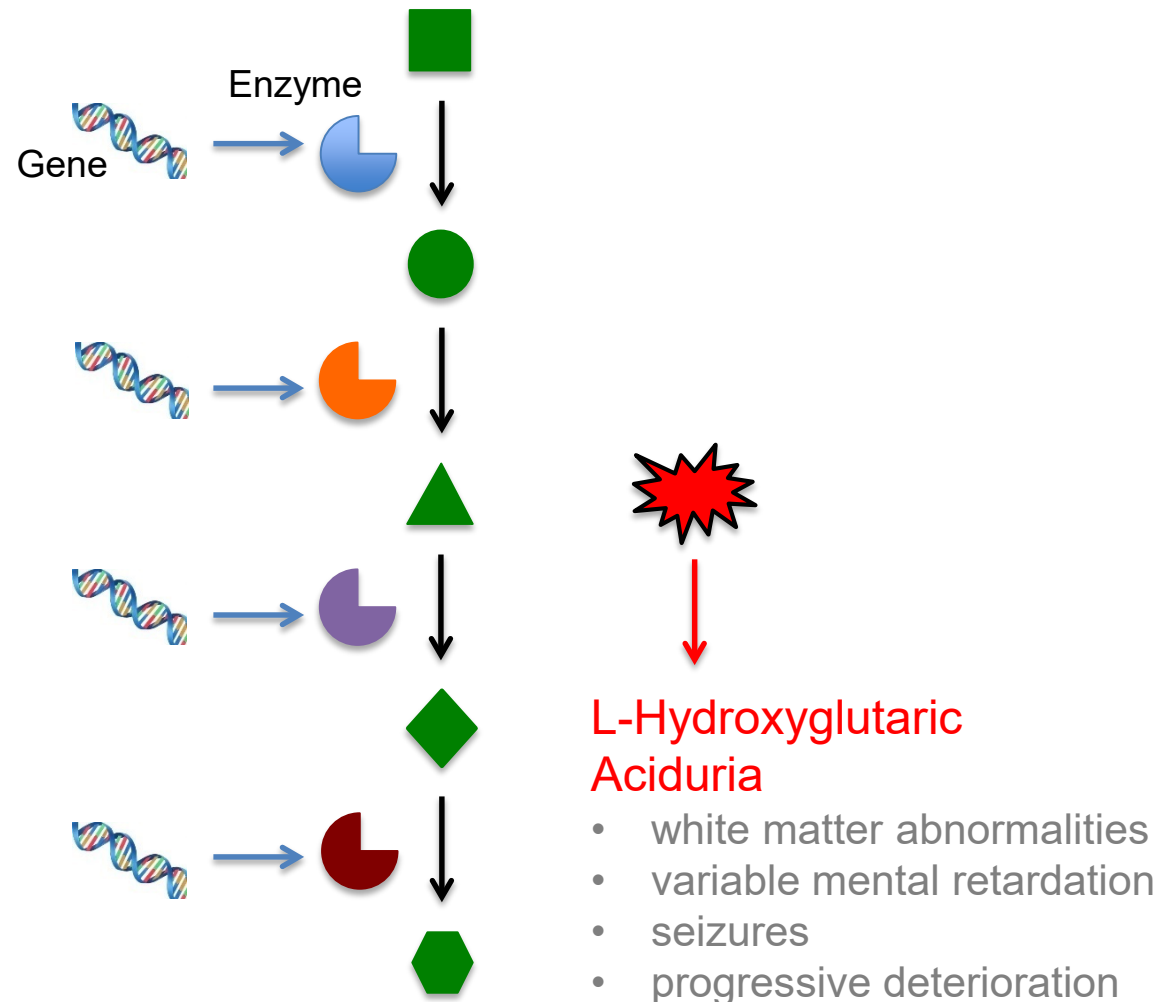
Rare Diseases – A challenge for biomedical research



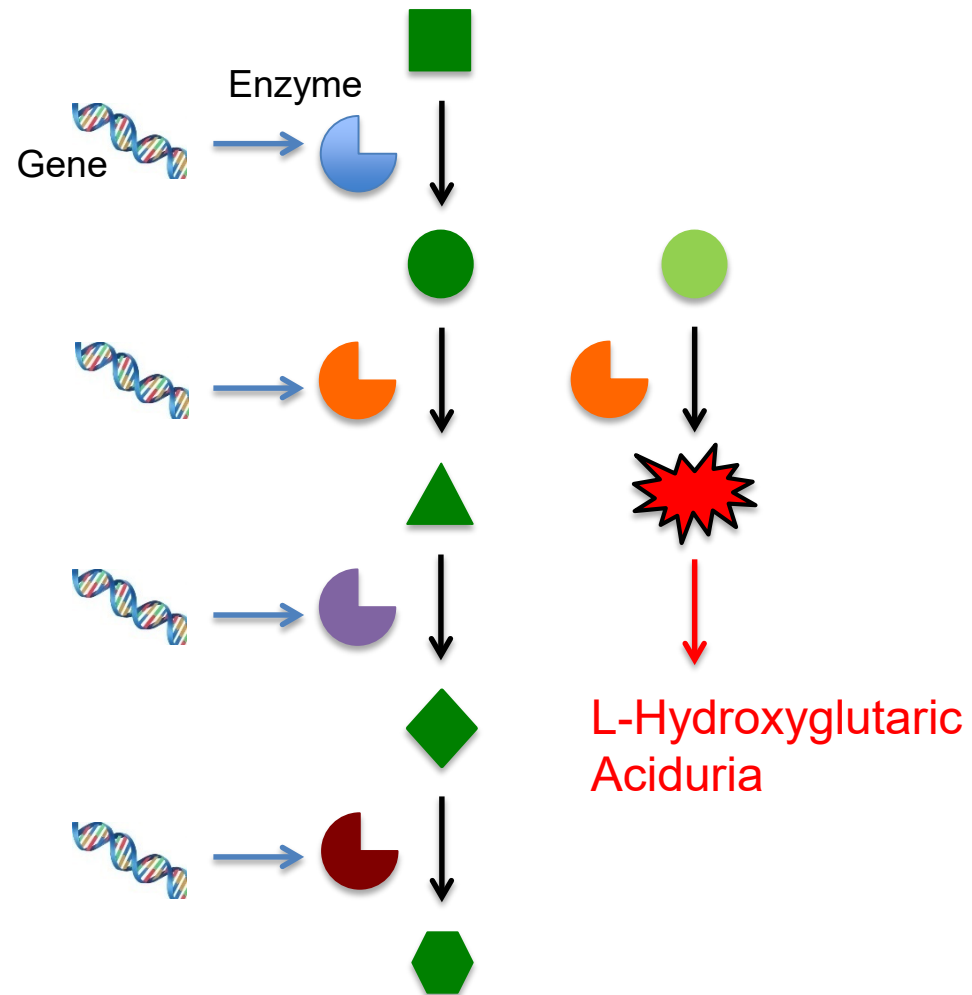
Rare Diseases – A challenge for biomedical research



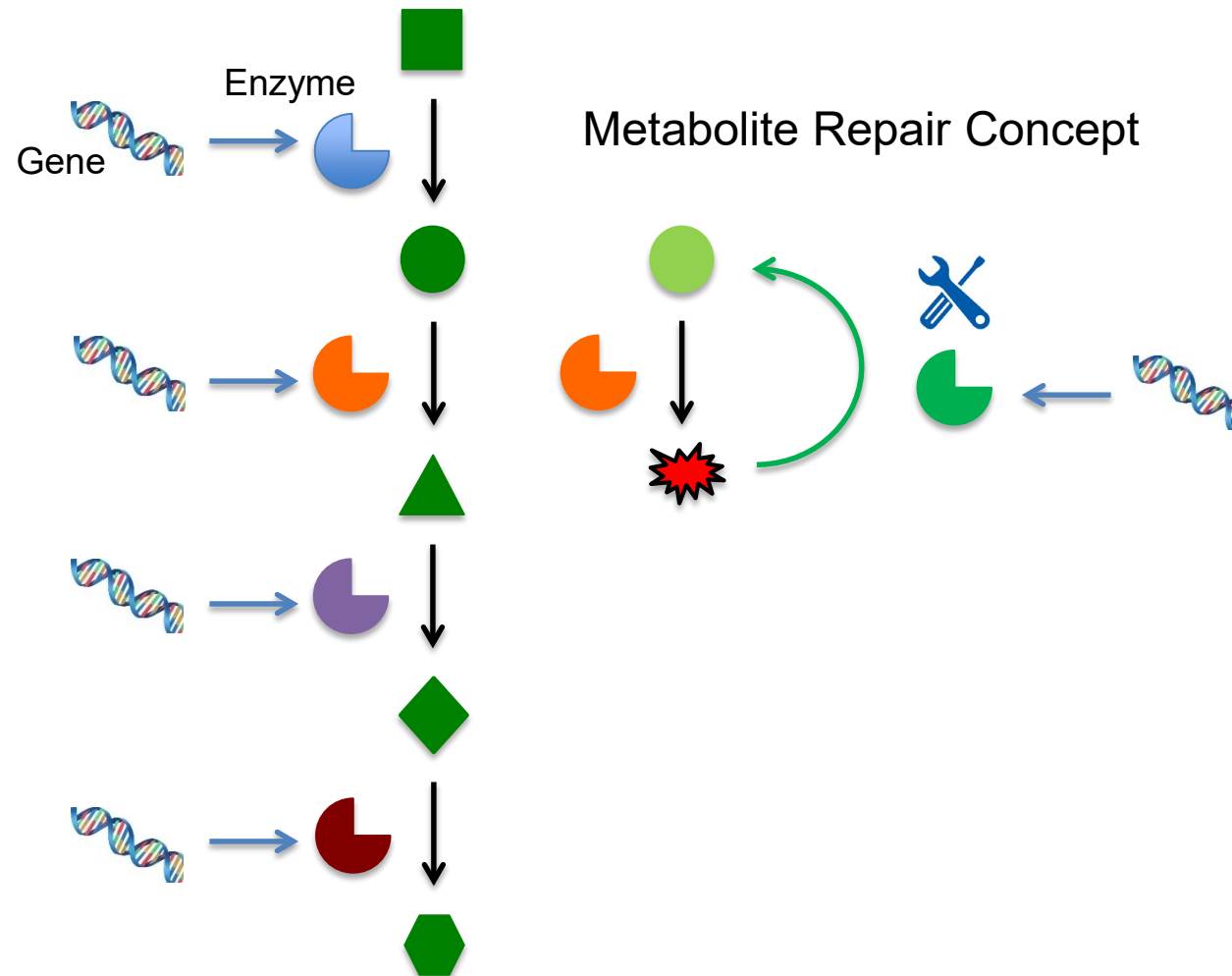
RD research reveals new fundamental concepts



