

Grand Angle

www.grandanglesante.fr

Spécial Maladies rares

SOUTENONS LA RECHERCHE, CAR L'ESPOIR EST LÀ

Une maladie est reconnue comme rare lorsqu'elle concerne moins de 1 personne sur 2 000. On dénombre environ 7 000 de ces maladies, qui touchent 3 millions de personnes en France. Mais la plupart de ces maladies gardent encore leur secret : on ignore la cause de plus de la moitié d'entre elles, ce qui compromet la recherche de traitements, et 95 % des maladies rares sont sans traitement à ce jour.



© DR

→ TRIBUNE

Dr Laurent Frenzel,
Responsable du Centre de traitement et de recherche de l'hémophilie (coordonnateur du Centre de référence hémophilie et autres déficits rares en protéine de la coagulation, hôpital Necker-Enfants malades et Institut Imagine, à Paris).

CHANGER LE DESTIN DES PATIENTS HÉMOPHILES. OBJECTIF: GUÉRISON

Les patients hémophiles voient enfin se profiler l'espoir de guérir. L'hémophilie est une maladie génétique héréditaire rare, orpheline, qui existe sous deux formes principales : A et B. Elle touche environ 7 500 personnes en France*. L'hémophilie est un défaut d'un facteur de la coagulation, une protéine qui assure un équilibre de la fluidité du sang. Chez un hémophile, le sang est trop fluide, ce qui occasionne des saignements qui, dans les formes les plus sévères, sont le plus souvent spontanés et internes, au niveau des articulations - chevilles, genoux et coudes. La répétition de ces saignements finit par détruire les articulations concernées. Le point positif est qu'il existe aujourd'hui plusieurs options thérapeutiques. Le concentré en facteur de la coagulation est le traitement historique, mais il reste contraignant, car il nécessite deux ou trois perfusions par semaine. Des traitements ont donc été développés pour une administration par voie sous-cutanée tous les quinze jours pour les patients hémophiles A. Pour les hémophiles B, on a conçu des facteurs à durée de vie prolongée permettant de passer de deux-trois perfusions par semaine à une seule. Aujourd'hui, l'espoir de disposer d'un traitement pour guérir de la maladie réside dans la thérapie génique, qui va corriger le défaut génétique responsable de la maladie en offrant au patient un gène normal, afin qu'il retrouve un taux de facteur de la coagulation normal. Les pistes de recherche pour apporter ce gène sain au patient sont multiples : virus, nanoparticules, édition génomique. Ainsi, les patients recevraient une seule et unique injection de ces traitements, retrouvant une qualité de vie considérablement allégée de la lourde charge mentale que la maladie génère au quotidien. ☺

* Source Mhémio.

Le besoin en termes de recherche se situe déjà au niveau du diagnostic. 80 % des maladies rares étant d'origine génétique, l'enjeu est d'identifier les gènes en cause dans les symptômes observés pour une maladie donnée, via un séquençage génétique du génome du malade. La recherche thérapeutique est très dynamique. Les stratégies de thérapie génique basées sur la connaissance de la cause génétique de la maladie sont diverses : remplacement du gène déficient par administration de gène ou d'ARN messager, blocage d'un gène rendu toxique par une mutation, une réparation ou une « chirurgie » du génome. La stratégie de repositionnement, qui consiste à identifier pour des indications de maladies rares des molécules actives dans une pathologie plus fréquente, a également fait ses preuves. Parmi les succès, le repositionnement d'une molécule déve-



© Svetlana Letto - stock.adobe.com/DR

loppée dans le cancer du sein qui a montré des résultats spectaculaires dans les troubles d'hypercroissance (découverte en France), ou encore la mise au point de petites molécules modulatrices qui ont considérablement amélioré le destin des malades atteints de mucoviscidose.

Sans oublier les espoirs suscités par l'intelligence artificielle (IA) pour aider à repérer des malades non diagnostiqués. Il faut donc continuer à financer la recherche. Les associations de patients, dont l'AFM-Téléthon, font un travail remarquable dans ce sens, et les autres acteurs

publics et privés doivent rester mobilisés.

