

Passerelles

n°73

JOURNAL D'INFORMATION INTERNE DU CHU DE BORDEAUX

Juillet 2014
Trimestriel



Maladies rares, le CHU de Bordeaux en première ligne

Tout a commencé en 1995, lorsque le ministre des affaires sociales de l'époque, Simone Veil, a créé la Mission des médicaments orphelins, à la suite de la publication fin 1994 du rapport « Les orphelins de la santé » qui préconisait des mesures en faveur des maladies rares et de leur prise en charge ainsi qu'un programme de soutien aux projets de recherche sur les maladies rares, dites orphelines à l'époque. Les deux ambitieux plans nationaux (2005-2008 et 2011-2014) destinés à améliorer la prise en charge des maladies rares sont devenus plus tard le fil rouge d'une vigoureuse ambition dans ce champ spécifique de la santé publique.

Vingt ans déjà ! Et vingt ans que le Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux s'inscrit dans cette dynamique nationale visant à faire des maladies rares un véritable enjeu de santé publique. Enjeu dans lequel la recherche se doit d'occuper une place essentielle afin d'améliorer le diagnostic et d'identifier les causes pour ensuite proposer des solutions thérapeutiques validées.

La recherche dans le domaine des maladies rares, qui passe par une excellente connaissance des

gènes, nécessite une approche globale permettant la continuité entre recherche fondamentale et recherche clinique. Elle doit donc être étroitement connectée avec le monde universitaire d'une part et les activités de diagnostic et de soins d'autre part. Et c'est là que les CHU français peuvent mettre, au service de cette mobilisation nationale, tout le savoir-faire né de leur triple mission de soins, d'enseignement et de recherche qui est à l'origine même de leur création.

Le résultat est saisissant. La très instructive enquête bisannuelle des Entreprises du médicament sur l'attractivité de la France pour les essais cliniques est un instrument majeur de mesure de la compétitivité française en recherche clinique et de la capacité de la France à attirer les essais cliniques internationaux. Et qu'y lit-on dans la dernière enquête en date, conduite en 2012 ? Que l'attractivité de la recherche clinique française dans le monde est véritablement majeure au niveau international dans deux champs : celui du cancer d'une part et surtout celui des maladies rares où le pays occupe la première place ! Autant dire que les efforts fournis n'ont pas été vains.

Le CHU de Bordeaux est totalement engagé dans cette lutte contre les maladies rares. Et, à juste titre, ce numéro de *Passerelles* rend hommage à tous les professionnels : médecins, chercheurs, personnels paramédicaux, médico-techniques ou gestionnaires... qui s'investissent passionnément dans cette mission. Le CHU est en effet au cœur d'un réseau national de centres de référence et de centres de compétence qui permettent de prendre en charge la population concernée par ces maladies, soit une personne sur vingt développant une des 8 000 maladies rares répertoriées à ce jour. Car si chacune de ces maladies est rare, elles concernent toutes ensemble un nombre considérable de patients ; et le CHU est fier d'être en première ligne à leurs côtés.



Philippe Vigouroux,
Directeur général
Président du directoire

Les Centres de Référence Maladies

Le plan national maladies rares (PNMR) 2005-2008 a permis de structurer l'organisation de l'offre de soins pour les maladies rares et d'améliorer sa lisibilité pour les patients, les différents acteurs et les structures impliqués dans cette prise en charge. À l'issue de cette première dynamique, un 2^e plan a été lancé, le PNMR 2 - 2011-2014.

Ce plan national établit 3 axes principaux : améliorer la qualité de la prise en charge du patient, développer la recherche sur les maladies rares, amplifier les coopérations européennes et internationales.

Un des faits marquants de ce nouveau plan a été la création de la Fondation maladies rares. Cette Fondation a soutenu les Centres de Référence Maladies Rares (CRMR) bordelais par le financement de 6 projets lauréats des appels d'offre pour un montant total de 112 480 € (dont 69 k€ en 2013) à visée de séquençage d'exomes, création de souris transgéniques et de mise à disposition de chimiothèque, et par le soutien à la valorisation du projet inhNOX (Pr Taïeb) en lien avec la SATT Aquitaine Science Transfert.

