

**Symposium européen L'Europe et les maladies rares,
un espoir à la mesure des attentes des malades et des familles.**
vendredi 10 octobre 2008
Maison de la mutualité - Paris

Message de Nicolas Sarkozy lu par Paulette Morin (syndrome de Marfan)

Le Plan national maladies rares sera poursuivi au-delà de 2008. Le financement des centres de référence sera pérennisé. Un groupe de travail sera constitué en 2009 avec les associations pour une mise en place du nouveau plan en 2010.

Session 1 : Les maladies rares, une priorité de santé publique pour l'Europe, session modérée par Francis Brunelle de l'hôpital Necker (AP-HP).

L'expérience française, une source d'inspiration pour l'Europe ? par Ségolène Aymé (Rare diseases task force)

Concernant la politique française, dès 1995, le bureau des médicaments orphelins est créé par Annie Wolf. Dès 1996, l'information est un élément clé et le ministère finance Orphanet. En 1997 est créé Eurordis, en 2000 l'Alliance maladies rares. Dans la loi de santé publique du 9 août 2004, les maladies rares sont une priorité du gouvernement et le Plan national maladies rares (PNMR) est mis en place. Dans le cadre de ce PNMR a été mis en place un comité national des registres maladies rares avec une désignation de registres internationaux. Dans le domaine de l'information, les centres de référence devaient collecter et créer des nomenclatures. Orphanet a créé cette nomenclature avec l'OMS financé par la DG Santé de la Commission européenne. Dans le cadre du PNMR, des protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS) sont créés et traduits en anglais. Le remboursement des médicaments hors AMM et des dispositifs hors nomenclature sont dorénavant pris en charge. A la CNAM est créé un bureau des maladies rares. Orphanet a développé une encyclopédie grand public, un service Orphanet urgences, un service d'aide au diagnostic et des cartes d'urgence et également un numéro azur. Les professionnels sont peu formés aux maladies rares mais un cours de deux heures est maintenant introduit dans le cursus de formation des médecins et il y a eu la création du métier de conseillers en génétique. Pour le prochain PNMR sera demandé un comité national pour décider des dépistages en population. Le but est aussi d'améliorer l'accès aux tests. Le gros point réussi du PNMR est la création de centres de référence (CR). Le financement des médicaments orphelins est préservé avec un système d'Autorisation temporaire d'utilisation (ATU). La jonction en revanche entre les CR et les MDPH reste aléatoire mais la CNSA s'est engagée à reconnaître les handicaps rares. Une publication sur les prestations sociales est disponible sur le site d'Orphanet. Concernant la recherche, le GIS Institut des maladies rares a financé 30 M€, le PHRC 26 M€ et la Commission européenne avec E-rare. Dans le domaine des partenariats, le PNMR a permis de coordonner les différents acteurs, pour le prochain PNMR, il faudra une meilleure coordination avec de vrais leaders. Concernant la politique européenne, Eurordis a animé de nombreux workshops. Le PNMR a été diffusé en 6 langues et d'autres pays s'en inspirent, notamment la Bulgarie et le Portugal. D'autres pays y réfléchissent comme l'Allemagne. La méthode est transposable en identifiant les problèmes du point de vue de chaque acteur, en institutionnalisant la concertation et le suivi. Ce que l'on peut apprendre des autres est notamment la structure de prise en charge médico-sociale notamment dans les pays scandinaves.

Les maladies rares et l'Europe, avancées récentes et perspectives par Antoni Montserrat de la DG Sanco (Health information unit) de la Commission européenne.

Il y a une proposition d'une communication du Parlement européen, du Conseil, du Comité économique et social, du Comité des régions et du Comité des maladies rares.

En 1999 la politique européenne de santé avait déjà émis un article dans le traité européen (article 152) mais il faut attendre 2007 pour voir arriver un livre blanc européen sur les maladies rares. Sur cette question, il n'y a pas de dissension entre les états européens. Pour préparer la communication, il y a obligation de consultation publique : concernant les maladies rares, le succès a été impressionnant et les seules critiques sont celles d'une coordination mondiale sur le sujet des maladies rares. La France est pionnière dans le domaine des maladies rares mais c'est un seul pays de l'Union ; il y a encore beaucoup de travail. Dans cette communication, les réseaux maladies rares seront encouragés avec des financements communautaires et la constitution de registres et bases de données. Les CR ne peuvent être envisagés dans tous les pays européens, il faut créer un réseau de