L'enjeu est aussi d'aider la recherche et le développement dans le domaine des maladies ultrarares, dont le modèle économique est très problématique et qui n'ont, pour cette raison, pas de budget spécifique. L'espoir est là, ne le laissons pas s'éteindre ! ☺



© Fondation Maladies rares / DR

Pr Daniel Scherman
Directeur de la Fondation Maladies rares

Culture du doute → RÉDUIRE L'ERRANCE DIAGNOSTIQUE

Sanofi lance le premier outil digital de pré-diagnostic et diagnostic différentiel accelRare®, qui ambitionne d'accélérer la prise en charge des patients atteints de maladies rares. Rencontre avec Etienne Van der Elst, Chef de projet Digital Innovation Sanofi.

L'intelligence artificielle est un axe stratégique fort chez Sanofi, qui peut améliorer le parcours de soins des patients en errance diagnostique. Après deux ans de développement et de tests, accelRare® voit le jour pour aider les médecins de ville dans leur démarche diagnostique de maladies rares.

Quelle est la genèse d'accelRare® ?
Réduire l'errance diagnostique dans les maladies rares est un enjeu majeur et une priorité du 3^e Plan national Maladies rares (2018-2022). L'outil accelRare® est une des 14 solutions issues du Livre blanc UniR que nous avons publié en 2018. Nous avons réuni une quarantaine d'acteurs dans les maladies rares : les filières de Santé maladies rares, des professionnels de santé experts et non experts, des associations de patients, des fondations et des start-up digitales.

Quelle est la vocation d'accelRare® et quels sont ses atouts ?

Notre outil de pré-diagnostic et diagnostic différentiel anonyme et gratuit est destiné à aider les médecins à envisager une possible maladie rare. Face à un patient qui présente une situation clinique atypique, accelRare® peut les aider à évoquer un diagnostic de maladie rare et à l'orienter vers un centre expert. L'outil accelRare® utilise

l'intelligence artificielle de MedVir, start-up française, certifié dispositif médical de classe I en Europe pour lequel MIS est le fabricant. Véritable intelligence augmentée, il ne se substitue en aucun cas au médecin mais l'accompagne dans sa démarche diagnostique. Le pré-diagnostic et diagnostic différentiel sont calculés à partir des symptômes décrits par le patient, ses antécédents et ses résultats d'examen médicaux. En moins de dix minutes seulement, accelRare® accompagne le médecin dans sa prise de décision. L'outil recense à ce jour 270 maladies rares pour lesquelles il existe une prise en charge adaptée en France. accelRare® a été développé et testé avec la collaboration de 50 experts de 11 filières de santé maladies rares. Une fiabilité de 87 % a été obtenue à l'issue de ces tests.

Quelles sont les prochaines étapes ?

Notre ambition est qu'accelRare® devienne l'outil mondial de référence dans le pré-diagnostic de maladies rares pour les médecins. Nous comptons l'étendre dans tous les pays européens et dans le monde. Notre objectif est aussi de continuer à enrichir accelRare® avec d'autres maladies rares qui présentent une errance diagnostique dans le réseau primaire de soins. ☺ S. G.



© Sanofi / DR

Etienne Van der Elst

Trajectoire DE LA CRÉATION AU RAYONNEMENT INTERNATIONAL D'UNE FILIÈRE

Fimatho est un modèle d'évolution fulgurante qui occupe aujourd'hui une place de choix dans l'écosystème des maladies rares. Présentation par le Pr Frédéric Gottrand* et Audrey Barbet, respectivement coordonnateur et cheffe de projet Fimatho.

Créée il y a juste dix ans, la Filière de santé des Maladies rares abdomino-thoraciques (Fimatho) couvre aujourd'hui un large champ de maladies rares digestives - pancréas, intestin, œsophage, estomac et coupole diaphragmatique - du prénatal jusqu'à l'âge adulte. La filière a mûri, associant progressivement des équipes médicales pluridisciplinaires, 11 sociétés savantes, 21 structures de recherche et 15 associations de patients. Son périmètre d'action s'est élargi au diagnostic anténatal, la transition vers l'âge adulte, la recherche translationnelle et épidémiologique, les sciences humaines et sociales, l'éducation thérapeutique du patient et la formation des professionnels de santé et des familles. Nous œuvrons avec les patients : notre comité de direction compte un patient qui a la même voix que les autres membres et nous créons des formations de parents experts. La filière est ouverte sur les DOM-TOM, où l'accès aux soins est plus difficile. Enfin, la création des équivalents européen et international de Fimatho est une grande fierté pour nous. Notre moteur quotidien est de faire que les malades vivent, au lieu de simplement survivre avec leur maladie. ☺

* CHU de Lille.

