

# Filnemus

La Filière de Santé Maladies Rares Neuromusculaires



La date approche, n'oubliez pas de vous inscrire pour la journée de la Filière FILNEMUS le 6 Novembre 2015 à Paris !

## Le bureau de FILNEMUS

**ANIMATEUR: Pr Jean Pouget**

**Infolettre n°2  
Octobre 2015**

### CONTACT

Annamaria Molon, Chef de Projet  
annamaria.molon@ap-hm.fr  
Tél: 04 91 38 73 68

Jean **POUGET** est Neurologue. Elève du Professeur Georges Serratrice auquel il a succédé comme Chef de Service au CHU de La Timone à Marseille, il a consacré sa carrière médicale à la prise en charge des patients atteints de maladie neuromusculaire et de sclérose latérale amyotrophique. Il a formé de nombreux médecins dans ce domaine de la pathologie et a fondé l'école d'électroneuromyographie de Marseille. Outre différentes fonctions transversales hospitalo-universitaires, tant locales que nationales, il a été un acteur passionné des Plans Nationaux Maladies Rares 1 et 2 au sein des différents Comités et Commissions de ces plans successifs. Le Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires et de la SLA qu'il coordonne a été créé en 2004. Il a ensuite été responsable de la Coordination des Centres de Référence Neuromusculaires (CORNEMUS) et, depuis 2013, de la Filière Maladies Rares FILNEMUS.



**CHEF DE PROJET: Annamaria Molon, PhD**



Après une thèse de biologie en génétique neuromusculaire à la Faculté de Médecine de Padoue (Italie) et un post doc dans le laboratoire de génétique médicale au CNMC à Washington DC auprès du Pr Eric Hoffman, Annamaria Molon a rejoint l'Institut des Neurosciences, UPMC, à Paris comme chercheur dans l'équipe de recherche impliquée dans le développement et plasticité des réseaux neuronaux. En 2012, elle intègre le Centre d'Investigation Clinique de l'hôpital de la Timone à Marseille où elle complète sa formation avec un DIU en recherche clinique (DIU-FARC) et se consacre à la gestion des essais cliniques institutionnels au niveau national et européen. Elle a rejoint la Filière de Santé Maladies Rares Neuromusculaires en Mars 2015 comme chef de projet de la Filière FILNEMUS, localisée à l'hôpital de la Timone, Marseille.

**CHARGÉE DE MISSION: Dr Emmanuelle Salort-Campana**

Emmanuelle Salort-Campana est neurologue, spécialisée dans les maladies neuromusculaires. Après avoir été neurologue référent au centre SLA de Bordeaux, elle rejoint le centre de référence des maladies neuromusculaires et de la SLA de Marseille en 2007. Au sein du centre, elle a une activité plus particulièrement dédiée aux maladies musculaires et coordonne la consultation pluridisciplinaire dédiée aux myopathies. Elle occupe le poste de secrétaire de la société française de myologie. Depuis Novembre 2014, elle est l'un des deux chargés de mission de la filière FILNEMUS.



**CHARGE DE MISSION: Dr J Andoni Urtizbera**



Praticien Hospitalier à 80 % à l'Hôpital Marin de Hendaye, J. Andoni **URTIZBEREA** coordonne les activités du site le plus méridional du Centre de Référence Neuromusculaire GNMH (Garches-Necker-Mondor-Hendaye). Sa double formation (études médicales, IEP Paris) l'a naturellement amené à emprunter par le passé des chemins de traverse entre le monde hospitalo-universitaire (direction d'un service de rééducation pédiatrique du CHU Raymond Poincaré de Garches, direction scientifique de l'European Neuromuscular Center) et le monde associatif (direction des affaires médicales de l'AFM, délégation générale de l'Institut de Myologie de Paris). Passionné par les relations internationales et par l'enseignement, il est à la fois un observateur attentif et un acteur du développement de la myologie à travers le monde, notamment dans les pays émergents (Amérique Latine, Moyen-Orient, Russie). Depuis le 1er septembre 2015, et dans le cadre d'une convention de temps partagé entre l'APHP et l'APHM, il a été mis au service de FILNEMUS pour moitié de son temps.