référence européen avec des centres dans 2 ou 3 pays qui sont capables de renseigner dans tous les pays de l'Union. Il faudra faire voyager soit la connaissance soit les malades dans certains cas (soins transfrontaliers). Ces soins transfrontaliers ne seront pas spécifiques aux maladies rares mais aussi à toutes les maladies chroniques. Dix réseaux de référence ont déjà été soutenus par la Commission pour la mucoviscidose, pour les porphyries ou pour les maladies neurologiques pédiatriques. La Commission n'agit pas seule, elle est aidée par une Task force sur les maladies rares avec notamment Eurordis et Orphanet. Cette Task force a un gros rôle scientifique et il manque pour le moment une dimension politique. La révision de la classification internationale des maladies devrait améliorer la prise en compte des maladies : sur 6.000 maladies rares, 250 seulement sont référencées, ce qui pose un problème pour la prise en charge puisqu'une maladie non référencée est de fait une maladie qui n'existe pas notamment pour les administrations. Entre novembre 2007 et février 2008, 600 réponses sont parvenues sur la communication maladies rares, ce qui est exceptionnel. Sur les autres sujets, d'habitude, la Commission reçoit en général entre 200 et 300 réponses. Il n'y a pas d'autre domaine où la dimension européenne soit aussi essentielle. La prévalence reste moins de 5/10.000 pour la reconnaissance des maladies rares, ceci devrait devenir la référence européenne. Le 18 novembre à l'Institut Pasteur, une conférence européenne va permettre à la France d'expliquer la nécessité de plans nationaux maladies rares. La Commission devrait aussi soutenir l'information électronique appelée E-rare. Au-delà, des coordinations doivent être établies entre l'Union européenne et les Etats-Unis, le Japon etc. L'expérience sur d'autres maladies chroniques devrait permettre aussi de structurer la prise en charge des maladies rares dans l'Union européenne.

Les médicaments orphelins : une initiative politique réussie par Agnès Saint-Raymond sur les médicaments orphelins à l'EMA (European medicines agency / agence européenne du médicament).

La définition des maladies rares est une prévalence de moins de 5/10.000. La désignation des médicaments orphelins est lié à la prévalence des maladies rares, à l'absence de rentabilité, au fait que la maladie doit être grave ou invalidante – il n'y a pas de désignation pour les maladies bénignes –. La loi européenne est la regulation (EC) No 141/2000 que seuls 3 pays refusent mais doivent appliquer. Ces médicaments européens ont une exclusivité de marché, une procédure centralisée, une diminution des redevances, une recherche financée par l'Union européenne, et une assistance aux protocoles. Une demande d'AMM en Europe coûte entre 300.000€ minimum et 1 M€ maximum pour tout type de médicament. Les critères de prévalence sont proches entre l'Union européenne (5/10.000), les Etats-Unis (7/10.000) et le Japon (4/10.000). Le comité des médicaments orphelins est composé d'un représentant pour chaque état membre, trois représentants des associations de patients et trois représentants de l'agence nommés par la Commission. Les critères d'amissibilité pour l'étude du médicament orphelin reste la prévalence avec une veille toute particulière sur les tentatives de saucissonnage des maladies fréquentes (forme précoce, forme juvénile, forme particulière) comme cela arrive souvent (par exemple pour le diabète). Il y a eu pratiquement 600 demandes et 47 désignations orphelines par le comité, principalement pour les cancers rares. Il y a un souci particulier pour l'innovation avec un souhait de traitements innovants (thérapie génique et thérapies cellulaires).

Un Vidal européen va être créé sur Internet.

Il n'y a pas d'action de l'Union européenne sur les médicaments existants risquant de disparaître. La difficulté est que les politiques du médicament pour le moment sont basées uniquement sur les industries du médicament, ce qui implique le seul critère de la rentabilité. Il faudrait envisager des productions non liées à la rentabilité que l'Union européenne pourrait soutenir.