Le PNMR2 propose ainsi, la mise en place de filières nationales de soins dans les maladies rares.

À ce titre, les CRMR du CHU participent à plusieurs de ces filières :

- AnDDI-Rares et « Pathologies rares du développement cérébral et déficience intellectuelle (DéfiScience) » pour le CRMR « Anomalies du développement et syndromes malformatifs » ;
- Maladies Rares Immuno-Hématologiques (MARIH) pour le CRMR CEREVANCE ;
- FILNEMUS pour le CRMR neuro-musculaire ;
- FIMARAD pour le CRMR des maladies rares de la peau.
- BRAIN-TEAM pour le CRMR Atrophie MultiSystématisée.

Deux filières ont été déjà retenues dans lesquelles des centres du CHU avaient déjà été identifiés : Muco/CFTR pour la mucoviscidose et SLA pour la sclérose latérale amyotrophique. Enfin, un appel à projets « cohorte de patients atteints de maladies rares (fédération Radico) » a été lancé avec une date de soumission au 31 mai 2014.

Au CHU de Bordeaux, la Fédération des CRMR a été créée en 2008 suite à la labellisation de 10 centres de référence coordonnés par le CHU ou constitutif d'un centre multisite.

La Fédération coordonne les activités des CRMR : mutualisation des moyens des centres de référence (bases de données, biothèques annotées, génomique fonctionnelle...), interactions entre les centres

de référence du CHU (émergence de nouvelles thématiques et publications communes), recherche de sources de financement spécifiques. Elle favorise et harmonise les processus de gestion des données médicales, administratives et financières des CRMR.

Elle contribue également à l'amélioration de la prise en charge des patients : elle développe la communication à l'attention des patients et des médecins sur la prise en charge des maladies rares au CHU, coordonne les activités cliniques centrées sur des maladies rares, favorise les échanges avec les autres centres de référence et de compétence nationaux, européens et internationaux. Enfin, la Fédération développe l'offre de tests génétiques par le séquençage haut débit nouvelle génération (NGS). 3 CRMR bordelais ont mis en place un hôpital de jour dédié à l'albinisme oculo-cutané. Et, dans le cadre de la mise en place du centre de ressources biologiques du CHU, une filière « maladies rares/génétique » a été également identifiée. Par ailleurs, la Fédération a organisé, le 16 juin dernier, une première journée dédiée à la recherche translationnelle dans les maladies rare sous l'égide du CHU de Bordeaux.

Des projets en cours

- un rapprochement avec la MDPH (Maison Départementale des Personnes Handicapées) de la Gironde pour l'organisation de conférences des maladies rares et l'élaboration conjointe d'un guide méthodologique pour le remplissage des dossiers.
- un numéro spécial 'maladies rares' de la revue Chercheurs d'Aquitaine en cours d'élaboration, pour une parution prévue en octobre 2014.

Pr Didier Lacombe
Président de la Fédération des CRMR

Pr Didier Lacombe



Les CRMR

↳ Anomalies du développement et syndromes malformatifs

Le CRMR monocentrique a été labellisé en 2004 et évalué favorablement en 2009. Les anomalies du développement associent déficience intellectuelle, retard de croissance statur pondérale, malformations et dysmorphie cranio-faciale. L'équipe a mis en place des protocoles de guidance annuelle (ex : syndromes de Rubinstein-Taybi et de Costello), **2 500 patients par an dont 300 nouveaux patients**. Le centre est associé à une structure de recherche, l'EA4576 « Maladies Rares : Génétique et Métabolisme (MRGM) », **49 contrats de recherche incluant 3 ANR et 178 articles publiés dans des revues internationales depuis 2009.**