Filière des maladies rares abdomino-thoraciques



FIMATHO

Filière des maladies rares abdomino-thoraciques



© Amylyx / DR

Constance Sabbagh

Présentez-nous Amylyx.
Amylyx est une entreprise américaine spécialisée dans les maladies neurodégénératives rares. Alors qu'ils étaient encore étudiants en neurosciences, Joshua Cohen et Justin Klee, aujourd'hui nos co-CEOs, se sont demandé quelle était la cause de la mort neuronale. Un travail de recherche et des discussions avec des experts et des personnes atteintes de ces maladies, dont la SLA (maladie de Charcot), leur ont permis d'identifier des pistes. Ainsi est né Amylyx, en 2013. Notre laboratoire, implanté en Europe depuis 2021, souhaite apporter rapidement des solutions aux maladies neurodégénératives telles que la SLA, le syndrome de Wolfram et la paralysie supranucléaire progressive.

Urgence → ACCÉLÉRER LA PRISE EN CHARGE DES MALADIES RARES NEURODÉGÉNÉRATIVES

Le laboratoire Amylyx ambitionne de répondre au besoin médical non couvert dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA). Entretien avec Constance Sabbagh, General Manager d'Amylyx France.

Quelles sont les actions d'Amylyx dans la SLA ?
Dans la SLA, liée à la mort des neurones moteurs, la perte d'autonomie du malade arrive rapidement, et l'issue fatale intervient dans les trois à cinq ans suivant l'apparition des premiers symptômes. En France, 6 500 personnes sont touchées et 1 800 nouveaux cas diagnostiqués par an. Le besoin médical est important, faute d'innovation notable depuis vingt-cinq ans en Europe. Nous avons adopté une approche focalisée et collaborative qui nous a permis de mettre un traitement sur le marché nord-américain en moins de dix ans⁽¹⁾. Notre stratégie consiste à viser plusieurs voies physiopathologiques. Nous avons notamment un essai clinique de phase III en cours⁽²⁾ et d'autres projets de recherche.

Outre la recherche de traitements, menez-vous d'autres projets ?
Au niveau global, nous sommes par exemple engagés dans un projet testant un biomarqueur pour détecter la SLA. Le délai moyen pour po-

ser un diagnostic est de onze mois environ. Il est crucial de réduire ce temps et cette phase angoissante pour le patient, et de favoriser une meilleure prise en charge le plus tôt possible. En France, nous avons également apporté notre soutien financier au développement d'une nouvelle application, RDK (Rare Disease Knowledge), qui aide les

médecins à détecter les maladies rares et à adresser le patient le plus rapidement possible à un centre de référence. Nous avons développé la campagne « Together for ALS⁽²⁾ » aux côtés de l'ARSLA⁽³⁾ pour illustrer le vécu des patients et de leur entourage. Enfin, nous soutenons une coalition européenne qui vise à porter des recommandations au niveau

politique pour une prise en charge plus efficace de la SLA, et souhaitons en 2024 contribuer à la même démarche en France. **S. G.**

1) Dans l'Union européenne, le traitement d'Amylyx fait l'objet d'essais cliniques et n'est pas autorisé par l'Agence européenne du médicament.
2) www.togetherforals.com (Ensemble pour la SLA).
3) Association pour la Recherche Sur La SLA.

Algorithme

ACCÉLÉRER LA PRISE EN CHARGE DES MALADIES RARES

As We Know[®], Tekkare[®] et Orphanet-Inserm ont codéveloppé RDK, un outil pour lutter contre l'errance diagnostique. Les détails avec Bruno Sarfati, Président de Tekkare[®] et As We Know[®].

RDK (Rare Disease Knowledge) est une application développée avec Orphanet-Inserm pour combattre le fléau de l'errance diagnostique dans les maladies rares. Un patient atteint de maladie rare attend en moyenne cinq ans avant d'obtenir son diagnostic, ce qui engendre du stress, beaucoup d'exams médicaux et une grande détresse pour lui et son entourage. Cette errance génère également des frais importants pour notre système de santé. Par ailleurs, un diagnostic tardif peut avoir des conséquences physiques lourdes.