## Le Plan d'Action: FILNEMUS est dans les starting blocks



Les Filières de Santé Maladies Rares bénéficient d'un financement annuel et, pour 2015, la DGOS a souhaité que ce financement soit organisé en deux parties : une partie fixe correspondant aux frais de fonctionnement classique d'une filière, une partie variable correspondant à un plan d'actions élaboré par la Filière et soumis à évaluation par un Comité d'experts indépendants. Je pensais, dans cette deuxième Infolettre de FILNEMUS, vous faire part des résultats de l'évaluation de notre plan d'action mais nous n'en aurons communication que le 4 novembre, soit deux jours avant notre 2<sup>e</sup> Journée Annuelle du 6 novembre et c'est à cette occasion que je vous communiquerai ces résultats. Je n'ai pas souhaité diffuser ce plan d'action avant réception de son évaluation par le Comité d'experts mais je vous ai communiqué cependant les actions qui ont été priorisées (cf Infolettre 1 de FILNEMUS). Ce plan d'actions a été l'objet d'un important travail réalisé par les 8 Commissions mises en place et je remercie beaucoup tous ceux qui ont investi toute leur énergie dans l'élaboration de ces projets d'action si utiles pour FILNEMUS. La rédaction de ce plan d'actions a permis de réaliser un de nos objectifs initial, établir un état des lieux, sorte de livre blanc de FILNEMUS, socle des actions à mener pour le futur. C'est donc un travail précieux qui a été effectué et quoiqu'il en soit des résultats de cette évaluation, c'est un formidable élan qui a été

donné à notre Filière grâce à cet état des lieux.

Les Centres de Référence des mitochondriopathies rejoignent FILNEMUS et vous trouverez ci-joint la présentation de ces deux Centres qui vont ainsi enrichir notre Filière, et l'on sait que bon nombre des mitochondriopathies ont une expression neuromusculaire. Cela ne remettra pas en cause la structuration de FILNEMUS et de ses 8 Commissions de travail qui accueilleront chacune d'entre elles les personnes impliquées dans la prise en charge des pathologies mitochondriales.

Une excellente nouvelle. Après la rédaction du cahier des charges et d'un appel d'offre de marché public lancé par l'APHM, un prestataire a été choisi pour nous accompagner dans la réalisation de notre site internet, la société « Wag interactive ». La réalisation de ce site est un objectif important et je souhaiterais que vous puissiez participer à l'élaboration de son contenu et y trouver par ailleurs des informations qui vous seront utiles. C'est un chantier en cours et les premiers éléments de la structuration de ce site vous seront communiqués dans notre prochaine Infolettre.

Je remercie tout particulièrement notre Chef de projet, Annamaria Molon, et les Chargés de mission, Emmanuelle Campana et Andoni Urtizbera, qui m'aident au quotidien à l'animation de FILNEMUS.

Pr J Pouget

### DATES A RETENIR

**02-03 Nov. 2015:** First European congress on Hereditary ATTR Amyloidosis, Paris

**06 Nov. 2015:** Journée annuelle de la Filière FILNEMUS, Paris

**23-25 Nov. 2015:** Journées de la Société Française de Myologie

**26-27 Nov. 2015:** Congrès RARE, Montpellier

**05 Déc. 2015:** Marche des Maladies Rares, Paris (organisé par Téléthon et Alliance Maladies Rares)

**29-30 jan. 2016:** Journées de la Société Francophone du Nerf Périphérique, Paris

**29 Fév. 2016:** Journée Internationale des Maladies Rares, Paris

## Les Centres de Références des maladies mitochondriales intègrent la Filière FILNEMUS



### Centre de Référence des Maladies Mitochondriales de l'Enfant et de l'Adulte Sud-Méditerranée (CALISSON)

Les maladies mitochondriales (MM) sont les plus fréquentes des maladies métaboliques (2.5/10000), touchent tous les organes et peuvent se manifester à tous les âges. La complexité et l'hétérogénéité des MM rendent leur diagnostic difficile, nécessitant une expertise à différents niveaux : clinique, anatomopathologique, biochimique et génétique. La prise en charge doit être réalisée par une équipe multidisciplinaire composée de spécialistes experts dans ces pathologies de l'enfant et de l'adulte.