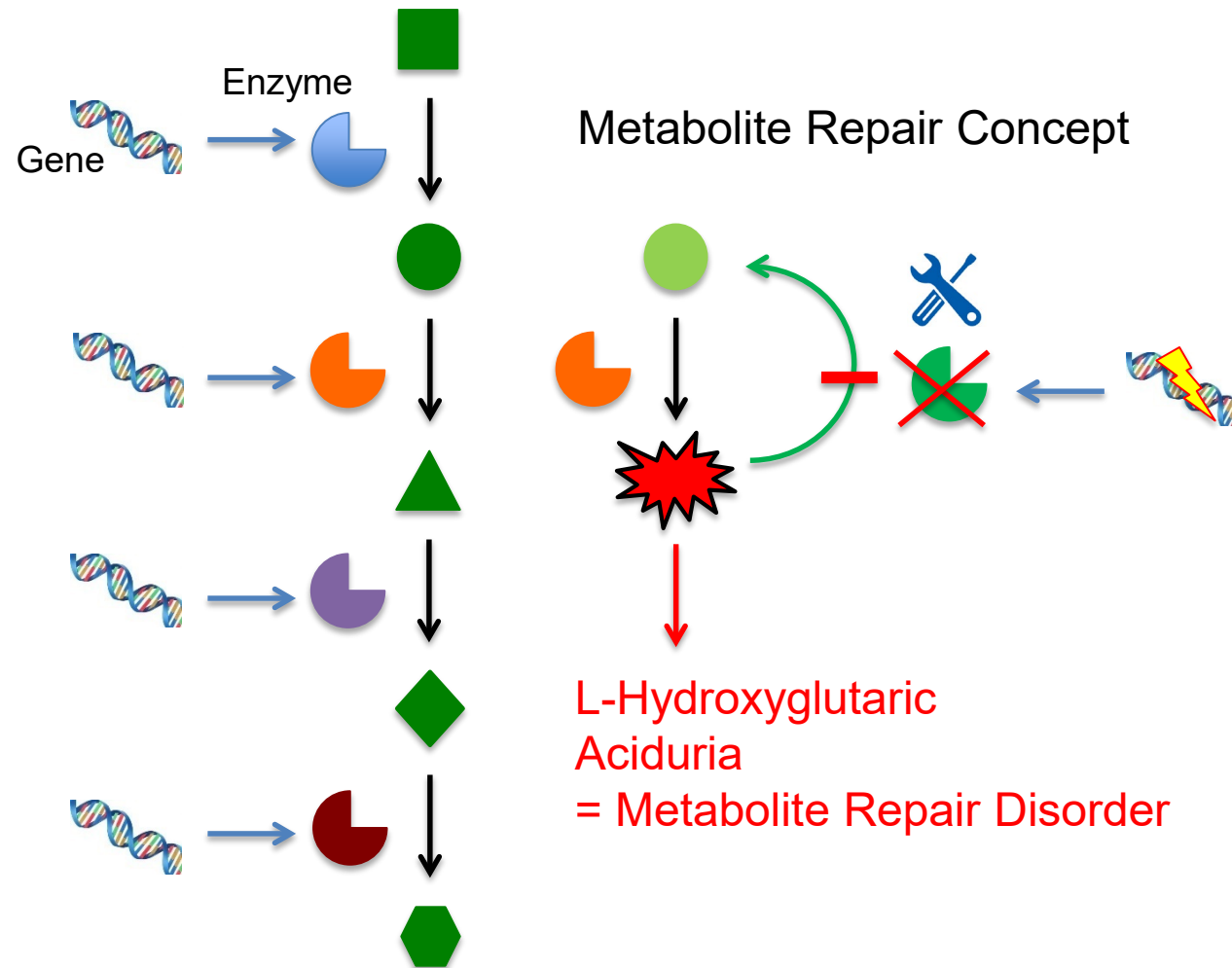
RD research reveals new fundamental concepts



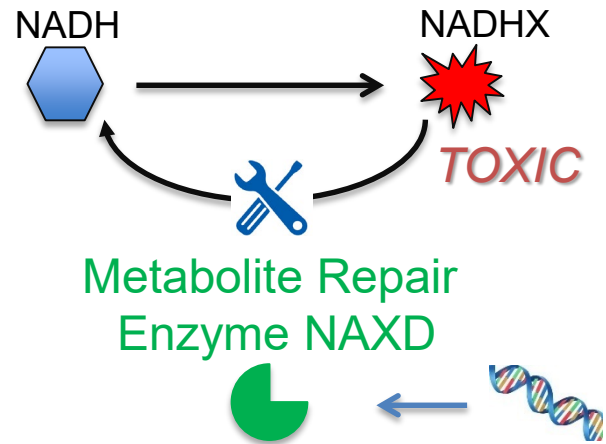
RD research reveals new fundamental concepts



RD research reveals new fundamental concepts



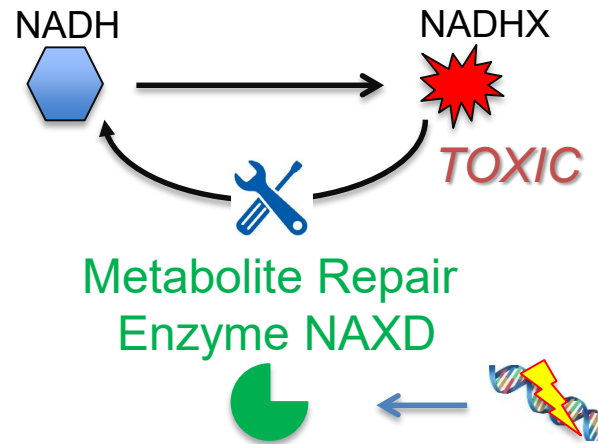
From Fundamental to Clinical Research



2011

Discovery of NAXD, a new Metabolite Repair Enzyme
(Linster, Van Schaftingen)

From Fundamental to Clinical Research

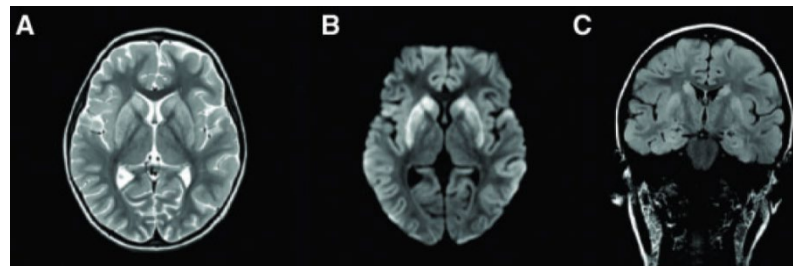


2011

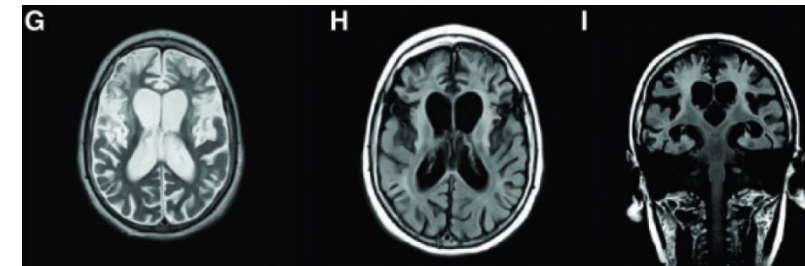
Discovery of NAXD, a **new Metabolite Repair Enzyme** (Linster, Van Schaftingen)

2016

Through genome sequencing, medical doctors identify NAXD mutations in patients with a **severe neurometabolic disorder**.

