

aviesan

alliance nationale
pour les sciences de la vie et de la santé

ITMO Génétique, génomique,
bioinformatique



Programme d'investissements d'avenir (PIA)

Appel à manifestations d'intérêts (AMI)

MALADIES RARES : RESOUDRE LES IMPASSES DIAGNOSTIQUES

Date de clôture de l'appel à manifestations d'intérêts :
29/06/2020 à 12h00 (CEST)

Adresse de consultation de l'appel :
<https://eva3-accueil.inserm.fr/sites/eva/Pages/default.aspx>

Pilotage scientifique :



LE GRAND PLAN
D'INVESTISSEMENT

RESUME

Suite à l'adoption du Plan national maladies rares 3 (PNMR3) dont l'ambition est de favoriser l'accès au diagnostic, d'améliorer les parcours de santé, et de promouvoir la recherche et l'innovation thérapeutique pour les maladies rares (MR), le Gouvernement, par l'entremise du Secrétariat général pour l'investissement (SGPI), a décidé de mettre en place un Programme prioritaire de recherche (PPR) sur les MR doté de 20 M€ sur dix ans.

L'absence de diagnostic précis rend difficile ou impossible l'établissement d'un pronostic, l'inclusion dans un essai thérapeutique, le conseil génétique, et l'accès à un diagnostic prénatal quand il est justifié par la sévérité de l'affection. Il est également un frein très important dans l'exploration des mécanismes des MR.

L'un des objectifs du PPR maladies rares, est de favoriser le développement de nouveaux outils ou méthodologies pour réduire les impasses diagnostiques liées à des causes multiples : très grande rareté ou expressivité très variable des maladies, hétérogénéité génétique extrême, implication combinée de plusieurs gènes ou facteurs non génétiques, existence de verrous technologiques et scientifiques empêchant la mise en évidence des anomalies moléculaires causales, ou l'interprétation des anomalies moléculaires détectées.

L'appel à manifestation d'intérêt (AMI) proposé par l'ITMO Génétique, génomique et bioinformatiques (ITMO GGB) d'Aviesan dans le cadre du PPR Maladies rares vise à mobiliser des chercheurs d'origines et d'expertises variées proposant des approches innovantes et n'ayant pas nécessairement déjà travaillé dans le champ des MR, et des cliniciens référents au sein des Centres de référence Maladies rares (CRMR) et des Filières de santé nationales Maladies rares (FSMR), assurant l'excellence du phénotypage clinique et validant les critères caractérisant la situation d'impasse diagnostique. Les approches innovantes proposées devront pouvoir conduire à des applications dans le domaine du diagnostic selon des modalités claires.

L'AMI est une première phase de recensement non sélective et non obligatoire. Il sera suivi d'une réunion de concertation et d'échanges avec les déposants et d'un appel à projets (AAP) sélectif avec jury international.

A l'issue de l'AMI, l'AAP sera lancé dans le but de financer des projets de recherche pour des montants d'aide de 100 à 600 k€, sur une durée de 18 mois à 3 ans. Les regroupements de type « consortium » seront favorisés mais devront être composés a minima d'une équipe de recherche et d'un CRMR.

Les porteurs de projets sélectionnés seront intégrés à un réseau transdisciplinaire national ayant pour objectif d'accélérer la dissémination de nouvelles connaissances, méthodes, et technologies issues des projets et de favoriser la résolution des impasses diagnostiques, au-delà du périmètre des projets financés.

DATES IMPORTANTES

Clôture de l'AMI

Les éléments du dossier de soumission (voir § 4 « Modalités de soumission de l'AMI ») **doivent être déposés sous forme électronique, impérativement avant le :**
29 juin 2020 à 12h00 (CEST)

Contacts

Chargée de projets scientifiques : Estelle Mottez

Responsable de programme : Pr Claude Férec

Il est nécessaire de lire attentivement l'ensemble du présent document et les instructions disponibles sur le site de soumission des dossiers :