Coordonné par le Pr. Véronique Paquis-Flucklinger, le Centre de Référence des Maladies Mitochondriales CALISSON (<http://www.mito-calisson.fr>) est composé de 2 sites experts. Il regroupe :

Au CHU de Nice, les services de génétique médicale (Pr. Véronique Paquis-Flucklinger), de médecine physique (Pr. Sabrina Sacconi) et de pédiatrie (Dr. Christian Richelme)

Au CHU Timone à Marseille, les services de neurologie (Pr Shahram Attarian), de neurologie pédiatrique (Pr. Brigitte Chabrol), le département de nutrition, de maladies métaboliques et d'endocrinologie (Pr. René Valéro) et le département de génétique médicale (Pr. Nicolas Levy)

Le site coordonnateur (Service de Génétique Médicale, CHU de Nice) a mis en place une plateforme pour le diagnostic biochimique et moléculaire des MM qui explore tous les patients du Centre de Référence, plus des patients dont les échantillons proviennent de plusieurs CHU français et de l'étranger. Les maladies mitochondriales ayant fréquemment une porte d'entrée musculaire ou métabolique, nous interagissons avec les Centres de Référence des Maladies Neuromusculaires (Pr. Jean Pouget) et de la SLA (Pr. Claude Desnuelle) et le Centre de Référence des Maladies Métaboliques (Pr. Brigitte Chabrol). CALISSON travaille également en étroite collaboration avec le second centre français dédié aux maladies mitochondriales, CARAMMEL, situé à l'hôpital Necker et avec l'AMMI, Association contre les Maladies Mitochondriales (<http://www.association-ammi.org>).

A Nice, l'équipe localisée dans le service de Génétique couvre les différents champs d'expertise indispensables au diagnostic, à la prise en charge et au suivi des patients, mais assure aussi les missions de recherche en lien avec l'équipe « Génétique des Maladies Mitochondriales » à l'IRCAN (CNRS UMR 7284/INSERM U1081/UNS) (<http://www.ircan.org>). Ses travaux ont permis notamment l'identification de plusieurs gènes et mécanismes responsables de ces pathologies.



### Centre de Référence pour les Maladies Mitochondriales de l'Enfant à l'Adulte (CARAMMEL)

Le Centre de Référence (CR) National - Maladies Mitochondriales de l'Enfant à l'Adulte (CARAMMEL) a été labellisé en 2005 dans le cadre du Plan National Maladies Rares.

Il est fondé sur des équipes multidisciplinaires à double composante clinique et biologique, historiquement largement impliquées dans le diagnostic et la prise en charge de ces pathologies.

Coordonné par le Professeur Munnich, il regroupe désormais 4 sites hospitaliers Franciliens et deux centres du Grand Ouest:

- Hôpitaux Universitaires Necker-Enfants Malades,
- Hôpitaux Universitaires Henri-Mondor, service de génétique (Pr B. Funalot)
- Hôpitaux Universitaires Paris-Sud (hôpital Bicêtre), services de neuropédiatrie (Docteur C. Sevin) et d'hépatologie pédiatrique (Professeur E. Jacquemin, Docteur E. Gonzales), laboratoire de Biochimie (Dr A. Slama),
- Hôpitaux Universitaires Lariboisière-Saint Louis, service de Médecine Interne B, Pr B. Guillausseau,
- CHU d'Angers, service de génétique, Pr D. Bonneau,
- CHU de Bordeaux, service de génétique, Pr D. Lacombe,

Ce regroupement diffère de celui proposé lors de la labellisation. En effet, faute de médecin référent (départ du Docteur Funalot en 2006), le site de Sainte-Anne n'a pas été intégré dans le CR. Par ailleurs, le Professeur Guillausseau a demandé et obtenu son rattachement à notre CR en 2008 (expertise internationalement reconnue dans le domaine des diabètes mitochondriaux). Enfin, le Docteur Sandrine Marlin, en charge de l'exploration génétique des surdités, initialement à l'hôpital Trousseau, et désormais à l'hôpital Necker depuis septembre 2013, participe activement à notre CR.