RDK est destinée aux médecins et condense la connaissance sur 6 200 maladies rares. Il est humainement

impossible pour un médecin de connaître l'ensemble de ces maladies, qui sont le plus souvent assez complexes. Avec RDK, nous avons voulu aider les médecins de première ligne – généralistes, spécialistes de ville, internistes – à orienter le plus vite possible le patient vers le bon centre expert, qui pourra poser le diagnostic. Pour éviter toute barrière à l'utilisation, l'application est gratuite, anonyme et ne collecte aucune donnée. Le médecin indique les symptômes de son patient et l'algorithme intelligent de l'application va l'orienter vers les maladies qui génèrent ces symptômes et vers les centres experts les plus proches. **S. G.**

Communiquer → FAIRE ACCEPTER LES DIFFÉRENCES

La filière TETECOUCOuvre pour l'intégration des personnes atteintes de maladies rares de la tête, du cou et des dents. Témoignage du Pr Nicolas Le Boulanger, chirurgien ORL et cervico-facial à l'hôpital Necker-Enfants malades et coordonnateur de la filière TETECOUCO.

Il existe plus de 2 000 maladies rares de la tête, du cou et des dents, qui touchent plusieurs dizaines de milliers de patients. Au-delà du retard de développement qu'elles engendrent, les malformations associées à ces maladies ont un fort retentissement esthétique et fonctionnel. Notre filière joue un rôle dans la recherche, le parcours de soins, la formation, l'information et la coordination des différents acteurs du système de santé. Nous soutenons la création de multiples supports de communication – dont notre site Internet* – et sommes très présents sur les réseaux sociaux. L'enjeu est de faire connaître et accepter les maladies qui nous concernent et de favoriser l'insertion sociale, scolaire et professionnelle des patients. Pour cela, nous travaillons avec 34 associations de patients et familles atteints de ma-

ladies rares de la tête, du cou et des dents. Un exemple : nous avons soutenu la création de films d'information à destination des employeurs afin de faire accepter les différences



© Julien CHESEP-TETECOUCO / DR

et de faciliter le recrutement. Tous les ans, nous organisons des journées Recherche et innovation, des rencontres et une journée nationale. Pour faire bouger les lignes, il faut informer. **Propos recueillis par S. G.**
* www.tete-cou.fr

Maladies neuromusculaires → MIEUX COMPRENDRE L'ERRANCE DIAGNOSTIQUE

FILNEMUS regroupe 68 centres experts, avec une bonne couverture du territoire national en termes de prise en charge des patients, explique le Pr Shahram Attarian, son coordonnateur. Nous avons constitué un vaste observatoire, visant à analyser les données de nos patients sur leur parcours de soins. Outre l'errance diagnostique, le but est également de mieux évaluer l'impasse diagnostique, c'est-à-dire l'échec à déterminer la cause de la maladie après avoir mis en œuvre l'ensemble des investigations disponibles. « L'analyse des parcours de soins de 40 000 patients met en lumière 6 000 cas d'errance et 1 500 cas d'impasse diagnostique », précise le Pr Attarian.

UN LONG CHEMIN

« Nos résultats révèlent heureusement que ni le niveau de revenus ni le lieu de résidence ne constituent une cause d'errance diagnostique. La complexité et la longueur du processus diagnostique, ainsi que l'absence de traitement pour une partie des maladies, sont les principales causes, ajoute le Pr Attarian. Le chemin est long, jusqu'au diagnostic génétique. Il faut en moyenne un an



© FILNEMUS / DR

Pr Shahram Attarian

Sept ans en moyenne pour l'ensemble des maladies rares, parfois plus pour certains patients... L'errance diagnostique constitue un véritable parcours du combattant pour les patients. Afin d'y remédier, la filière des maladies neuromusculaires (FILNEMUS) porte depuis trois ans un projet pilote destiné à décrypter les causes de cette errance diagnostique, afin de mieux y répondre.

entre la réalisation des examens et le rendu des résultats. » Ce retard est exacerbé par le fait que près de la moitié des patients sont perdus de vue, reflétant un profond découragement de leur part.

« Enfin, la complexité des maladies rares pour la médecine de ville pèse lourd. Le délai entre le premier symptôme, généralement non spécifique, et l'adressage dans nos centres, est de dix ans en moyenne, relève le Pr Attarian. Ce travail pilote nous permet d'agir sur certaines causes, par exemple la formation des médecins, l'information des patients, l'optimisation du parcours diagnostique et du suivi du patient. »

UNE MOBILISATION ACCRUE DES RESSOURCES EST ESSENTIELLE

Face à la crise hospitalière actuelle et à la nécessité d'intégrer de nouvelles technologies, une mobilisation accrue des ressources est essentielle pour réduire ces délais diagnostiques. Ces efforts visent à fournir aux patients l'attention et les soins dont ils ont besoin, marquant un pas en avant dans la lutte contre l'errance diagnostique.