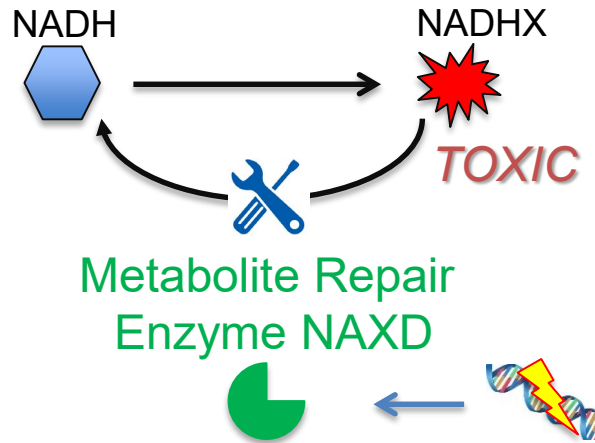


MRI at 3 years



MRI at 6 years

From Fundamental to Clinical Research

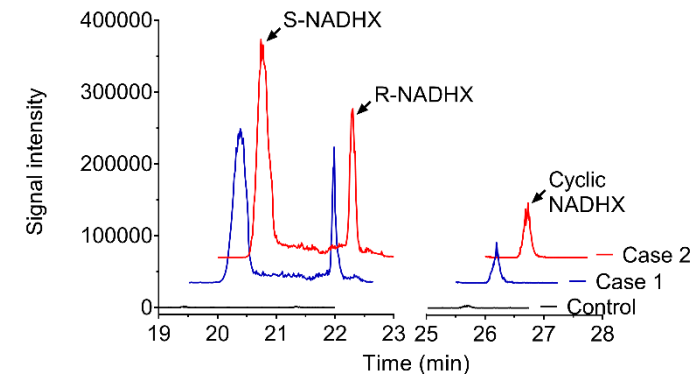


2011

Discovery of NAXD, a **new Metabolite Repair Enzyme** (Linster, Van Schaftingen)

2016

Through genome sequencing, medical doctors identify NAXD mutations in patients with a **severe neurometabolic disorder**.



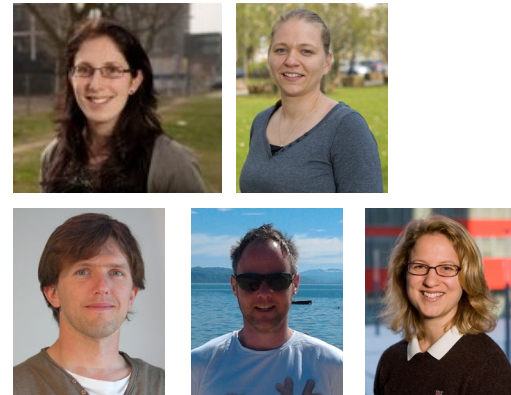
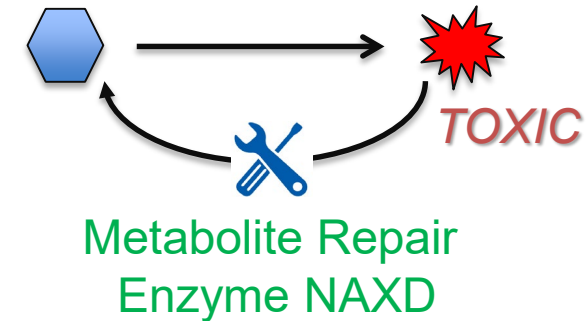
Discovery of a new Rare Disease: NAXD deficiency

doi:10.1093/brain/awy310

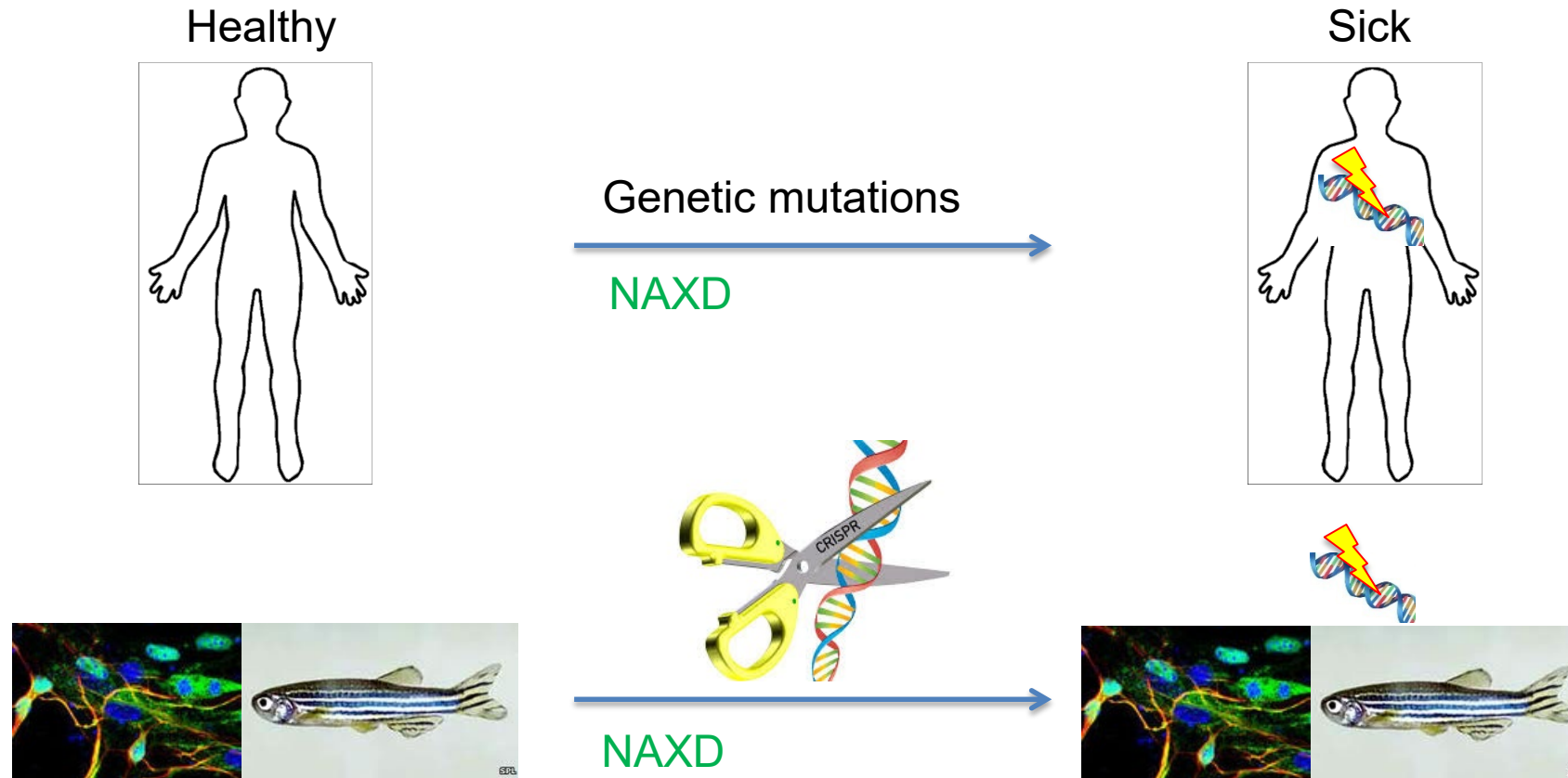
BRAIN 2019; Page 1 of 9 | 1

BRAIN
A JOURNAL OF NEUROLOGY

NAD(P)HX dehydratase (NAXD) deficiency: a novel neurodegenerative disorder exacerbated by febrile illnesses



NAXD deficiency in cell and zebrafish models



- Understand disease mechanism
- Test therapeutic effects of supplements



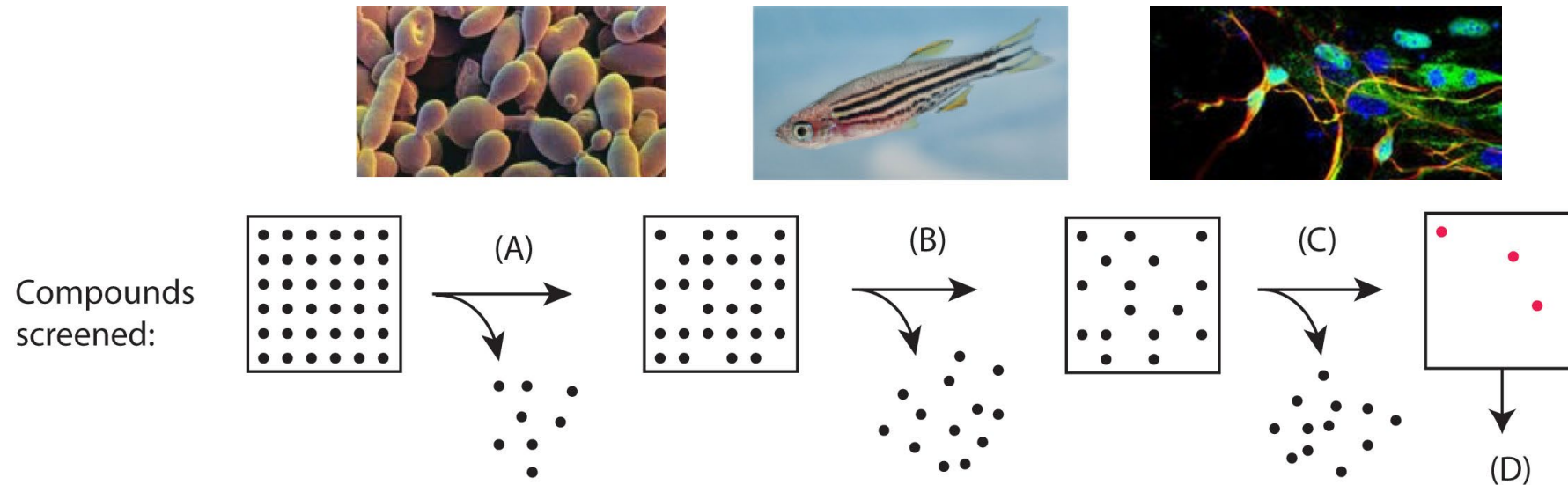
NAXD deficiency treatment: vitamin B3

after treatment

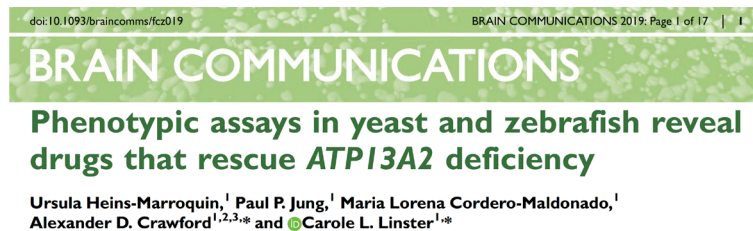


Zhou et al, 2020, *Brain* **143**, e8

Disease Modelling and Drug Repurposing



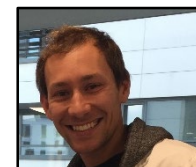
- **Batten disease (CLN3, CLN12/ATP13A2)**