Session 2 : Les maladies rares et la recherche : l'Europe, un échelon indispensable par Dominique Daegelen de l'Institut Génétique et développement à l'Inserm

La recherche sur les maladies rares : les leçons tirées de l'expérience française par Elisabeth Tournier-Lasserre GIS Institut des maladies rares

De l'axe Recherche et innovation du PNMR, il y a des leçons à tirer de l'expérience française. Il y a moins de 7.500 maladies rares avec une grande hétérogénéité clinique. 80% des maladies rares sont génétiques, certains outils sont donc communs dans la recherche sur ces maladies. La recherche sur les maladies rares se fait tout d'abord avec les malades. Il faut des échantillons de patients bien diagnostiqués, c'est l'identification du phénotype clinique avec une expertise clinique, des registres et

des cohortes. Cela permet l'identification des bases génétiques par cartographie génétique, séquençage. Une fois que l'on a compris les mécanismes, on aboutit à la pathophysiologie avec des modèles animaux, des modèles in vitro pour trouver des thérapeutiques avant d'arriver aux essais cliniques. Il est important d'identifier toutes les caractéristiques cliniques de nombre de maladies rares encore mal connues. Les grands défis sont la constitution de cohortes cliniques, l'accès rapide et aisé aux nouveaux outils technologiques pour l'identification des gènes ou l'exploration des mécanismes et une formation de bio informaticiens.

Les actions menées dans le cadre du PNMR ont permis la constitution de cohortes grâce aux centres de référence et le financement de 15 M€ par an pendant 4 ans avec 250 nouveaux projets de recherche financés.

La France a beaucoup de retard dans l'accès aux nouveaux outils technologiques qui sont préjudiciables en génomique et en post-génomique avec une articulation entre l'Inserm, le CNRS, l'université et le GIS Institut maladies rares. Il manque également un partenariat avec le monde industriel, les associations et l'Union européenne. Il faut continuer à avoir des lignes budgétaires mentionnant les maladies rares.

Les maladies rares : une priorité de recherche pour l'Europe ? par Catherine Berens de la DG Recherche de la Commission européenne

Le soutien à la recherche sur les maladies rares en Europe est important. Pourquoi ? Il y a une telle fragmentation de l'expertise au sein de l'Union dans le domaine des maladies rares que l'action de l'Union a là vraiment tout son sens. Le programme-cadre (PCRD) 6 a financé 59 projets de recherche sur les maladies rares avec un budget de 230 M€ (<http://cordis.europa.eu/lifescihealth/major/rare-diseases>). Les soutiens étaient principalement les maladies neuromusculaires, la mucoviscidose, les maladies mitochondriales.

Dans le cadre du nouveau programme-cadre, le PCRD 7, c'est maintenant 54 milliards € avec 3 thèmes : la biotechnologie, la recherche collaborative (dont les maladies rares) et l'optimisation des soins de santé (santé publique). Les projets financés dans le cadre du programme cadre seront des projets sur l'histoire naturelle des maladies, la pathophysiologie, les recherches diagnostiques et thérapeutiques. L'impact souhaité est d'améliorer la prévention. Un nouvel appel à recherches pour cette fin d'année concerne les maladies rares neurologiques.

L'intérêt de la dimension européenne pour la recherche

Une complémentarité de compétences et de ressources par Laurent Villard de l'European Network on Rett syndrome (Inserm).

Le syndrome de Rett est de 1 sur 15.000. Il s'agit d'un handicap mental sévère avec des mouvements stéréotypés. Le gène a été isolé en 1999. Tous les types de mutations sont connus. Il existe 6 modèles animaux. Les équipes de recherche ont réussi à réactiver le gène défectueux chez la souris qui a retrouvé une totale correction du phénotype et une disparition des signes de la maladie. La recherche sur le syndrome de Rett est soutenue par E-rare depuis 2006. Le réseau européen Eurorett réunit 20 équipes en Allemagne, France, Italie, Espagne et Israël. Il crée une base de données européenne et fait des recherches sur les anomalies neuronales. La base de données européenne est coordonnée par 2 chercheurs italiens pour créer des cohortes afin d'améliorer la recherche. Eurorett a touché 1,4 M€ de l'Union. Voir <http://www.eurorett.eu>

Une plus value pour les essais cliniques par Nicolas Levy de l'Inserm

Le projet européen NMD-CHIP vise à améliorer le diagnostic génétique des maladies neuromusculaires.

Session 3 : Pour une meilleure prise en charge des malades : la nécessité de s'organiser à l'échelon de l'Europe par Frédéric Sicard du ministère de la Santé

Les réseaux européens de référence : état des lieux et perspectives par Alexandra Fourcade du ministère de la Santé.