Les sites de Necker, Bordeaux et Angers sont associés à des formations de recherche INSERM impliquées de longue date dans l'étude des maladies mitochondriales et ayant fait la preuve d'avancées significatives sur les connaissances des mécanismes moléculaires des maladies.

Le site Necker-Enfants Malades est un centre reconnu sur le plan national et international pour le diagnostic et la prise en charge des maladies mitochondriales, d'une part du fait de son histoire tournée vers la définition, la prise en charge et le diagnostic moléculaire des maladies mitochondriales, et d'autre part, par la coexistence sur un même site de l'ensemble des sur-spécialités pédiatriques nécessaires à une approche pluridisciplinaire de ces patients. Les services de génétique (Pr A. Munnich), neuropédiatrie (Pr I. Desguerre), et maladies métaboliques (Pr P. De Lonlay) sont particulièrement impliqués dans le diagnostic et la prise en charge de ces affections et travaillent en étroite collaboration. Le CR s'appuie sur le laboratoire hospitalier d'explorations fonctionnelles du Pr D. Prié en charge du diagnostic enzymologique de ces affections, sur le laboratoire hospitalier de Génétique Moléculaire et de Diagnostic Prénatal en charge du diagnostic génétique (Pr JP Bonnefont, Dr J Steffann), et sur une coopération scientifique avec des groupes de chercheurs ayant fait la preuve d'avancées significatives sur les connaissances des mécanismes moléculaires des maladies mitochondriales (Unité INSERM 1163, Dr A Rötig, Dr JM Rozet). Une réunion de travail spécifique pour les maladies mitochondriales, regroupant cliniciens de diverses spécialités, radiologues, biologistes et chercheurs est organisée chaque semaine permettant de discuter du diagnostic et de la prise en charge des patients suivis par le Centre et des indications du diagnostic moléculaire.

Depuis sa labellisation, l'ensemble du CR CARAMMEL a pour objectif d'améliorer l'accès au diagnostic et l'organisation de la prise en charge des patients. Le CR doit également apporter l'expertise nécessaire au conseil génétique et au diagnostic prénatal et préimplantatoire rendu extrêmement complexe par l'hétérogénéité génétique de ces affections, l'absence de corrélations génotype-phénotype et le petit nombre des gènes identifiés à ce jour. Ainsi, le démemberement clinique, génétique et moléculaire des maladies mitochondriales de l'enfant est un objectif important du CR. Le CR porte également une attention particulière à la définition de l'histoire naturelle de ces pathologies dans le but de déterminer leur devenir au long cours et pour évaluer les futures interventions thérapeutiques.



European  
Reference  
Networks

## Réseaux Européens de Référence Maladies Rares *Où en est-on ?*

Hasard du calendrier ou non, le projet de Réseaux Européens de Référence pour les maladies rares (ERN pour *European Reference Networks*) arrive peu de temps après la désignation, en France, des premières Filières de Santé Maladies Rares. La création d'ERN est un projet structurant et porté par la Commission Européenne et les états-membres de l'Union depuis plusieurs années. Elle s'inscrit dans la droite ligne des directives régissant les soins transfrontaliers. Nous sommes, depuis quelques semaines, parvenus à une phase plus opérationnelle. Un workshop à l'assistance fournie (300 personnes environ) a récemment eu lieu à Lisbonne à ce sujet (7-8 octobre).