<https://eva3-accueil.inserm.fr/sites/eva/Pages/default.aspx>

Pour toute question : maladiesrares@inserm.fr

SOMMAIRE

1. CONTEXTE ET OBJECTIFS DE L'APPEL A MANIFESTATIONS D'INTERET (AMI)	5
1.1. Contexte et objectifs de l'action « Maladies rares : résoudre les impasses diagnostiques »	5
1.2. Objectifs de l'appel à manifestations d'intérêt (AMI)	6
2. ORGANISATIONS DE L'APPEL A MANIFESTATIONS D'INTERET (AMI) ET DU FUTUR APPEL A PROJET (AAP)	9
3. EXAMEN DES DOSSIERS PROPOSES.....	10
3.1. Critères de recevabilité.....	10
3.2. Critères d'analyse des dossiers de réponse à l'AMI	10
3.3. Critères d'évaluation des projets de recherche pour financement.....	10
4. MODALITES DE SOUMISSION DE L'AMI	12
4.1. Contenu du dossier de soumission.....	12
4.2. Procédure de soumission	12
4.3. Conseils pour la soumission.....	12

1. CONTEXTE ET OBJECTIFS DE L'APPEL A MANIFESTATIONS D'INTERET (AMI)

1.1. Contexte et objectifs de l'action « Maladies rares : résoudre les impasses diagnostiques »

Le Plan national maladies rares 3 (PNMR3), en continuité des plans précédents, a pour ambition de favoriser l'accès au diagnostic, d'améliorer les parcours de santé, et de promouvoir la recherche et l'innovation thérapeutique pour les maladies rares (MR). Il s'inscrit dans la vision du consortium IRDiRC (International Rare Diseases Research Consortium), qui propose que tous les patients souffrant de MR reçoivent un diagnostic précis dans un délai maximum d'un an après la première consultation médicale spécialisée et puissent bénéficier des soins et thérapies disponibles. Le consortium IRDiRC propose également que tous les malades en impasse diagnostique entrent dans un programme global coordonné de diagnostic et de recherche.

Dans ce contexte, l'Etat a décidé la mise en place d'un **programme prioritaire de recherche (PPR) sur les MR** financé à hauteur de 20 M€ sur dix ans dont l'objectif est d'accélérer la recherche sur les MR :

- en créant de nouvelles bases de données interopérables pour la recherche sur les MR qui favoriseront leur échange au niveau national, européen et international (16 M€ maximum) ;
- en développant des approches innovantes pour résoudre les impasses diagnostiques (4 M€ maximum).

Ces actions permettront de créer, dans la durée, un environnement favorisant tous types de recherche sur les MR et de stimuler l'émergence d'innovations dans le champ du diagnostic, de la thérapeutique et de la prise en charge des malades souffrant de MR.

L'Etat a confié le pilotage scientifique du PPR Maladies rares à l'Inserm.

L'action sur les impasses diagnostique, qui est l'objet du présent appel à manifestation d'intérêt, repose sur la constatation que 50 % des patients atteints de MR n'ont pas de diagnostic précis. Cela rend difficile ou impossible l'établissement d'un pronostic, l'inclusion dans un essai thérapeutique, le conseil génétique, et l'accès à un diagnostic prénatal quand il est justifié par la sévérité de l'affection. C'est également un frein très important dans l'exploration des mécanismes des MR.

Les impasses diagnostiques dans les MR sont liées à de multiples causes incluant :

- la très grande rareté et / ou l'expressivité très variable de certaines de ces maladies ;
- leur extrême hétérogénéité génétique ;
- l'implication combinée de plusieurs gènes/facteurs dans certaines d'entre elles (rôle de l'épigénétique...) ;
- l'existence de verrous technologiques et scientifiques empêchant soit la mise en évidence des anomalies moléculaires causales, soit l'interprétation d'anomalies moléculaires pourtant détectées.

La résolution de ces impasses nécessite des approches transdisciplinaires innovantes qui doivent être conduites avec des équipes de recherche et en lien très étroit avec les cliniciens référents pour ces affections, au sein des Centres de référence Maladies rares (CRMR) et des Filières de santé nationales Maladies rares (FSMR), pour assurer l'excellence du phénotypage clinique et des critères retenus pour établir la situation d'impasse diagnostique. L'impasse diagnostique se définit, en effet, par la situation d'une personne ayant une symptomatologie qui se trouve sans diagnostic malgré une prise en charge médicale bien conduite selon l'état des connaissances actuelles.