Les centres de référence européens vont se transformer en réseaux européens de référence. Dans un contexte où la Commission a misé sur la mobilité des patients en Europe avec en 2004 la création

d'un groupe à haut niveau dit groupe « Madelin » sur les services de santé, des groupes de travail se sont constitués sur les soins transfrontaliers, sur les professionnels de santé, sur l'évaluation des innovations technologiques, sur l'information et l'e-santé, sur l'évaluation de l'impact des politiques européennes sur la santé, sur la sécurité des patients, sur les réseaux européens de référence, groupe de travail présidé par la France. Ce groupe rassemble 15 pays avec l'expertise extérieure de la Rare disease task force avec des rapports annuels du groupe à la Commission européenne.

En 2004, il y a eu d'abord un état des lieux sur les centres de référence avec les 25 états membres et le choix s'est porté sur les maladies rares pour tester le concept qui a une forte valeur ajoutée pour les maladies rares. Le groupe de travail s'est posé des questions sur la valeur ajoutée, la définition, les critères de sélection de ces centres, sur l'information et sur la base légale de telles structures. Les réponses ont été très différentes mais il y a eu un certain consensus sur l'amélioration de l'accès au diagnostic et aux traitements pour des pathologies nécessitant une concentration particulière de ressources et d'expertise (soins hyper spécialisés). Le but est de maximaliser l'utilisation des ressources et de permettre de bonnes pratiques.

Ces réseaux européens (ECR) seront validés par la volume de sa pratique clinique, sa pluridisciplinarité, son activité de recours pour les diagnostics complexes, son expertise et la diffusion des recommandations de bonnes pratiques, l'enseignement et la recherche, et le travail en réseau (réseaux professionnels d'expertise). Le poids comparatif des critères est variable suivant les pathologies. Les principes généraux sont de favoriser des réseaux européens de référence plutôt que des centres de référence isolés afin d'éviter une hiérarchie entre les centres nationaux ou régionaux et les réseaux européens de référence. Il est également préférable de faire voyager l'expertise ou l'information plutôt que les malades eux-mêmes, sauf en cas de nécessité absolue.

Un exemple de réseau européen par Jean-Charles Deybach du centre de référence sur les porphyries

Les porphyries sont des maladies qui concernent le transport de l'oxygène dans le sang et qui conduisent à des troubles neurologiques et cutanées. Le réseau a démarré avec une subvention de l'Inserm de 80.000€. Ce réseau a créé les consensus de diagnostic et de soins, puis lancé un projet de réseau européen à la DG Sanco avec des objectifs :

- 1- consensus de prise en charge dans toutes les langues de l'Union,
- 2- standardisation de l'utilisation des traitements,
- 3- centres de référence au sein de l'Union,
- 4- bases de données européenne.

Toutes ces données sont sur <http://www.porphyrria.com>

Il y a un centre de référence dans chaque pays de l'Union.

Un pôle de compétitivité : Orphème par Gilles Roche président d'Orphème

C'est le pôle de compétitivité du Nord Pas-de-Calais sur les maladies orphelines. Les pôles de compétitivité sont une idée européenne, c'est l'innovation comme matière du changement économique. Un pôle de compétitivité est une association d'entreprises, de centres de recherche et d'organismes de formation. Orphème a été labellisé en 2006. Il est convecteur de projets collectifs entre entreprises et centres de recherche.

Session 4 : Les maladies rares : le rôle essentiel des associations de malades par Dominique Donnet-Kamel de l'Inserm

Une association de malades : l'AFM pionnière dans le domaine des maladies rares par Françoise Tiennot-Herment, présidente de l'AFM

Les valeurs de l'AFM sont refuser, guérir, résister.

Un collectif national : l'Alliance maladies rares, un combat solidaire pour la reconnaissance des maladies rares et des personnes atteintes par Françoise Antonini, déléguée générale de l'Alliance maladies rares

Les associations de maladies rares se sont rencontrées en 1999 lorsque pour la première fois, un forum s'organise sur les maladies rares.

Un collectif européen ; Eurordis, une voix pour toutes les personnes atteintes de maladies rares en Europe par Yann Le Cam, directeur exécutif d'Eurordis

Eurordis a été fondé en 1997 par l'AFM, Vaincre la mucoviscidose, AIDES et la Ligue nationale contre le cancer. Elle rassemble aujourd'hui 346 membres dans 38 pays, dont 16 fédérations.

Conclusion par Chantal Lecerf, porte-parole de l'Alliance maladies rares