Pr Didier Lacombe, coordonnateur du centre, directeur du laboratoire MRGM

↳ Maladies Rares de la Peau

Le CNMRP labellisé en 2005 et renouvelé en 2010, prend en charge des anomalies du système pigmentaire et de la photoprotection, des hémangiomes graves et malformations vasculaires et des génodermatoses. Ce centre a obtenu des financements ANR* et un PHRC* en rapport avec l'activité, déposé 2 brevets internationaux et mis en place un hôpital de jour multidisciplinaire/transfilière, ophtalmologie, dermatologie, génétique pour l'albinisme. **Près de 1 500 patients sont suivis par an dont 500 nouveaux patients adressés de l'ensemble du territoire national**. Le centre est associé à l'U1035 INSERM « Biothérapie des maladies génétiques et cancers », **150 articles ont été publiés dans des revues internationales depuis 2010.**

Dr Khaled Ezzedine, Pr Alain Taïeb

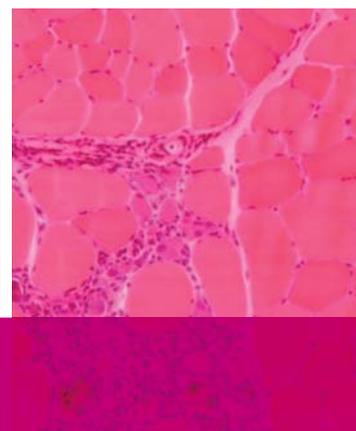
Passerelles a lu pour vous



« **Prise en charge des maladies génétiques en pédiatrie** », Didier Lacombe, Marie-Louise Briard, Stanislas Lyonnet, Editions Doin - 2006

« **Propositions pour le plan national Maladies rares 2010-2014** », Gil Tchernia, Bernadette Roussille, Guillaume le Hénanff, Odile Kremp-Roussey - 2010
www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Propositions_pour_le_Plan_national_maladies_rares_2010-2014.pdf

Rares au CHU de Bordeaux



du CHU

↳ Atrophie MultiSystématisée

Ce centre a été labellisé en 2006, il est associé au centre coordonnateur de Toulouse et s'inscrit dans un réseau mondial, **120 patients. Chaque année, 20 à 40 nouveaux patients** sont examinés alors que le même nombre est perdu en raison du pronostic sombre de cette affection neurodégénérative caractérisée par un syndrome parkinsonien, une atteinte cérébelleuse et une dysautonomie sévère. Le centre poursuit une recherche de l'animal à l'homme, la partie préclinique étant réalisée à l'Institut des Maladies Neurodégénératives. Dans sa recherche clinique, un traitement novateur est actuellement évalué grâce à un financement européen et un programme de développement de biomarqueurs a été mis en place grâce à plusieurs PHRC**.

Pr Wassilios Meissner

↳ Cytopénies Auto-Immunes

Ce centre de référence s'adosse sur les équipes d'hématologie pédiatrique des CHU de chaque région (30 centres de compétence) et structure la prise en charge et la recherche sur les cytopénies auto-immunes de l'enfant au niveau national. Ces pathologies sont des maladies auto-immunes rares du sang qui conduisent à la destruction des plaquettes (PTI) et/ou des globules rouges (AHA), syndrome d'Evans) par le système immunitaire. Très souvent graves, chroniques et évolutives, elles peuvent mettre en jeu le pronostic vital. La cohorte nationale prospective OBS'CEREVANCE, gérée depuis 2004 par le centre rassemble les données de **près de 1 000 patients** et offre un support unique en Europe pour la recherche épidémiologique, fondamentale et thérapeutique dans ce domaine. www.cerevance.org

Dr Nathalie Aladjidi, Pr Yves Perel

↳ Maladies NeuroMusculaires

Le CRMNM prend en charge les maladies touchant les muscles, les nerfs et la jonction nerf-muscle. Si chacune d'entre-elles correspond à la définition d'une « maladie rare », elles sont particulièrement nombreuses, plus de 200, et peuvent toucher les enfants ou les adultes. Une majorité de ces maladies est d'origine génétique (maladies de Duchenne, de Steinert, neuropathie de Charcot-Marie-Tooth...), d'autres sont d'origine inflammatoire ou auto-immune (polymyosite, myasthénie, polyradiculonévrites...), impliquant souvent une collaboration étroite avec les généticiens, **plus de 1 200 patients vus par an.**