Stéphane Corenc

Stratégie → L'INNOVATION À 360 DEGRÉS

Le laboratoire Janssen, du groupe Johnson & Johnson, est investi dans le traitement de plusieurs maladies rares, comme l'explique Véronique Schmitt, Directrice de l'accès au marché chez Janssen France.

« Depuis cent trente ans, notre entreprise fait le choix de l'innovation, en s'appuyant sur sa recherche interne mais aussi sur de nombreux partenariats externes. Nous sommes convaincus de la pertinence des collaborations public/privé, c'est pourquoi nous avons renforcé notre stratégie externe avec l'ambition d'exploiter la convergence de la data science et de la R & D traditionnelle », affirme Véronique Schmitt. Fidèle à sa raison d'être – « Ensemble, sans attendre, pour transformer la vie des patients » – Janssen s'investit pour répondre à des besoins non satisfaits dans des maladies rares, voire ultra-rares. « Nous proposons, par exemple,

des traitements contre l'hypertension artérielle pulmonaire, une forme rare et très invalidante d'hypertension pulmonaire, précise Véronique Schmitt. Impliqués dans le développement de médicaments de thérapie innovante, nous développons également une thérapie génique pour améliorer la prise en charge d'une maladie ultra-rare en ophtalmologie. » L'entreprise teste, par ailleurs, une thérapie qui, potentiellement, pourrait être autorisée dans plus de dix indications, dont plusieurs concernent des maladies rares. « Outre la force de notre portefeuille de médicaments, nous sommes également fiers de contribuer au

4^e Plan national Maladies rares, qui incarne l'excellence française en matière de lutte contre les maladies rares », indique Véronique Schmitt. Un travail collectif auquel Janssen a à cœur de s'associer, aux côtés des associations de patients, des filières de référence et des autorités sanitaires. « La France ne doit pas rater le virage des thérapies innovantes, estime Véronique Schmitt. Il faut des financements à la hauteur des besoins et adapter les modalités d'évaluation aux enjeux spécifiques des maladies rares pour un accès équitable des patients aux traitements dont ils ont besoin. » **S. C.**



© Janssen / DR

Véronique Schmitt

Défis → UNIR SES FORCES POUR FAIRE AVANCER LA RECHERCHE

Avec la filière de santé maladies rares SENSGENE, la France dispose d'un véritable réseau de pointe au service des maladies rares sensorielles. Précisions du Pr Hélène Dollfus, coordinatrice de la filière, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.



© Yves Trédier - SENSGENE / DR

Qu'est-ce que la filière SENSGENE ?

SENSGENE est l'une des 23 filières de santé au service des maladies rares en France, constituée de 20 centres de référence et de 71 centres de compétence, consacrée à l'œil et aux surdités. Les centres reçoivent les patients pour un avis diagnostique, un accès aux tests génétiques, un accompagnement dans leur prise en charge, éventuellement un traitement ou pour participer à un essai clinique.

Cette organisation en filière a généré une véritable collaboration entre les centres, pour déposer conjointement des projets de recherche ou

créer et alimenter des bases de données communes notamment.

Quelle est la situation pour les maladies rares de l'œil ?

Les dystrophies héréditaires de la rétine, qui représentent plus de 60 % des consultations, touchent environ 30 000 personnes en France, avec 330 nouveaux cas par an. Dans la forme classique, les symptômes sont des difficultés de vision en ambiance nocturne, un rétrécissement graduel du champ visuel et une possible atteinte de la vision centrale. Il en résulte un handicap visuel souvent majeur, voire une cécité. Grâce au Plan France Médecine Génomique

et aux laboratoires des CHU, plus de 400 patients par an bénéficient d'un diagnostic génétique par analyse du génome entier, essentiel pour réduire l'errance diagnostique et permettre de futures approches thérapeutiques personnalisées.

Quels sont les traitements disponibles et les recherches en cours ?