L'action sur les impasses diagnostiques consiste donc à **financer des projets de recherche permettant le développement de nouveaux outils ou méthodologies pour réduire les impasses diagnostiques**, projets portés par des regroupements de chercheurs et de cliniciens proposant des approches innovantes et constitués d'équipes de recherche n'ayant pas nécessairement travaillé dans le domaine des MR. Il n'y a pas de restriction sur le profil des porteurs de projets (chercheurs ou cliniciens) mais il est indispensable, si le projet implique l'analyse de cohortes de patients atteints d'une MR, qu'il soit mené en étroite interaction avec le(s) CRMR(s)/FSMR et si possible les associations de patients concerné(s). Le développement d'approches innovantes doit conduire à des applications dans le domaine des MR selon des modalités claires.

Ces projets de 18 mois à 3 ans bénéficieront de montants d'aide de 100 à 600 k€.

Ils devront favoriser l'interdisciplinarité et faire émerger une synergie entre recherche fondamentale, translationnelle ou clinique. Les approches innovantes développées devront conduire à des applications dans le domaine des MR selon des modalités claires.

Cette action a pour objectif secondaire la création d'un réseau transdisciplinaire national articulé autour des porteurs de projets. Ce réseau permettra d'accélérer la dissémination de nouvelles connaissances, méthodes, et technologies issues des projets pour favoriser la résolution des impasses diagnostiques, au-delà du périmètre des projets financés.

1.2. Objectifs de l'appel à manifestations d'intérêt (AMI)

L'objectif principal du présent **appel à manifestations d'intérêt (AMI)** est de mobiliser non seulement les forces françaises déjà reconnues sur la scène internationale des MR mais aussi des équipes complémentaires, issues de disciplines variées, qui ne travaillent pas encore dans le domaine, afin d'amener de nouvelles compétences et approches qui permettent de faire avancer le front des connaissances sur les causes moléculaires des MR et résoudre les impasses diagnostiques.

Les projets proposés dans le dossier d'AMI devront prioritairement contribuer à répondre à un ou plusieurs des **5 grands défis décrits ci-après**. Toutefois, les projets proposant des approches, outils ou méthodologies non listées au sein des 5 défis mais contribuant à résoudre les impasses diagnostiques ne sont pas exclus.

Cet AMI non sélectif sera le socle du futur appel à projets (AAP) sélectif avec jury international.

DEFI 1

Identification, interprétation et caractérisation des variations structurales du génome ou de variations de séquence situées dans les régions non codantes du génome

Les technologies de séquençage haut débit du génome entier (WGS : Whole Genome Sequencing) couramment utilisées sont basées sur le séquençage de fragments courts (WGS short-reads). Ce WGS *short-reads* permet de découvrir des variations localisées dans des régions non couvertes par le séquençage d'exome entier et des régions introniques, UTRs, promoteurs, *enhancers* et autres séquences régulatrices. Elles permettent également, ainsi que les nouvelles technologies de séquençage WGS de type *long-reads*, d'identifier certaines variations structurales du génome (inversions, translocations, insertions, délétions et duplications) pouvant altérer la régulation de l'expression de gènes, en particulier par l'altération de domaines chromatiniens appelés *Topologically Active Domains* (TAD). L'identification de telles variations et l'établissement de leur causalité dans une MR représentent un double défi nécessitant l'utilisation de multiples approches « omics », d'études fonctionnelles ainsi que le développement de nouvelles approches bioinformatiques.

DEFI 2

Identification du caractère pathogène des variations de séquence ou de structure du génome par des études fonctionnelles *in et ex-vivo* dans des modèles cellulaires et/ou animaux

Le développement des techniques de séquençage haut débit est à l'origine de l'identification d'un grand nombre de variations de séquence ou de structure de signification inconnue. L'interprétation de ces variations doit pouvoir faire appel à différentes stratégies pour lever la situation d'impasse diagnostique, parmi lesquelles les études fonctionnelles occupent une place importante. Elles ont pour objectifs de :

- fournir une validation fonctionnelle des variations génétiques qui causent la maladie rare et entraînent des phénotypes classiques et atypiques (variations différentes dans un même gène causant des formes sévères *versus* modérées ou des phénotypes inhabituels) grâce au développement de nouvelles méthodes ;
- compléter les découvertes des gènes responsables de MR en générant des données fonctionnelles pour des publications dans des revues à haut facteur d'impact ;
- générer des modèles cellulaires et animaux spécifiques ;
- développer des études permettant la justification potentielle de traitements (identification de médicaments candidats cibles, mécanismes d'action) par la connaissance d'une voie génétique et/ou moléculaire de la maladie.