Ursula
Heins-Marroquin



- **Zellweger Spectrum Disorder (PEX1)**

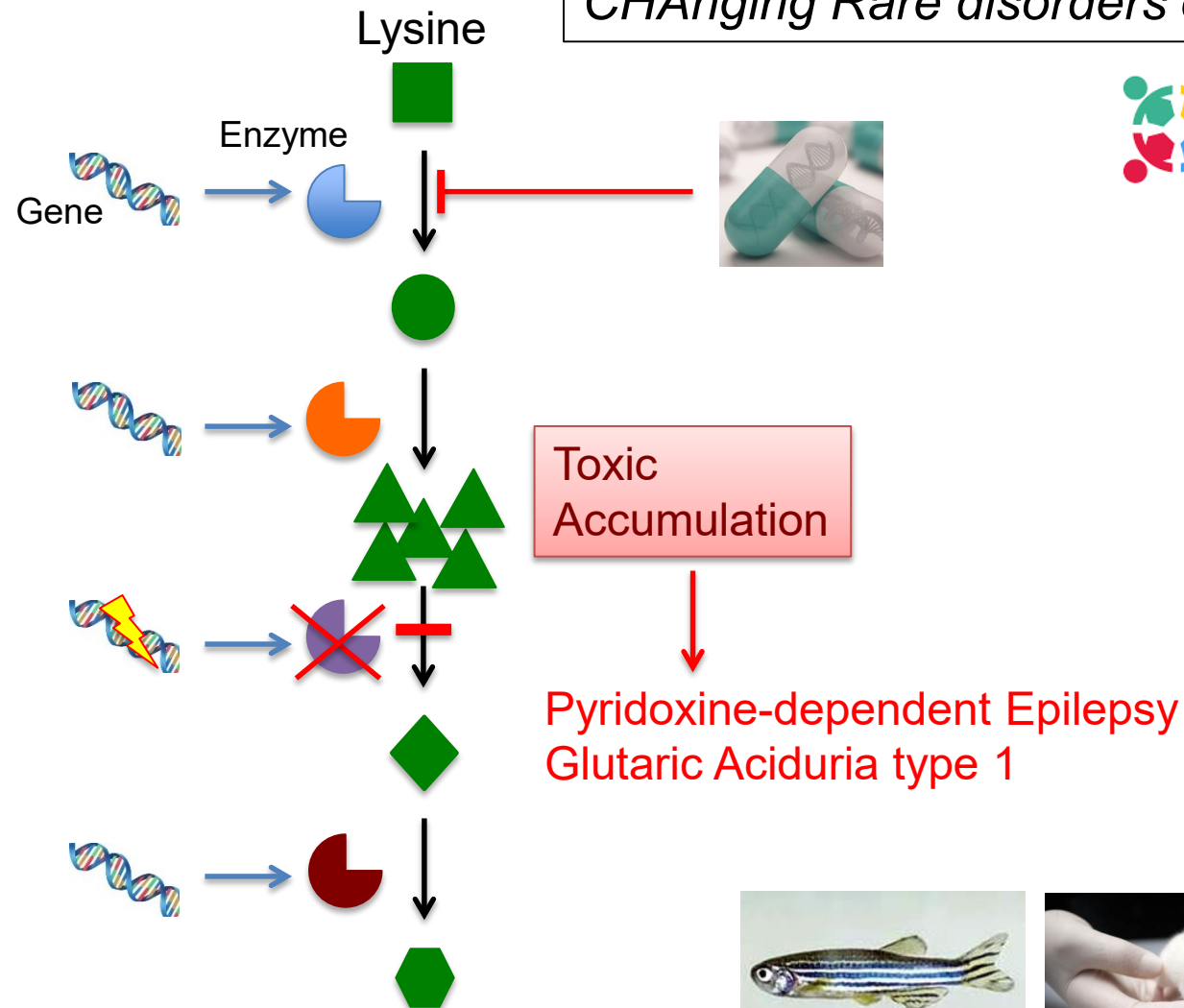


Zlatan Hodzic

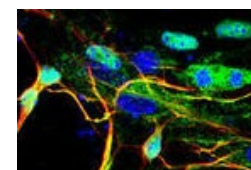


EU project to better treat disorders of Lysine Metabolism

H2020 EJP-RD project **CHARLIE** (2021-2024)
CHAnging Rare disorders of LysInE metabolism



Netherlands
Germany
Canada
Spain
Luxembourg
Italy



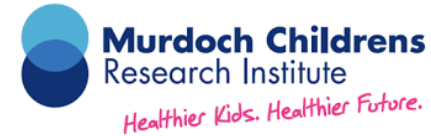
Thanks for your Attention !



Enzymology &
Metabolism Group



LCSB Metabolomics Platform (Christian Jäger)
LCSB Aquatic Platform (Maria-Lorena Cordero)
LCSB-LIH DMSP (Yong-Jun Kwon)



John Christodoulou
Nicole Van Bergen



Emile Van Schaftingen
Guido Bommer



Marcelo Guerin
Javier Cifuentes



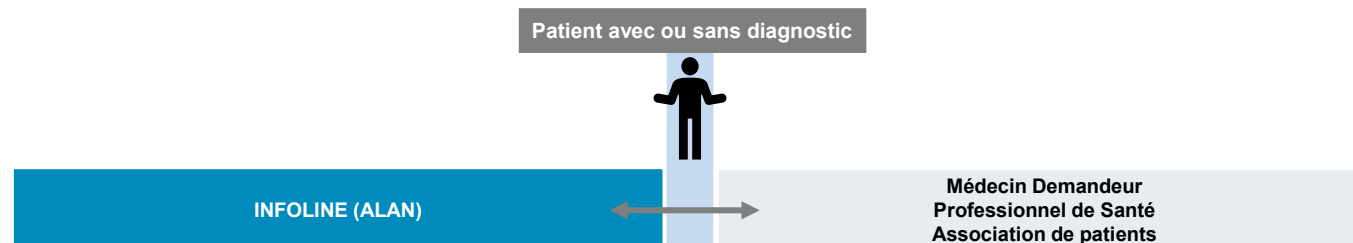
Merci pour votre attention!