Dr Xavier Ferrer-Monasterio

↳ Pathologies Plaquettaires

Le CRPP a été labellisé en 2005 et évalué favorablement en 2010 par la Haute Autorité de Santé (HAS). Il prend en charge des patients atteints de thrombopénies ou de thrombopathies constitutionnelles en développant notamment des outils diagnostiques performants et en favorisant la recherche. Il émet des recommandations, diffuse des livrets sur les pathologies plaquettaires, et soutient l'association de patients. www.maladies-plaquettes.org.

Dr Mathieu Fiore



↳ Maladies Rénales Rares du Sud-Ouest (SORARE)

Labellisé en 2005, le centre associe les équipes de néphrologie pédiatrique et adulte des CHU de Bordeaux, Limoges, Montpellier et Toulouse. Les maladies rénales rares, **près de 250 cas/an, file active 1700 enfants, 150 adultes** sont des anomalies du développement rénal (50%), des maladies rénales monogéniques (25%), des néphropathies glomérulaires (25%), avec chez l'adulte, des maladies héréditaires à développement lent ou à phénotype atténué. Depuis sa création, SORARE a permis la mise en place de consultations multidisciplinaires médico-chirurgicales et de néphrogénétique, la participation au centre de diagnostic prénatal avec consultations dédiées, la création d'une unité d'hospitalisation de jour en néphrologie pédiatrique. La recherche dans le cadre de SORARE est très active avec plusieurs PHRC* et des protocoles thérapeutiques harmonisés entre les centres.

Dr Brigitte Llanas, Pr Christian Combe

↳ Maladies mitochondriales (CARAMMEL)

Centre associé du centre coordonné par le Pr Munnich à l'hôpital Necker, il participe régulièrement aux staffs nationaux et associe des secteurs pédiatrique et adulte. L'expertise biologique associe, analyse des rapports d'oxydo-réduction, étude de la chaîne respiratoire et étude du génome mitochondrial. La file active annuelle est d'**environ 50 patients chez l'enfant et 75 chez l'adulte.**

Dr Caroline Espil-Taris, Pr Didier Lacombe

↳ Hypersomnies rares

Ce centre permet une prise en charge optimisée, diagnostique et thérapeutique, pour les patients atteints d'hypersomnies. Les principales missions du centre : une optimisation des soins, alliant compétences, traitements spécifiques (ATU) et prise en charge adaptée aux délais ; la réalisation de protocoles de recherche ciblés sur le handicap, ses conséquences sociales, ses répercussions scolaires et professionnelles chez des adultes souvent jeunes (véritable outil d'évaluation de l'impact de l'hypersomnie sur l'adaptation sociale) ; une mission éducative avec remise de la carte « Maladies rares - Narcolepsie ».

Pr Pierre Philip, Dr Olivier Coste, Dr Alice Picard

↳ Kératocône, CRNK

Centre bi-centrique coordonné par le centre de Toulouse, le CRNK a été labellisé en 2005 et évalué favorablement en 2010. L'équipe a mis en place un circuit d'accès aux soins avec un réseau national de plus de 100 contactologues et 6 CHU centres de compétences. Les dernières avancées technologiques dans la prise en charge médico-chirurgicale sont évaluées au CRNK et font l'objet de publications (**plus de 3000 consultations, dont près de 1000 en contactologie et plus de 200 actes chirurgicaux en 2013**). Le CRNK émet des recommandations, communique avec les associations de malades (www.keratocone.net) et dispose d'un espace internet dédié (www.keratocone.france.com).

Dr David Touboul

*ANR : Agence nationale de la recherche
**PHRC : Programme hospitalier de Recherche Clinique