Il existe aujourd'hui un traitement de thérapie génique pour une seule des formes précoces de rétinopathie chez l'enfant, ce qui est une avancée extraordinaire. Le défi de la recherche fondamentale est de développer des approches théra-

peutiques basées par exemple sur la génétique ou des approches pharmacologiques pour ralentir la dégénérescence de la rétine. Pour réaliser des essais cliniques, il faut déterminer les critères d'efficacité les mieux adaptés et encourager les industriels et les agences réglementaires à dialoguer avec les associations de patients et les médecins. Soulignons, enfin, le projet RaReTiA, mené par les médecins des centres SENSGENE pour créer un entrepôt d'images de rétine afin de les exploiter grâce à l'intelligence artificielle, en vue par exemple d'optimiser le diagnostic. **S. G.**
www.sensgene.com

Souffle → UNE PRISE EN CHARGE ORGANISÉE DES MALADIES RESPIRATOIRES RARES

La filière RespiFIL est dotée de centres coordonnateurs pédiatriques et adultes pour accompagner les patients de tout âge. Le point avec le Pr Christophe Delacourt, pneumopédiatre, coordonnateur de RespiRare, et le Pr Vincent Cottin, pneumologue, coordonnateur d'OrphaLung.

RespiRare est le centre de référence destiné aux maladies respiratoires rares pédiatriques. Ces maladies sont d'origines génétiques, malformatives ou acquises au cours de l'enfance. Des progrès importants ont été faits en médecine prénatale pour identifier les malformations pulmonaires et guider les couples dans un parcours de soins adapté. Des progrès thérapeutiques considérables ont également concerné certaines pathologies interstitielles diffuses. Ainsi, dans la protéinose alvéolaire pulmonaire congénitale, après la découverte du gène responsable, l'équipe de Necker a pu démontrer qu'une supplémentation en méthionine avait un effet bénéfique spectaculaire qui conduit à une quasi-rémission de cette maladie, auparavant associée à 40 % de mortalité. Autre progrès : la preuve de l'efficacité impressionnante des anti-JAK sur certaines maladies inflammatoires respiratoires de l'enfant comme les hémorragies alvéolaires sans cause identifiée. RespiRare mène également des actions dans le cadre de la greffe pulmonaire pédiatrique, pour apporter aux rares enfants concernés un environnement totalement pédiatrique,

© RespiFIL / DR
Pr Christophe Delacourt

« Notre force réside vraiment dans le réseau que nous avons créé. »

© RespiFIL / DR
Pr Vincent Cottin

avant, pendant et après la greffe, et qui tient compte de l'ensemble de leurs besoins somatiques et psychologiques. Une fois la transition enfant-adulte assurée, les patients sont pris en charge au sein du réseau OrphaLung, qui regroupe 1 centre coordonnateur, 9 centres constitutifs et 19 centres de compétence au niveau national y compris à la Guadeloupe et à la Martinique. On dénombre une centaine de maladies rares pulmonaires chez l'adulte, et celle qui nous occupe le plus est la fibrose pulmonaire. Nous avons une mission de soins, mais également de recherche, d'information et de formation, c'est pourquoi nous avons récemment organisé une réunion d'information des patients atteints de fibrose pulmonaire pour leur expliquer tous les aspects de la maladie et sa prise en charge. Nous conduisons aussi des essais thérapeutiques *via* au moins un PHRC* par an avec, notamment, un essai qui a conduit à arrêter l'utilisation des immunosuppresseurs dans les exacerbations de fibrose, et qui a eu des répercussions au niveau mondial. Notre force réside vraiment dans le réseau que nous avons créé. **S. G.**

*Programme hospitalier de recherche clinique.

Militer → EN FINIR AVEC L'ERRANCE DIAGNOSTIQUE, UNE NÉCESSITÉ POUR LES MALADES ET LEURS AIDANTS

Alliance maladies rares soutient l'application RDK*, développée par Tekkare et Orphanet. Hélène Berruë-Gaillard, sa Présidente, explique pourquoi.

Quelle est la vocation d'Alliance maladies rares ?

L'Alliance maladies rares rassemble 240 associations de patients et représente 3 millions de Français concernés par 7 000 maladies rares. Ses missions sont de porter la voix des malades auprès des pouvoirs publics, d'accompagner, de former et d'informer les associations de malades, de sensibiliser les professionnels de santé et le grand public aux maladies rares.

Quelle solution peut apporter l'application RDK aujourd'hui ?