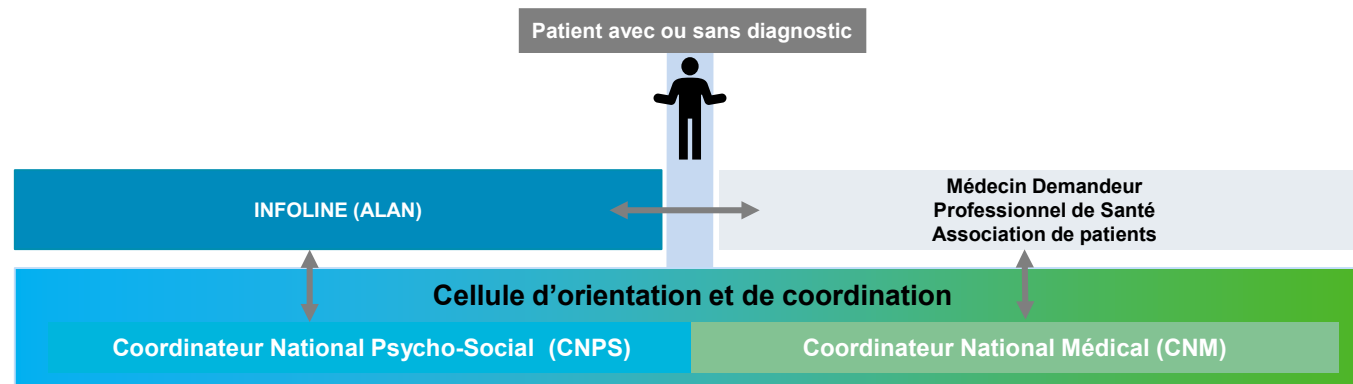


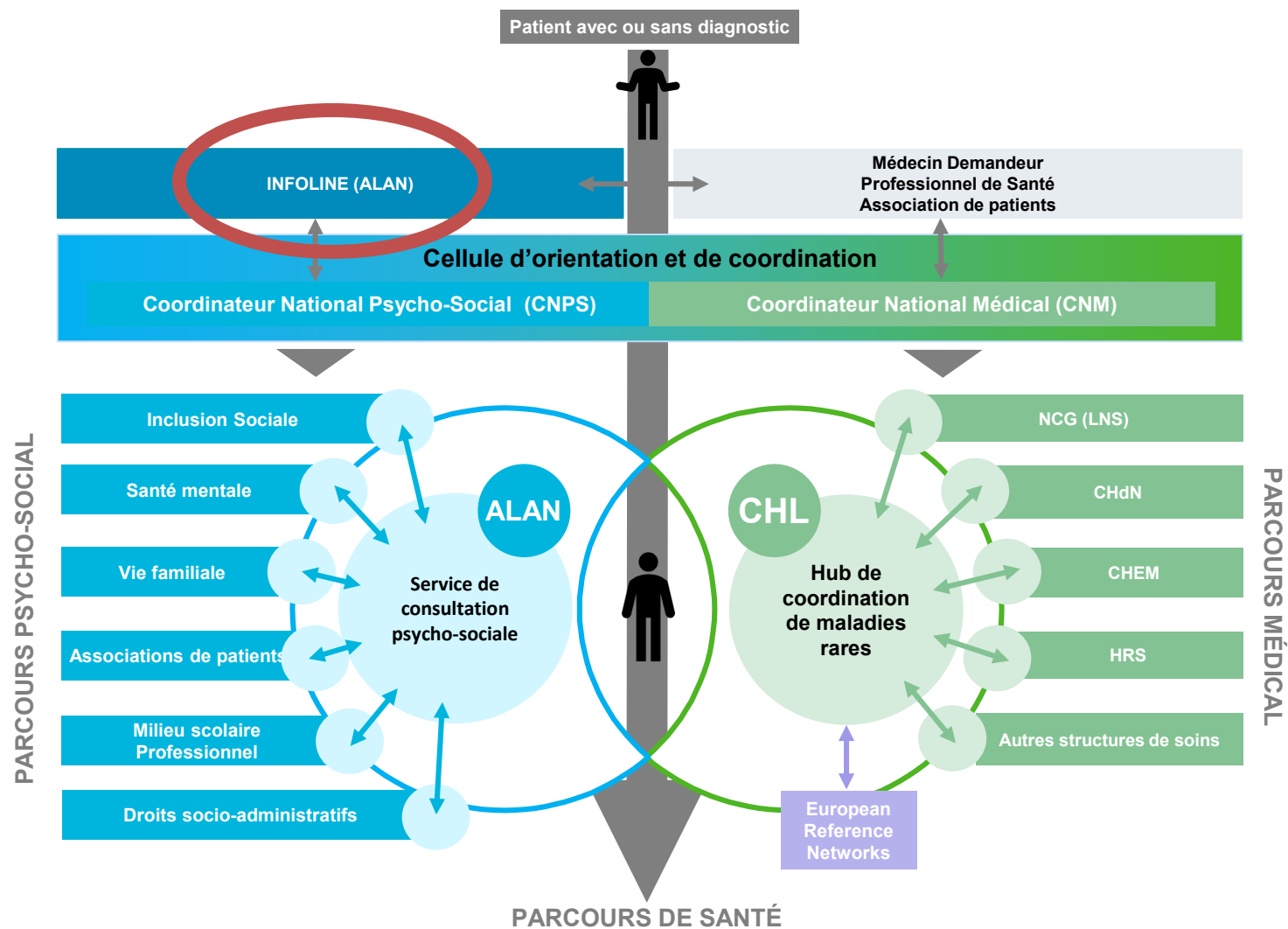
Retour sur la 1^{ère} année de l'Infoline Maladies Rares Luxembourg

*Mme Gwennaëlle Crohin (ALAN) – Responsable du Service de
Consultation psycho-social ALAN*











Les missions de l'INFOLINE

- Faciliter l'accès aux **informations**
 - Informer et conseiller sur les **ressources disponibles** et/ou sur les **démarches à suivre**
 - Améliorer l'**orientation** vers des services compétents
 - Offrir un lieu **d'écoute spécialisé** et dédié
- PAS un service d'accompagnement !





Le fonctionnement

- par mail infolinemr@alan.lu ou via le site www.alan.lu
- tous les jours de 09h00-12h00 et de 13h00-17h00





Contactez-nous

Formulaire de contact

Si vous avez besoin de soutien ou si vous avez des questions concernant une maladie rare, nos activités récréatives, un don, l'adhésion à ALAN, etc., n'hésitez pas à nous contacter par téléphone, par e-mail ou simplement en remplissant le formulaire de contact ci-dessous.

Nom *

Téléphone *

Email *

Objet *

Informations, conseils et assistance concernant une maladie rare



Message *

Envoyer

Nos coordonnées



Je souhaite des informations, des conseils ou du soutien concernant une/ma maladie rare.



Numéro de téléphone

(+352) 2021-2022



Adresse e-mail

info@alan.lu



J'ai une question concernant les activités, l'adhésion à ALAN, les dons, etc.



Numéro de téléphone

(+352) 266 112 - 1



Adresse e-mail

info@alan.lu

Horaires d'ouvertures

Lundi – Vendredi

9:00 – 12:00 & 13:00 – 17:00

Consultations sur rendez-vous uniquement. Nos bureaux sont facilement accessibles.

Nos bureaux



Kockelscheuer

Parc Luxite
13, rue de l'Innovation
L-1896 Kockelscheuer



Erpeldange-sur-Sûre

128, Porte des Ardenes
L-9145 Erpeldange



Mode d'entrée

63% par mail
37% par téléphone

Ages

27% Enfants <12ans
6% Enfants de 12-18ans
67% Adultes

259 demandeurs
en 2020

Nationalités

57% Luxembourgeois
14% Portugais
10% Français
20% Autres

Envoyeurs

52% Professionnels
29% Médias
19% Connaissances





Nature des demandes

- Informations sur maladie, traitements et recherche
- Recherche de professionnels spécialisés
- Conseils sur le parcours scolaire ou professionnel
- Démarches administratives
- Conseils sur le parcours de santé
- Problèmes de remboursements : médicaments, dispositifs médicaux, matériel technique
- Demande de soutien psychologique





Merci pour votre attention!

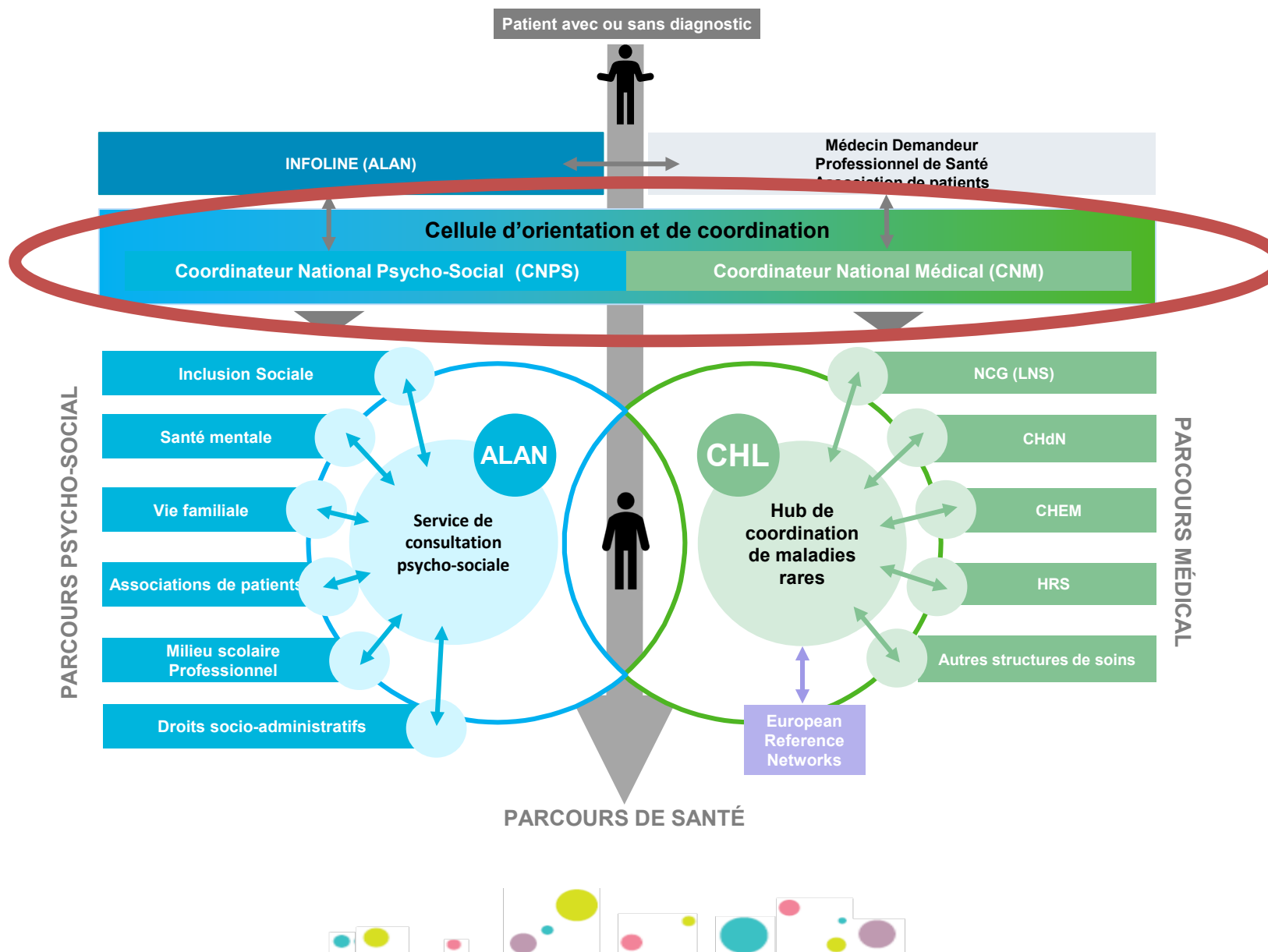




Optimiser le parcours de santé grâce à la Cellule d'Orientation et de Coordination Nationale,

