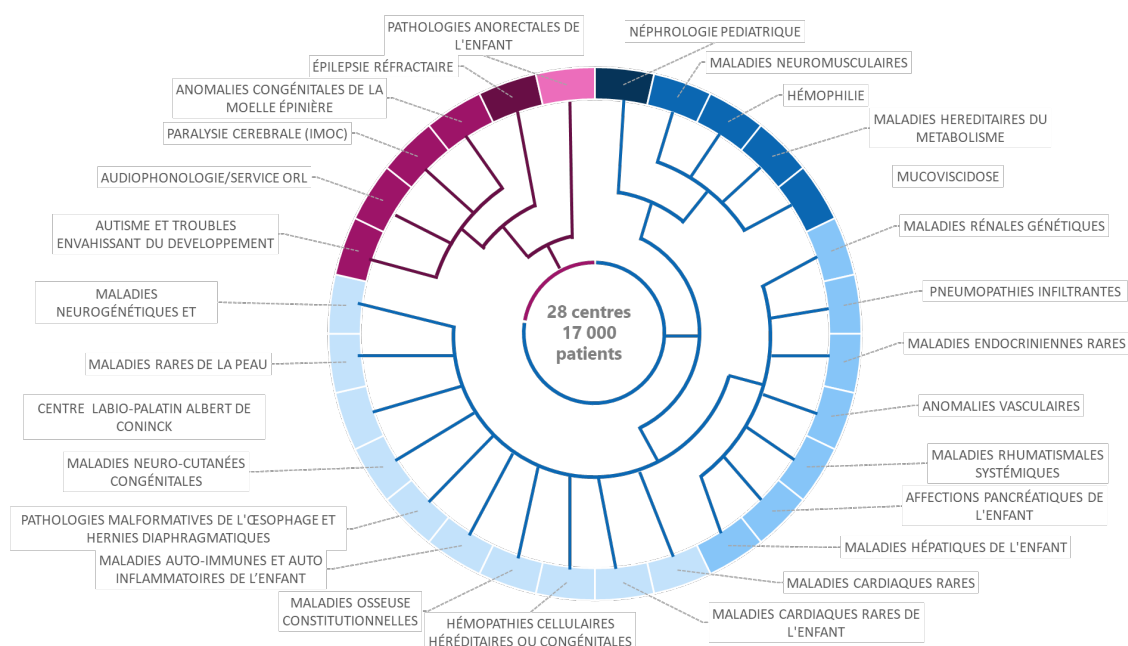


FIGURE



ERN EuroBloodNet
Endo-ERN
ERKNet
ERN EURO-NMD
ERN RARE-LIVER
ERN ReCONNET
ERN TRANSPLANT-CHILD
MetabERN
VASCERN
ERNICA
ERN EpiCARE
ERN ITHACA
ERN LUNG
ERN PAEDCAN
ERN EURACAN



CONTACTS

<http://www.institutdesmaladiesrares.be/>

L'Institut a pour souhait d'aider au mieux les patients atteints de maladies rares et d'optimiser leur prise en charge.

Téléphone : 02 764 78 00.

Permanence téléphonique :

Mardi de 9h à 12h & Jeudi de 13h à 16h.

maladies.rares@saintluc.uclouvain.be

RÉFÉRENCES

1. Reagan, Ronald W. (January 4, 1983). "Statement on Signing the Orphan Drug Act - January 4, 1983". Internet Archive. Washington, D.C.: National Archives and Records Service. pp. 9–10.
2. Règlement (CE) no 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins (JO L 18 du 22.1.2000, p. 1-5)
3. https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/plan_belge_maladies_rares.pdf

Le dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale et les nouvelles thérapies associées

Joseph P. Dewulf

Laboratoire des Maladies Métaboliques Héritaires (Biochimie Génétique) et Centre de Dépistage Néonatal, Service de Biochimie Médicale, Cliniques universitaires Saint-Luc, UCLouvain, joseph.dewulf@saintluc.uclouvain.be