Dans les maladies rares, l'errance diagnostique est un fléau de santé publique, avec des conséquences désastreuses pour les malades et leurs aidants. Nommer sa maladie, celle de son enfant permet d'entrer dans le combat, de sortir de l'isolement, d'accéder à des traitements pertinents. Conçue pour les professionnels de santé, RDK (Rare Disease Knowledge) est une solution numérique nouvelle, indispensable pour accélérer les diagnostics. Il y a 7 000 maladies rares. Un médecin ne peut pas les connaître toutes. Avec RDK, il dispose désormais d'un outil fiable. A partir d'une entrée par symptôme, il peut obtenir le nom d'une ou de plusieurs maladies rares potentielles



et être guidé vers l'un des 2 300 centres hospitaliers experts capables de poser le diagnostic.

Comment soutenez-vous cette initiative ?

En 2024, nous sensibilisons tous les pédiatres en ville, car 75 % des maladies rares débutent pendant l'enfance. Il est essentiel qu'ils connaissent RDK, mais aussi qu'ils sachent que les maladies rares sont fréquentes et les malades nombreux : 1 personne sur 20 souffre d'une maladie rare. Les pédiatres voient beaucoup d'enfants atteints

d'une maladie rare. Face à des symptômes parfois courants mais variés, il faut qu'ils s'interrogent : « Et si c'était une maladie rare ? » Dès lors, RDK peut les aider. Nous développons également des partenariats avec des académies, des syndicats de médecins, de pharmaciens... Il faut sensibiliser, former tous les professionnels de santé, mais aussi communiquer avec le grand public. Le chantier est immense. Dans le cadre du 4^e PNMR (Plan national Maladies rares), nous militons pour que les pouvoirs publics s'engagent, pilotent et financent une stratégie de communication et de formation ambitieuse, adaptée à chacun des publics concernés. **S. G.**

*RDK : Rare Disease Knowledge

Handicap → VIVRE AVEC LA MALADIE

Pour la filière OSCAR⁽¹⁾, l'insertion sociale des patients est une priorité au même titre que l'accès aux traitements. Interview du Pr Agnès Linglart, pédiatre et animatrice de la filière.

Présentons-nous la filière OSCAR. La filière OSCAR rassemble quatre réseaux nationaux de centres d'expertise pour les pathologies rares du squelette, des dents, du métabolisme, de la minéralisation des os et de la croissance du squelette. Elle comprend des centres de référence, des laboratoires de diagnostic, des équipes de recherche et des associations de patients. On dénombre plus de 450 maladies dans la filière, touchant plus de 7 000 patients en France⁽²⁾. Parmi elles, l'ostéogénèse imparfaite, l'achondroplasie, le rachitisme, la dysplasie fibreuse des os, les syndromes d'Ehlers-Danlos.

Certaines pathologies sont déposables *in utero*, létales dès la naissance ou nécessitent un traitement rapide pour limiter les complications qui s'accumulent au cours de la vie. Trop peu de ces pathologies ont un traitement disponible aujourd'hui, même si des progrès thérapeutiques énormes ont été faits ces dernières années.

Quel est le rôle de la filière au long du parcours de soins des malades ?

Beaucoup des maladies rares touchant le squelette et les dents sont à risque de retard de croissance, de fractures et de handicap dû à des dif-

ficultés de mobilité. Nous devons permettre à chacun d'avoir un diagnostic et d'accompagner les patients et les professionnels de santé dans cette démarche diagnostique qui inclut le développement de biomarqueurs osseux, de techniques de mesure de la marche, de radiologie et de génétique. Notre rôle est aussi de structurer les prises en charge médicales et médico-sociales, de faciliter l'insertion sociale et professionnelle et les démarches administratives.

Quelle place tient la recherche pour votre filière ?

C'est un pilier essentiel de la filière

et nous soutenons différents volets de la recherche. La recherche en sciences humaines et sociales est essentielle pour mesurer l'impact des pathologies sur le parcours de vie des patients. La recherche fondamentale permet de mieux comprendre les mécanismes des maladies et d'identifier de nouvelles stratégies thérapeutiques. La recherche pré-clinique est notamment active sur l'amélioration de la croissance osseuse et du métabolisme de la vitamine D et le traitement des formes génétiques du rachitisme. La recherche clinique, très dynamique, vise à mieux définir l'his-



© OSCAR / DR

Pr Agnès Linglart

toire naturelle des maladies, à accélérer l'arrivée de traitements et à collecter des données sur ces traitements. **S. G.**

- 1) www.filiere-oscar.fr
- 2) Données de la Banque nationale des Maladies rares.

Avenir → POUR UNE SYNERGIE AU SERVICE DES PATIENTS

Comment Takeda accompagne-t-il le patient atteint de maladie rare ?