DEFI 3

Identification de signatures moléculaires à visée diagnostique par approche « multi-omics »

L'identification de variations génomiques ponctuelles et de variations structurales chez des patients atteints d'une MR a priori génétique mais en impasse diagnostique, nécessite l'utilisation d'approches complémentaires pour établir leur causalité. Chez les patients atteints d'une MR a priori non génétique, l'identification d'une signature moléculaire spécifique d'une évolution de la maladie ou d'une réponse à une thérapeutique, pourrait permettre d'affiner le diagnostic de ces patients, en vue en particulier d'une médecine de précision. Des approches « multi-omics » regroupant l'analyse du transcriptome (RNAseq), de l'épigénome et du protéome pourraient être envisagées afin d'identifier ces signatures moléculaires dans les MR qu'elles soient d'origine génétique ou non. Tout l'enjeu chez les patients sera de développer des études intégratives exploitant de manière progressive et personnalisée ces données afin d'identifier la cause de la maladie rare. Ces approches « multi-omics » peuvent également se combiner à l'utilisation de technologies de *single-cell*, de dérivation de cellules souches pluripotentes induites (iPSCs) et de crisper-Cas9, pour le développement d'études fonctionnelles afin de prouver la relevance clinique des variations génétiques identifiées.

DEFI 4

Identification des variations impliquées dans des maladies très rares ou des formes oligogéniques de maladies rares par de nouvelles approches biostatistiques, bioinformatiques et mathématiques

Le développement de nouvelles approches statistiques, bioinformatiques et de modélisation mathématique est nécessaire pour pallier la très grande hétérogénéité génétique de certaines MR pour lesquelles les méthodes classiques, qui reposent sur la récurrence de l'implication d'un même gène chez plusieurs malades, ne sont pas efficaces et très souvent en échec. C'est aussi le cas pour les formes oligogéniques de MR. Ces MR sont en grande majorité celles dont les gènes restent à identifier. Ces nouvelles approches devront mieux prendre en compte les connaissances biologiques sur les domaines protéiques, la régulation de l'expression des gènes, le contrôle de la traduction et de l'épissage, les phénomènes épigénétiques, les réseaux de gènes et de protéines, la structure tridimensionnelle des

protéines et les interactions entre domaines protéiques et les intégrer dans des modèles mathématiques permettant de prédire l'effet d'une ou de plusieurs variations situées dans un ou plusieurs gènes. Il conviendra également de tenir compte des facteurs environnementaux et des possibles interactions gène-environnement qui peuvent rendre difficile l'identification des facteurs génétiques impliqués en masquant leurs effets. La contribution d'équipes d'expertises complémentaires dans une approche pluridisciplinaire permettra un changement de paradigme dans l'étude des MR et le développement d'approches innovantes pour identifier les gènes et les dérégulations moléculaires impliqués, afin de sortir des impasses diagnostiques.

DEFI 5

Identification par modélisation du caractère pathogène des variations codantes très rares

L'établissement de la causalité de variations codantes très rares de signification inconnue est un défi qui pourrait bénéficier du développement des nouvelles techniques et méthodes de simulation moléculaire et de modélisation des interactions protéine-protéine, protéine-ADN et protéine-ligand à l'échelle atomique. Les technologies d'aujourd'hui permettent en effet d'explorer simultanément un grand nombre d'éléments et paramètres. Leurs limitations doivent toutefois être évaluées et le développement de méthodes permettant leur prise en compte simultanée est nécessaire. Il est aujourd'hui en effet nécessaire d'avoir des approches intégratives prenant en compte les paramètres statiques (une ou plusieurs variations), différents types d'interactions, et des paramètres dynamiques, mesurant les effets sur le fonctionnement du réseau qui perturbe la production d'un ou plusieurs éléments majeurs ou non, modifiant la dynamique du réseau et donc le fonctionnement physiologique conduisant à l'expression de la pathologie.

2. ORGANISATIONS DE L'APPEL A MANIFESTATIONS D'INTERET (AMI) ET DU FUTUR APPEL A PROJET (AAP)

L'AMI est une première phase de recensement non sélective et non obligatoire. Il sera suivi d'une réunion d'échanges scientifiques et d'un AAP sélectif.