L'AMYOTROPHIE SPINALE

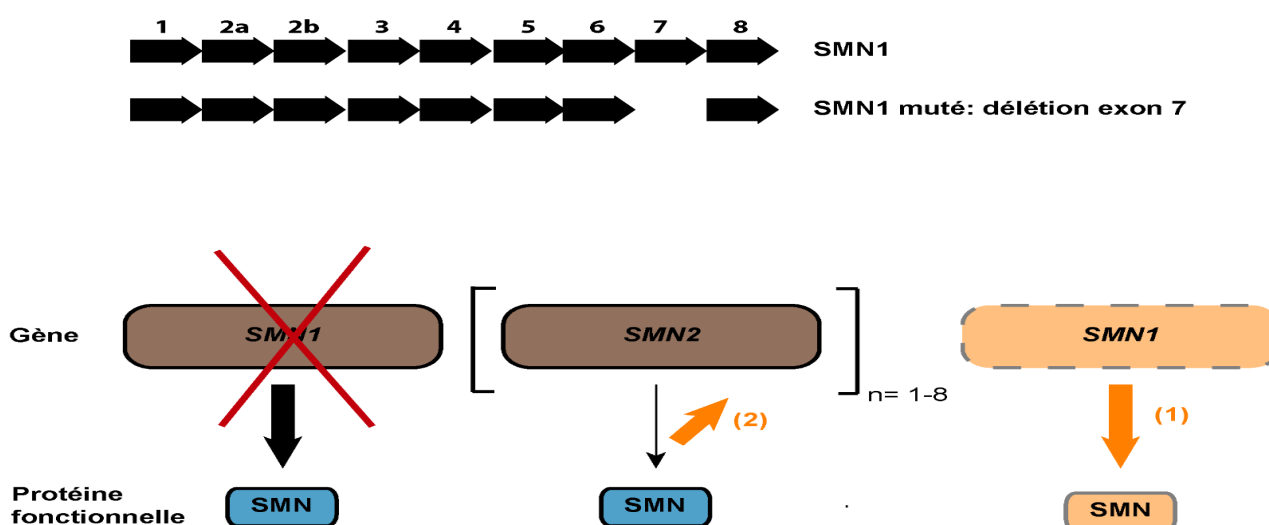
L'amyotrophie spinale est une maladie neuromusculaire rare d'origine génétique autosomique récessive, entraînant une dégénérescence des motoneurons de la moelle épinière et par conséquent une paralysie

musculaire progressive et irréversible. En l'absence de ventilation mécanique, le décès était inexorable avant l'âge de deux ans dans la forme classique de la maladie (maladie de Werdnig-Hoffmann ou amyotrophie spinale de type 1). D'un point de vue génétique, la grande

majorité des patients atteints (95%) est homozygote pour une délétion de l'exon 7 du gène *SMN1* entraînant un défaut de protéine SMN fonctionnelle (Figure 1). La protéine SMN joue un rôle physiologique important dans l'épissage des ARN pré-messagers, nécessaire à la survie des motoneurons de la corne antérieure de la moelle épinière. L'incidence à la naissance de cette maladie varie entre 1/7000 et 1/28 000 en Occident selon les séries rapportées. Il existe un gène paralogue

de *SMN1*, appelé *SMN2*, codant également pour la protéine SMN. Cependant, seulement 10 % des protéines SMN issues de *SMN2* sont fonctionnelles en raison d'un épissage alternatif de son exon 7, lié à la présence d'un polymorphisme particulier. Le nombre de copies du gène *SMN2* varie entre 1 et 8 copies chez les individus et en cas d'amyotrophie spinale, la sévérité de la maladie sera inversement proportionnelle à ce nombre de copies.

FIGURE 1. L'amyotrophie spinale et les nouvelles thérapies moléculaires



Amyotrophie spinale par atteinte du gène *SMN1*

Nouvelles thérapies moléculaires

(1) Thérapie génique

(2) Inhibiteurs de l'épissage alternatif *SMN2*

RÉVOLUTIONS THÉRAPEUTIQUES

Récemment, trois thérapies moléculaires de nouvelle génération, acceptées par la FDA et l'EMA en tant que médicaments orphelins entre 2016 et 2021, ont montré des résultats exceptionnels sur le développement moteur des patients atteints d'amyotrophie spinale, en particulier si le traitement est commencé au stade pré-symptomatique. Une de ces thérapies repose sur une approche de thérapie génique par injection intraveineuse d'une dose d'adénovirus atténué modifié contenant le gène fonctionnel *SMN1* (Figure 1). Les deux autres thérapies approuvées à l'heure actuelle

reposent sur l'utilisation de molécules thérapeutiques visant à réduire l'épissage alternatif de *SMN2* afin d'élever la proportion de protéine SMN fonctionnelle issue de ce gène paralogue de *SMN1* (Figure 1). Ces résultats thérapeutiques ont justifié l'intérêt pour un dépistage néonatal systématique ciblé. Après avoir fait l'objet d'une étude pilote, ce dernier a été ajouté au programme officiel du dépistage néonatal de la Fédération Wallonie-Bruxelles en mars 2021. Le test repose sur une amplification qPCR ciblant le gène *SMN1* afin de détecter une homozygotie de la délétion exon 7 à partir d'ADN génomique extrait d'un spot de sang séché.