### *Ce que l'on sait :*

La philosophie : Les ERN seront avant tout orientés vers les soins, le réseautage, l'enseignement et le transfert d'expertise. Il suffira d'atteindre le chiffre magique de 10 centres experts provenant de 8 états-membres pour prétendre, a minima, à la création et à la labellisation d'un réseau. La Commission, conseillée en cela par le comité EUCERD (un comité d'experts européens dans le domaine des maladies rares), souhaite un regroupement par grands groupes de pathologies afin d'éviter le morcellement. L'unité élémentaire du réseau reste le Health Care Provider (HCP) c'est-à-dire l'établissement de soins. Il faudra, pour concourir, obtenir le feu vert des autorités nationales de santé pour chaque HCP (la DGOS pour ce qui concerne la France) puis le feu vert de Bruxelles (si l'ERN est accepté). Les ERN validés par la Commission bénéficieront d'un label qui leur facilitera l'accès aux sources de financement déjà en place (DG-Santé, ou Recherche). Ils feront l'objet d'une évaluation continue de leurs actions. Dans le domaine des maladies neuromusculaires, l'équipe de Newcastle (Kate Bushby et Teresinha Evangelista en particulier) se positionne très clairement, de par son antériorité en matière de réseautage européen (cf. le projet TREAT-NMD), comme leader naturel d'une application qui engloberait également les maladies du motoneurone (dont la SLA). Il a été précisé que le futur ERN neuromusculaire n'aurait pas vocation à remplacer le TREAT-NMD (lequel a désormais une assise plus large que la seule Europe, et qui a dans son scope une partie importante concernant la recherche). A la différence du TREAT-NMD, l'ERN neuromusculaire pourra avoir une existence juridique.

### *Ce que l'on ignore :*

Le calendrier exact des ERN reste encore incertain. Un appel d'offres devrait être publié dans le courrier du premier trimestre 2016 pour une mise en place espérée au troisième trimestre 2016. Il faut profiter de ce temps de latence pour constituer les réseaux, en fixer les périmètres, et s'entendre sur les modalités

de la gouvernance. Un guide-manuel est en cours d'élaboration et une partie de son contenu a été dévoilé lors de la réunion de Lisbonne.

Le flou règne également sur les moyens qui seront affectés aux ERN et surtout à leur coordination. Les arbitrages sont, semble-t-il, en cours. La taille maximale d'un ERN n'a pas fait non plus l'objet d'éclaircissements. Plus complexe encore est la place exacte des Filières Maladies Rares, ou équivalent, qui commencent à émerger en Europe. Pourront-elles, en tant que telles, obtenir le fameux label ou chacun de ses membres constitutifs devra-t-il concourir individuellement ?

### *Notre analyse :*

La commission 'réseaux internationaux' de FILNEMUS suit de très près le dossier ERN. Certains de ces membres ont pu participer au webinar organisé cet été ainsi qu'à la rencontre de Lisbonne. Au regard des expériences passées, on peut légitimement nourrir quelques craintes quant aux modalités du leadership qu'exercera Newcastle. Nous devons être particulièrement vigilants sur ce point quand sera élaborée la structure de gouvernance. A contrario, il nous paraît difficilement imaginable de rater le train qui se met en marche. Il n'y a pas à notre connaissance de projets ERN alternatifs de cette ampleur et couvrant l'ensemble du champ neuromusculaire. Un ERN coordonné par Newcastle a toutes les chances d'être positivement reçu par Bruxelles. Ce d'autant que nos collègues anglais ont mis les moyens pour se préparer en embauchant une chargée de mission sur le sujet.

Une autre crainte, non encore étayée à ce stade, serait que FILNEMUS ne puisse, en tant que telle, concourir et être représentée dans la gouvernance de l'ERN. Seules quelques centres de référence disposant, en France, de la masse critique (type Institut de Myologie de Paris, ou Marseille) pourraient alors prétendre à concourir individuellement et à bénéficier du futur label ERN. Se posera aussi la question de la représentation de la filière SLA française à laquelle FILNEMUS ne peut naturellement pas se substituer.

Sur le fond, enfin, et indépendamment de la question du leadership, se pose la question du retour sur investissement de ce type de projet. A ce stade, nous ne sommes pas encore trop sollicités pour remplir les dossiers mais cela ne saurait tarder. Il est notamment indispensable que nous commencions ensemble, et dès à présent, à identifier les compétences françaises dans les différents domaines médico-scientifiques. Nous ignorons largement ce que le futur label ERN pourra concrètement apporter aux équipes cliniques des différents centres de référence.

*Dr J A Urtizbera*