Phase 1 : Appel à manifestations d'intérêt (présent appel)

L'AMI doit permettre de mobiliser des équipes de recherche clinique, translationnelle et fondamentale souhaitant postuler au futur AAP sur les impasses diagnostiques, en étroite interaction avec les CRMR et FSMR concernés.

Au stade de l'AMI, les équipes de recherche fondamentale, translationnelle ou clinique n'auront pas nécessairement déjà identifié tous les partenaires des projets qu'ils souhaitent monter. Lors de cette phase 1, aucun financement ne sera alloué aux équipes répondant à l'AMI.

A l'issue de la phase 1, et en vue de faciliter la formation de consortia, une réunion de concertation et d'échanges avec les déposants sera organisée par Aviesan. Afin de permettre des échanges en amont de cette réunion, les résumés scientifiques seront accessibles à l'ensemble des déposants.

Phase 2 : Appel à projet

A l'issue de cette réunion de concertation, le comité de pilotage du PPR Maladies rares, lancera un appel à projets (AAP) sélectif à hauteur de 4 M€ maximum, portant sur tout ou partie des 5 défis décrits au § 1.2. Cet AAP pourrait être publié au second semestre 2020. La candidature à cet AAP sélectif sera ouverte et ne sera donc pas restreinte aux équipes ayant répondu au présent AMI.

Pour information, dans le cadre du ou des appels à projets à venir, la sélection finale des projets se fera par un **jury international indépendant** composé d'experts reconnus internationalement dans les domaines scientifiques liés aux MR. La composition du jury sera affichée sur le site de publication de l'appel à projets à l'issue de la procédure d'évaluation.

Les projets s'inscrivant dans des approches pluri ou interdisciplinaires seront particulièrement attendus lors de l'AAP, approches pouvant allier sciences du vivant, médecine, mathématiques, (bio)informatique, biostatistiques, et technologies pour la santé.

L'AMI et l'AAP s'adressent donc, sans a priori, à toutes les communautés scientifiques françaises en mesure de répondre à un ou plusieurs des défis identifiés.

La pertinence, la cohérence et la complémentarité des partenaires au sein des consortia devront être recherchées. Les candidats devront disposer d'un noyau central de ressources, d'équipements et de compétences en adéquation avec l'ambition du projet déposé. Il s'agit de financer des projets réalisables en 18 mois à 3 ans.

Le responsable scientifique et technique du projet devra être reconnu pour ses travaux de recherche antérieurs (doctorat, publications...). Il devra démontrer sa capacité à faire travailler en synergie l'ensemble des acteurs du projet.

Les propositions devront être originales et avoir une solide base scientifique quelle que soit la discipline.

Les questions d'ordre éthique et les préoccupations d'acceptabilité par la société des recherches menées devront être prises en compte.

A titre indicatif, conformément à la convention sur les Programmes prioritaires de recherche signée entre l'Etat et l'Agence nationale de la recherche (ANR), les subventions ne peuvent bénéficier qu'à des établissements d'enseignement supérieur et/ou de recherche.

3. EXAMEN DES DOSSIERS PROPOSES

Les principales étapes de la procédure de l'AMI sont les suivantes :

- dépôt des dossiers de soumission sur le site dédié de l'Inserm ;
- examen de la **recevabilité** des dossiers par l'Aviesan, selon les critères explicités en § 3.1 ;
- les dossiers déposés pour cet AMI devront décrire :
 - l'état de l'art et les opportunités que représente le projet ;
 - le projet scientifique envisagé avec ses étapes clés et ses livrables ;
 - les partenaires (existants ou à identifier) nécessaires à la réalisation du projet et requis pour une synergie ;
 - le budget prévisionnel global du projet et l'aide demandée ;

et contenir :

- les 10 meilleures publications des équipes concernées durant les trois dernières années ;
 - des curriculum vitæ courts des investigateurs principaux, en annexe.
- l'analyse des manifestations d'intérêt sera confiée au **comité de pilotage** du PPR MR afin d'ajuster le futur AAP.