Mme Gwennaëlle Crohin (ALAN) et Dr Fernand Pauly (CHL)





Les missions du coordinateur psycho-social (CNPS)

- Analyser les aspects psycho-sociaux des demandes arrivant à la Maison Maladies Rares via la Cellule d'Orientation ;
- Assurer le flux d'informations entre l'Infoline et la Cellule d'Orientation ;
- Coordonner la prise en charge psycho-sociale, en concertation avec le CNM;
- Gérer la concertation interprofessionnelle et l'orientation vers les spécialistes psycho-sociaux ;
- Participer aux Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP);
- Collaborer activement avec le Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL) dans le cadre de leur mission de Hub ERN Nationalcollaboration .





Méthodologie de travail

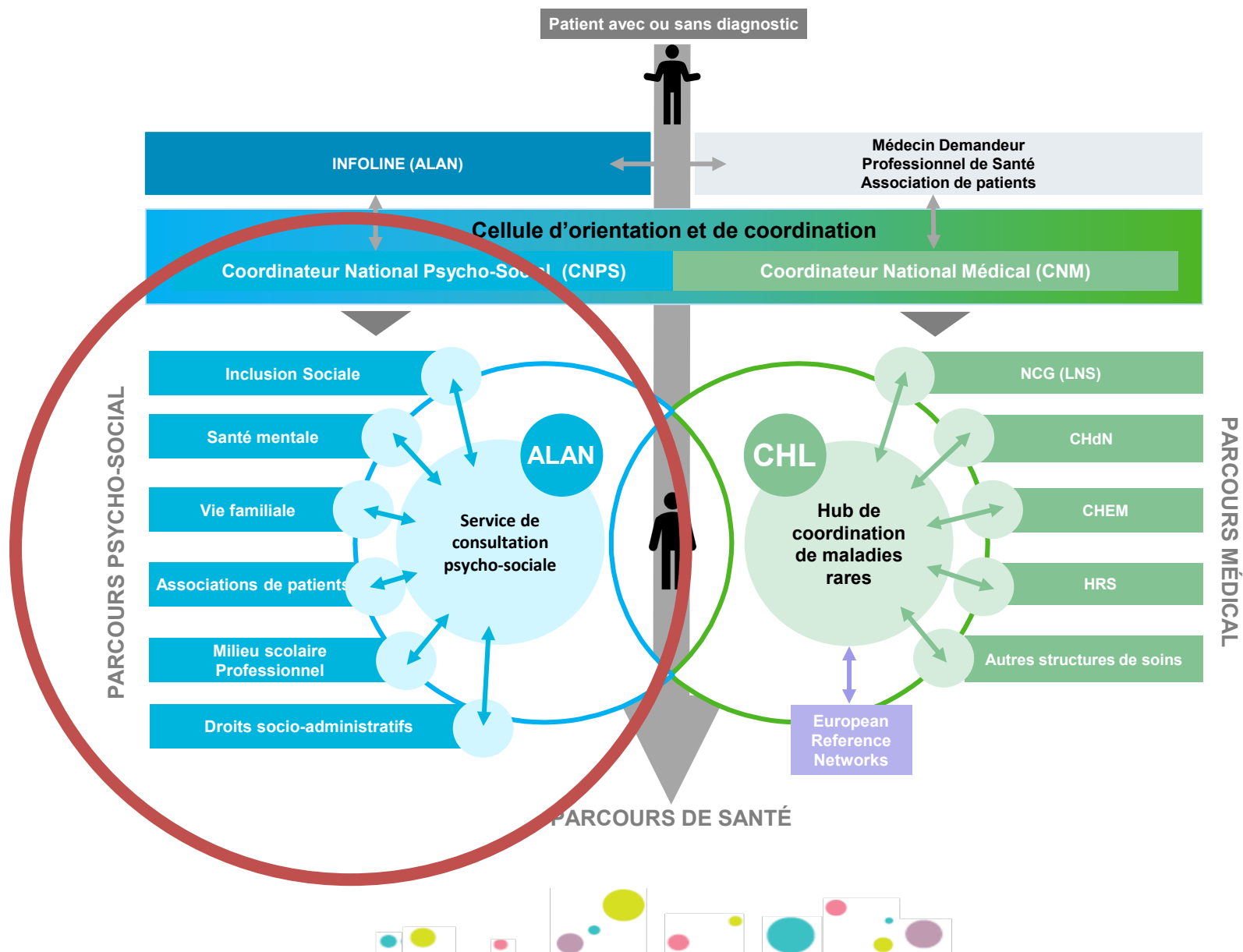
- Réunions hebdomadaires
- Présentations des dossiers :
 - provenant de l'Infoline Maladies Rares Luxembourg
 - patients suivis par le Service Psycho-social ALAN
 - patients venants du Hub
- Chaque cas est discuté avec démarches psycho-sociales et médicales à proposer aux patients

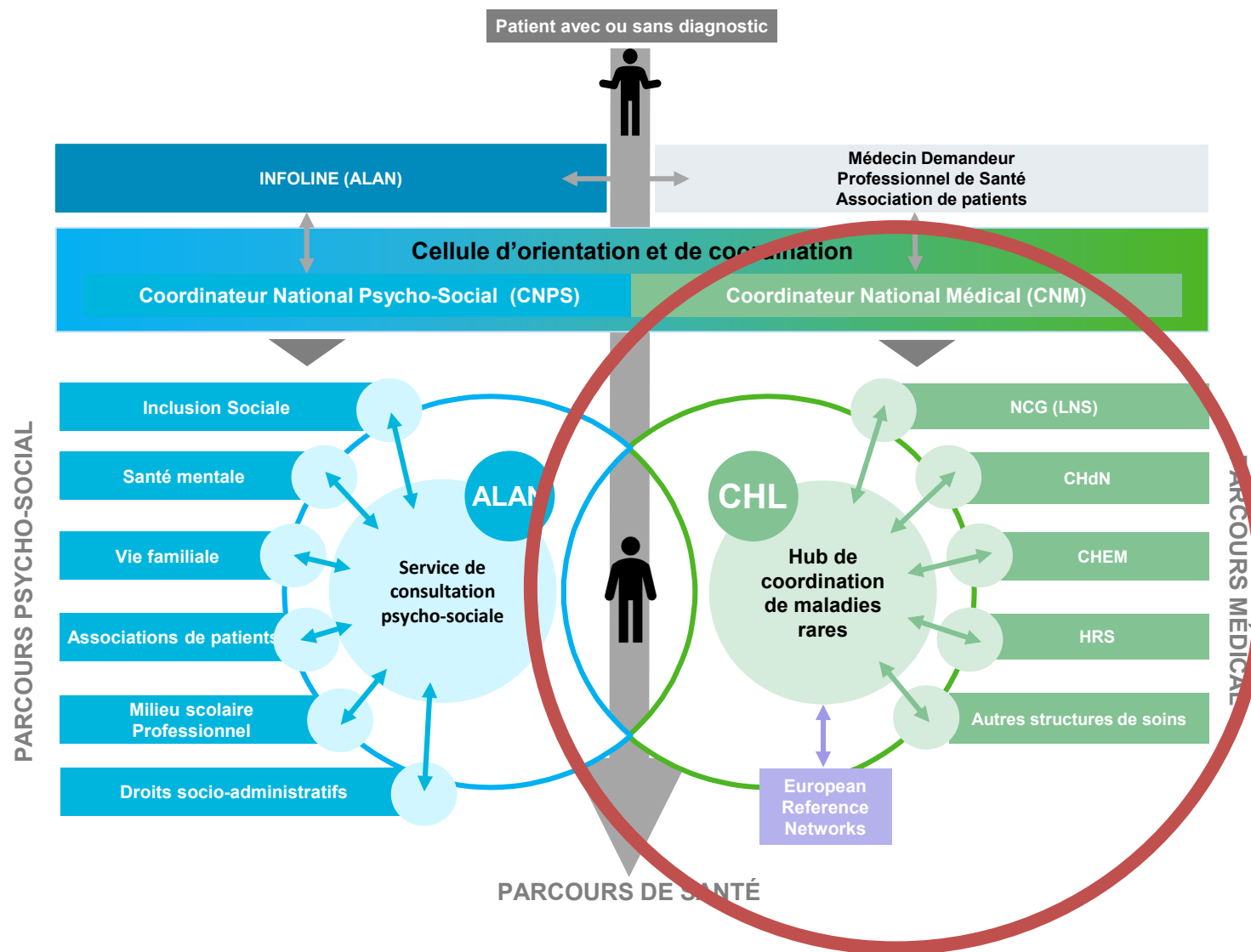


Éléments chiffrés

- 21 réunions hebdomadaires;
- 31 patients en follow-up actif et ont été pris en charge par le CNPS et par le Service de suivi psycho-social d'ALAN;
- 26 de ces patients ont été amenés par le CNPS, soit 84 % ;