LE DÉPISTAGE NÉONATAL SUR SANG SÉCHÉ EN BREF

Tous les ans, quelques dizaines d'enfants atteints de maladies rares sont détectés parmi les 120 000 nouveau-nés en Belgique grâce aux programmes de dépistage néonatal financés par les régions. Les cinq centres de dépistage agréés en Belgique réalisent des tests de laboratoire ciblés au départ de sang séché récolté à la naissance (entre 2 et 4 jours de vie) sur papier buvard (les « cartes de Guthrie »). Toutes les maladies recherchées sont des maladies pour lesquelles un traitement ou une prise en charge adaptée et précoce entrainera une amélioration significative du pronostic. Face à l'évolution des connaissances, des thérapies disponibles, et des tests de dépistage, la liste des maladies candidates au dépistage néonatal s'allonge régulièrement. En 2022, le programme officiel permet de dépister 19 maladies rares (Table 1, maladies classées par ordre d'incidence estimée de haut en bas, actualisé en mars 2021, la plus fréquente étant l'hypothyroïdie congénitale avec une incidence de 1/2500 nouveau-nés). A l'exception de la majorité des cas d'hypothyroïdie congénitale, toutes les maladies dépistées sont d'origine génétique de transmission autosomique récessive.

TABLE 1. Le programme de dépistage néonatal en Fédération Wallonie-Bruxelles en 2022

Hypothyroïdie congénitale
Mucoviscidose
Phénylcétonurie
Hyperplasie congénitale des surrénales
Amyotrophie spinale
Déficit en MCAD
Tyrosinémie de type I
Galactosémie classique
Acidurie méthylmalonique
Acidurie isovalérique
Acidurie propionique
Déficit en VLCAD
Déficit multiple en acylCoA déshydrogénase
Déficit en biotinidase
Déficit en LCHAD
Acidurie glutarique de type I
Homocystinurie classique
Leucinose
Déficit en transporteur de carnitine

Dr Warehouse – Accélérer la recherche translationnelle pour les maladies rares

Nicolas Garcelon
Institut Imagine, Dr Warehouse

En amont des registres sur les maladies rares, nous pensons qu'il faut accélérer la réutilisation des données hospitalières, saisies au cours du soin, pour permettre aux chercheurs et aux médecins de rapidement fouiller la mémoire collective de l'hôpital. A cette fin, nous avons conçu Dr Warehouse, un entrepôt de données hospitalier, intégrant les données structurées (biologie) et non structurées (comptes rendus). Adossé à ces données, nous avons développé un moteur de recherche multimodal, permettant de retrouver des patients à partir des données contenues dans le texte libre et/ou les données structurées (Garcelon, 2018). Il permet d'accélérer l'inclusion des patients dans des études, mais aussi de réaliser des tests de faisabilité, des tests d'hypothèse d'association de signes, ou seulement de retrouver des patients utiles pour prendre en charge un nouveau patient au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Afin de faciliter l'extraction et l'analyse des données des patients, nous avons développé un algorithme d'extraction automatique des phénotypes à partir des comptes rendus (Garcelon, 2018, Vincent 2022). A partir de cette restructuration des données issues du texte libre, nous avons créé un algorithme de similarité qui calcule une distance phénotypique entre les patients (Garcelon, 2017 ; Chen 2022). Nous l'avons utilisé pour retrouver des patients en errance diagnostique de maladies rares, par exemple sur le gène KCNA2 (Hully, 2021).

Plus de 54 publications à Necker ont utilisé Dr Warehouse pour réaliser leur recherche.

Dr Warehouse est open source (Garcelon, JBI, 2018), et est installé dans plusieurs hôpitaux en France. Notre nouvel objectif est d'utiliser ces algorithmes de transformation du dossier patient et de détection de patients en errance dans des hôpitaux généralistes pour lesquels le risque d'errance est plus important.