3.1. Critères de recevabilité

- 1) Le dossier de soumission doit être déposé complet sur le site de soumission de l'Inserm avant la date et l'heure de clôture de cet appel.
- 2) Le dossier de soumission pour l'AMI doit être impérativement au format PDF non protégé et ne pas dépasser 6 pages, annexes budgétaire, bibliographique et curriculum vitæ court compris (taille de police minimum : 11, Arial ou équivalent). **Tout document dépassant 6 pages rendra automatiquement le dossier non recevable.**

3.2. Critères d'analyse des dossiers de réponse à l'AMI

Le dossier proposé doit entrer dans le champ de l'appel décrit au § 2.1.

3.3. Critères d'évaluation des projets de recherche pour financement

Pour l'évaluation finale des projets soumis à l'**appel à projets à venir**, les critères d'évaluation sont donnés à **titre indicatif pour orienter les porteurs** lors de la rédaction de leur dossier de réponse à l'AMI.

1) Qualité et ambition scientifique

- Pertinence de la proposition au regard du ou des défis visés
- Clarté des objectifs et des hypothèses de recherche
- Qualité des données préliminaires soutenant les hypothèses de recherche
- Caractère novateur, originalité, positionnement par rapport à l'état de l'art
- Pertinence de la méthodologie
- Capacité du projet à répondre aux enjeux de recherche du défi choisi

- Faisabilité et disponibilité des outils nécessaires
- Caractère structurant (multi-équipes, consortium, plateformes de génomique, etc.)

2) Organisation et moyens mobilisés pour la réalisation du projet

- Compétence, expertise et implication du responsable scientifique et technique et des partenaires
- Clarté des objectifs et des hypothèses de recherche et plus-value au regard des objectifs généraux de résolution des impasses diagnostiques
- Caractère novateur, originalité, positionnement par rapport à l'état de l'art
- Pertinence de la méthodologie, gestion des risques scientifiques
- Adéquation des moyens mis en œuvre et demandés aux objectifs du projet.

3) Pertinence du consortium envisagé

- Qualité et complémentarité du consortium scientifique
- Implication des différents acteurs
- Processus de collaboration envisagé

4) Impact et retombées du projet

- Impact scientifique et sociétal
- Stratégie de diffusion et de valorisation des résultats y compris promotion de la culture scientifique
- Actions de transfert de technologie et d'innovation vis-à-vis du citoyen

4. MODALITES DE SOUMISSION DE L'AMI

4.1. Contenu du dossier de soumission

Le dossier de soumission devra comporter l'ensemble des éléments nécessaires à l'analyse scientifique et technique du projet. Il devra être complet au moment de la clôture de l'appel à manifestations d'intérêt, dont la date et l'heure sont indiquées page 3.

IMPORTANT
AUCUN ELEMENT COMPLEMENTAIRE NE POURRA ETRE ACCEPTE APRES LA
CLOTURE DE L'AMI.

Le dossier devra être déposé sur le site de soumission dont l'adresse est mentionnée page 3. Afin d'accéder à ce service, il est indispensable d'obtenir au préalable l'ouverture d'un compte (identifiant et mot de passe). Pour obtenir ces éléments, il est recommandé de s'inscrire le plus tôt possible.

Le dossier de soumission est constitué d'une lettre intention, rédigé en français (ou en anglais). Le modèle de lettre d'intention est accessible à partir de la page web de publication du présent appel à manifestations d'intérêt (voir adresse page 3).

4.2. Procédure de soumission

Le dossier de soumission devra être transmis par le porteur du projet :

SOUS FORME ÉLECTRONIQUE impérativement :

- avant la date de clôture indiquée page 3 du présent appel à manifestations d'intérêts ;
- sur le site web de soumission selon les recommandations ci-dessus.

Seule la version électronique du document de soumission présente sur le site de soumission à la clôture de l'appel à manifestations d'intérêt est prise en compte pour l'analyse.

UN ACCUSÉ DE RÉCEPTION, sous forme électronique, sera envoyé au porteur du projet lors du dépôt du document.

4.3. Conseils pour la soumission

Il est fortement conseillé :

- d'ouvrir un compte sur le site de soumission au plus tôt ;
- de ne pas attendre la date limite d'envoi des projets pour la saisie des données en ligne et le téléchargement des fichiers ;
- de vérifier que le document déposé dans l'espace dédié « documents de soumission » soit complet et correspondent aux éléments attendus ;
- de contacter, si besoin, Aviesan par courrier électronique à l'adresse suivante : **maladiesrares@inserm.fr**.