Pour un binôme fonctionnel

- Coordination médicale et psycho-sociale
- La naissance des maladies rares
- Et si j'avais une maladie rare?
- Comme je suis unique ma maladie est rare
- Dans notre famille on est comme ça
- Ce n'est pas génétique car dans notre famille on n'a pas ça



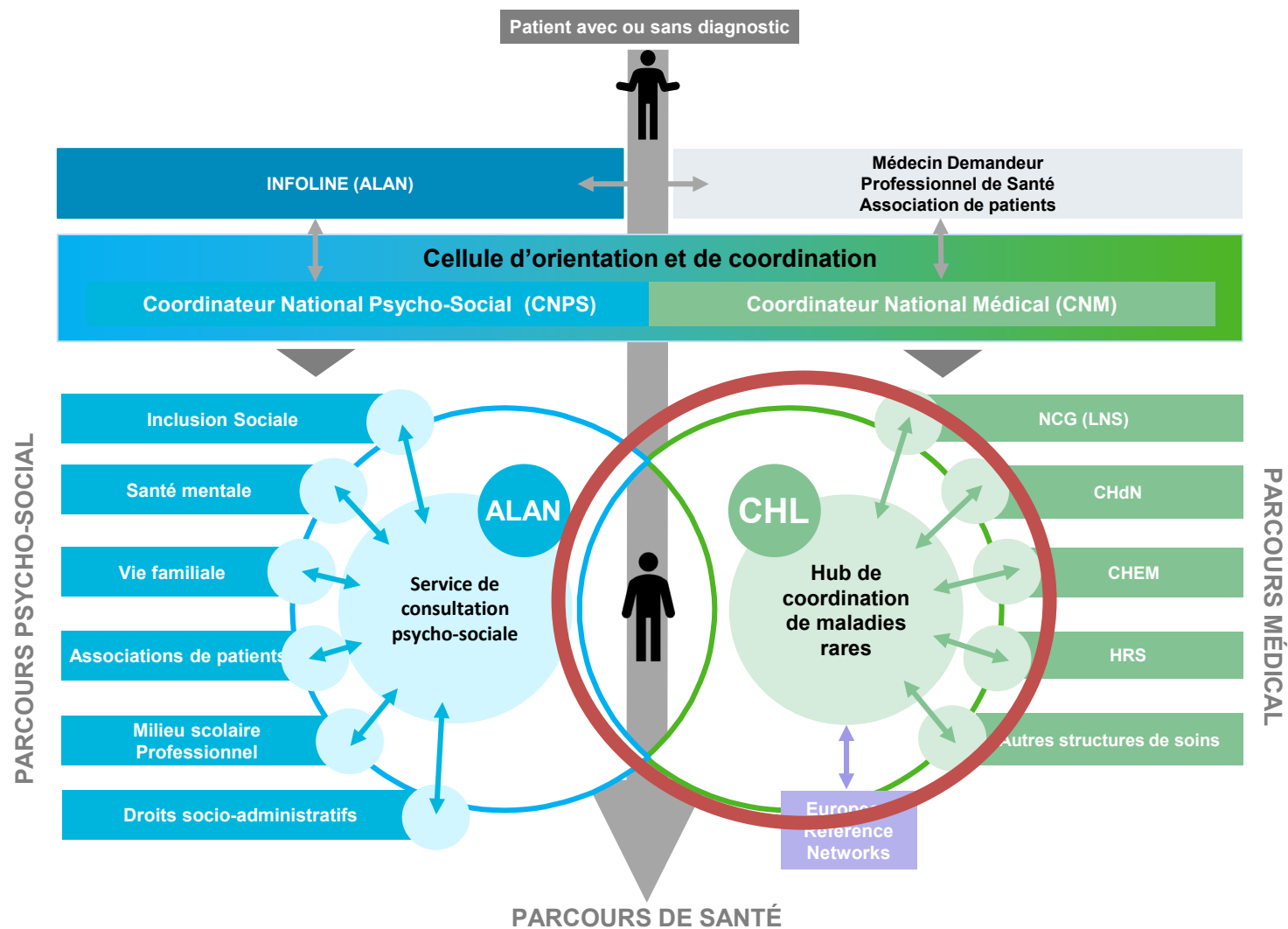
Pour un binôme fonctionnel

- La maladie rare comme nouvelle identité sociale
- Ne me réduisez pas à ma maladie ..
- Tous vos ennuis ne sont pas dus à votre maladie: pour une vision globale
- Pour penser à une maladie rare il faut bien connaître les maladies courantes: contre une hyperspécialisation en MR



Les missions du coordinateur médical (CNM)

- Rôle de référent national des ERNs en maladies rares ;
- Analyser des aspects médicaux des demandes arrivant à la Maison Maladies Rares via la Cellule d'Orientation ;
- Concertation, coordination interprofessionnelle et orientation vers les spécialistes médicaux et autres professions de santé ;
- Transfert des demandes, le cas échéant, vers les Coordinateurs ERN (CERN) concernés du Hub National Maladies Rares ;
- Soutien des demandes des CERN et facilitation de la collaboration interne au Hub ;
- Participation aux Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP).





Hub de Coordination Nationale Maladies Rares



EUROPEAN REFERENCE NETWORKS
FOR RARE, LOW-PREVALENCE AND COMPLEX DISEASES

Share. Care. Cure.



European
Reference
Networks



European
Commission | Health

ÉTAT DES LIEUX



Les ERN en Europe



300
HOPITAUX



900
UNITÉS de SOINS



DES MILLIERS DE
PATIENTS AIDÉS
JUSQU'EN 2020

EUROPEAN REFERENCE NETWORKS
FOR RARE, LOW-PREVALENCE AND COMPLEX DISEASES

Share. Care. Cure.



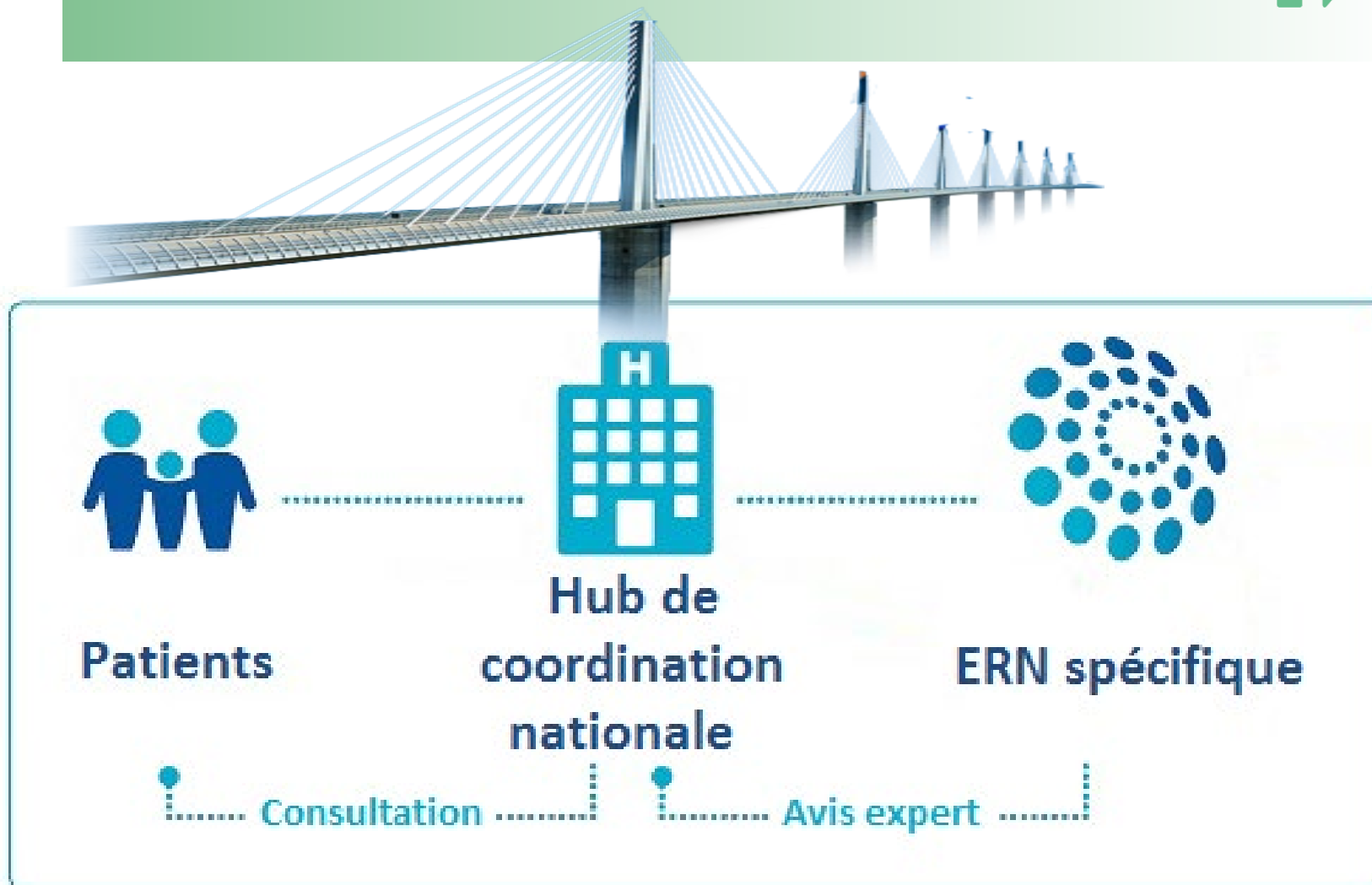
European
Reference
Networks



European
Commission | Health



Rôle du Hub de Coordination Nationale



Le patient bénéficie d'une expertise internationale sans devoir se déplacer



Rôle du Hub de Coordination Nationale



Plus une maladie est rare : moins importe l'expérience individuelle:

Pour une maladie qui touche 1/300000 bébés: 1 tous les 60 ans à Luxembourg...1 tous les 20 ans à Heidelberg...1 tous les 10 ans à Lyon

Plus une maladie est rare...plus importe le partage de connaissances au niveau international:l'expérience de la communauté scientifique prime

Le patient bénéficie d'une expertise internationale sans devoir se déplacer



Les outils d'échanges ERN





- ◆ **Plateforme type "cloud" hautement sécurisée mise en place par la Commission Européenne pour des interactions entre les membres d'une ERN.**
 - Permet de solliciter des avis hautement spécialisés à travers la création de panels pour partager des informations et après signature d'un [consentement](#) par le patient

- ◆ **Sécurité et protection des données :**
 - Double facteur d'identification après création d'un EU login.
 - Accès au système après validation par le coordinateur européen.
 - Données patients anonymisées.



Collaborations

◆ Collaboration CHL - ALAN

- ◆ Réunion hebdomadaire entre le coordinateur médical national du Hub et la cellule de coordination psycho-sociale d'ALAN.
- ◆ Discussion des cas entrés via ALAN ou l'infoline et orientation le cas échéant vers l'ERN dédié.
- ◆ Projets d'élaboration de guidelines

◆ Convention CHL-LNS

- ◆ Mise en place d'une RCP en Génétique humaine
 - Démarrage le 09 février 2021, fréquence mensuelle (*2^e mardi de chaque mois*)
 - Ouverture pour les généticiens du LNS d'un accès aux dossiers informatisés CHL des patients discutés en RCP



Les chiffres 2020

Items	Total 2020
Nombre de patients atteints de maladies rares répertoriés en follow-up actif	39
Nombre de nouveaux patients atteints de maladies rares	19
Nombre de patients orientés vers les ERN via la coordination Hub	33



Merci pour votre attention!





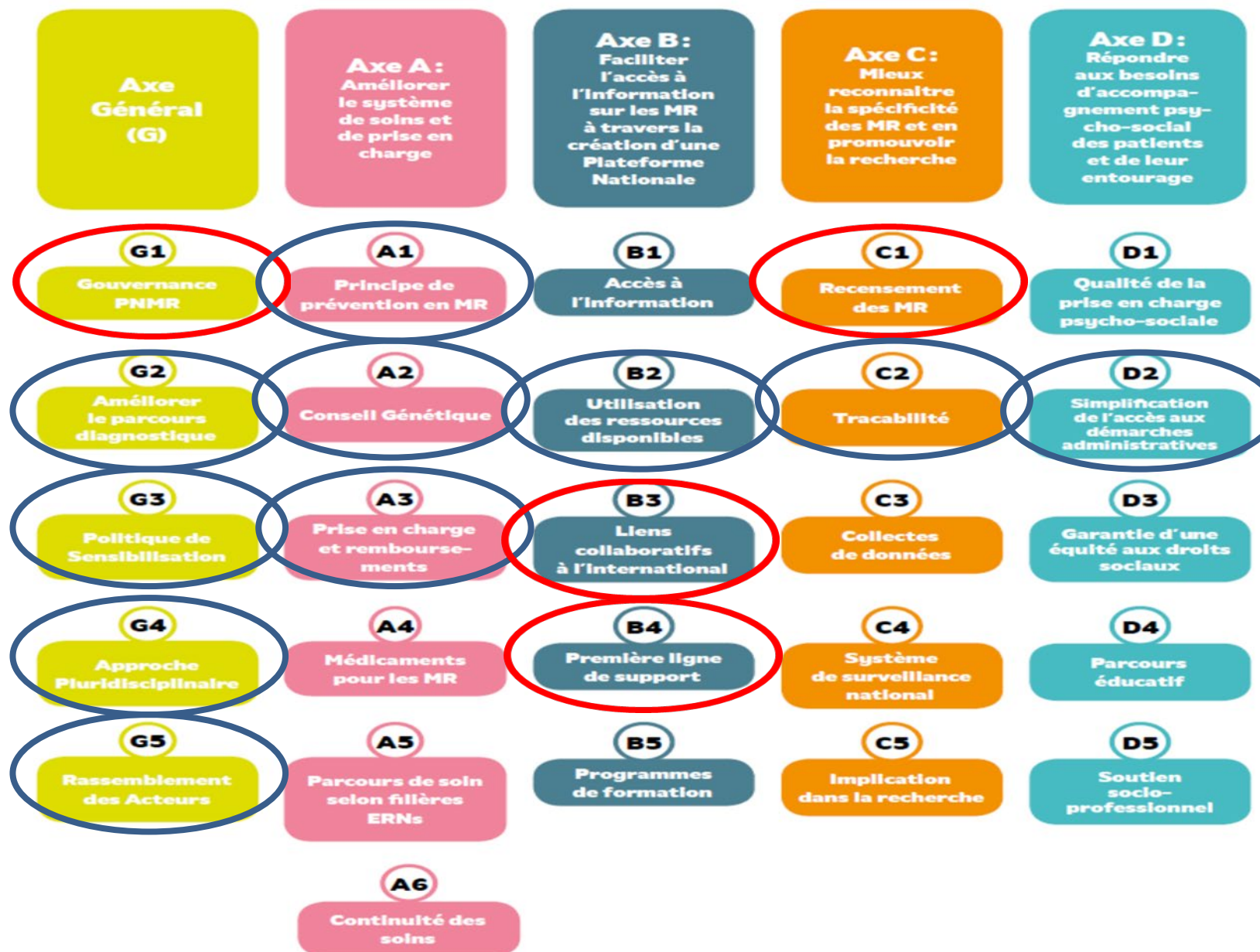
Etat d'avancement du PNMR

*Mme Johara Haddadji (Coordinatrice du PNMR) et Mme
Francesca Poloni
(Chef de Service
Service de coordination des plans nationaux),*





Coup d'œil sur les dossiers réalisés vs en cours



Les avancées du PNMR

Les dossiers qui ont continué à avancer en 2020 malgré la pandémie:

- Développement de l'activité de l'Infoline Maladies Rares Luxembourg (B4)
- L'analyse des dépistages réalisés au Luxembourg (A1)
- L'élaboration du "Guide Pratique" (D2)
- Les recommandations pour la prise en charge et le remboursement (A3)
- Développement du "Hub" National pour les réseaux européens de référence (B3)
- L'amélioration du parcours du patient: le concept de Maison Maladies Rares (G2)

Les groupes de travail/dossiers en cours

- G1 Evaluation à mi-parcours du PNMR: expert international...
- G2 Maison MR: finalisation d'un premier concept de Maison MR par le CNMR.
- G4 Approche Pluridisciplinaire: collaboration potentielle avec l'Institut National du Cancer sur les RCPs nationales.
- A1 Prévention: proposition du GT sur le dépistage des cardiopathies congénitales graves – en cours de finalisation.
- A2 Conseil Génétique: en cours de réflexions.
- A3 Prise en charge: proposition de recommandations – en cours de finalisation.
- B2 Ressources: Mapping des ressources disponibles au Luxembourg réalisé. Des recommandations sont en cours d'élaboration.
- C2 Codification: Démarrage des réflexions.

Les perspectives de travail dans le futur proche

- Les réunions avec les Groupes de Travail sont relancées
- L'objectif étant de rédiger puis valider les concepts bien avancés lors des prochains CNMR
- Volonté de continuer à avoir un bon rythme et une bonne dynamique de travail avec les Groupes de Travail



Merci pour votre attention!





Conclusion

*Mme Francesca Poloni,
(Chef de Service
Service de coordination des plans nationaux)*



Conclusions

2 ans et 10 mois de vie du PNMR

- 54% des objectifs entamés (en cours + réalisés)
- 14% des objectifs réalisés

Des collaborateurs exceptionnels et engagés

- ALAN, Waertvoldt Lieven, Den-i, ALLM, ALAEC, Patiente Vertreidung, EUPATI...
- CHL, LNS, AD, CEM, ADEM, INC, SNOHP, MIFA...

Des liens essentiels à l'international

- Orphanet, EURORDIS

Fin 2020/début 2021: 1^{ère} évaluation à mi-parcours du PNMR (en cours)





2

DAYS TO GO!

RARE DISEASE DAY 2021

28 FEBRUARY





Conclusions

**Merci à tous ceux qui se sont engagés avec nous sur le
PNMR!**

**La présentation de ce jour sera accessible sur le site:
www.maladiesrares.lu et sur le site www.sante.lu**





Merci à tous pour votre attention!



RAREDISEASEDAY.ORG



PLAN NATIONAL
**MALADIES
RARES**
LUXEMBOURG