Un patient accompagné est un patient dont la juste prise en charge et un parcours de soins personnalisés sont assurés.

Le futur de la prise en charge des patients devrait donc se faire au travers d'une approche plus holistique et collective. Pour soutenir cette ambition, Takeda est notamment partenaire de Calivia, un outil d'accompagnement des patients atteints d'angio-œdème héréditaire et de leurs proches pour leur apporter des conseils dans leurs parcours de soins et de vie avec la maladie. Takeda a également créé une application en hématologie permettant d'adapter le traitement du patient à son mode de vie et à son profil pharmacocinétique.

Par ailleurs, nous venons de créer l'e-magazine *Tous rares*, né d'une initiative collective unique, pour offrir une vision prospective pour les maladies rares.

Comment mettez-vous les technologies innovantes au

service des maladies rares ?

L'errance diagnostique est critique dans les maladies rares, une problématique dont Takeda s'est saisi. Par exemple, l'IA peut permettre d'optimiser le parcours de soins du patient, c'est pourquoi nous soutenons une étude de la start-up Codoc, qui évalue le déploiement en France d'algorithmes de recherche de mots-clés sur la base de la technologie NLP (*Natural Language Processing*) à partir d'entrepôts de données de santé. Le projet RedFlag vise à identifier, à l'aide de l'algorithme, un patient à haut risque d'être atteint d'une maladie rare et susceptible d'être en errance diagnostique. Takeda soutient aussi le développement d'un module de formation pour les médecins sur la maladie de Fabry au sein de RareSim, une plateforme de simulation numérique mettant le médecin face à un patient virtuel qui présente un tableau clinique complexe, afin d'entraîner son raisonnement et d'encourager la culture du doute. En bref, nous souhaitons nous engager au-delà du médicament en accompagnant nos innovations thérapeutiques d'innovations digitales de rupture.

« Le parcours de soins dans les maladies rares doit être servi par des solutions innovantes et des collaborations multiples. »

Le point de vue de Nienke Feenstra, Présidente de Takeda France.



© Takeda France / DR

Quelle place Takeda accorde-t-il aux données de santé ?

Pour comprendre comment mieux traiter les patients, la collecte des données de façon systématique est un atout.

Takeda est membre du consortium Agoria Santé, qui rassemble des acteurs de santé et de la science

des données autour d'une solution sécurisée pour améliorer l'analyse des données de santé. L'objectif est de créer de la valeur au bénéfice des patients et du système de santé, par exemple en démontrant la valeur des médicaments en vie réelle.

© S. G.

* Angio-œdème héréditaire.

ZOOM SUR L'E-MAGAZINE TOUS RARES

À l'aube du PNMR4, Takeda a réuni 80 personnes, dont 30 parties prenantes externes, pour un exercice d'intelligence collective unique et faire naître un e-magazine consacré aux maladies rares : *Tous rares*.

Fin 2023, associations de patients, chercheurs, professionnels de santé, start-uppers, experts de l'IA, institutionnels et collaborateurs Takeda France se sont réunis pour produire en une journée plus de 120 contenus exclusifs, parmi lesquels des infographies, articles, dessins, vidéos, interviews, podcasts... Cette journée a permis d'échanger autour des thématiques d'errance diagnostique, de parcours de soins du patient, de l'apport des nouvelles technologies, innovations et IA dans la prise en charge des patients, ou encore de la place des données de santé.

Dix recommandations ont été émises à l'issue de cette journée pour faire bouger les lignes dans les maladies rares. A travers cette initiative, l'objectif est de raconter au sein de la plateforme *Tous rares* l'histoire des maladies rares et de proposer une vision prospective de la prise en charge des patients. « Cette journée renforce et démontre la complémentarité et les possibilités de collaboration qui peuvent exister entre le secteur public et privé », a-t-on pu entendre à l'issue de la journée. ©



© Brigitte Baudesson - Kyowa Kirin / DR

Emilie Bugeat-Toussaint

Du dépistage néonatal à l'accompagnement des patients, Kyowa Kirin confirme son engagement dans les maladies rares.

Echange avec Emilie Bugeat-Toussaint, Directrice générale France BeNeLux Kyowa Kirin.

Pouvez-vous, en quelques mots, nous présenter Kyowa Kirin ?

Kyowa Kirin est un groupe pharmaceutique japonais mondial intervenant dans le métabolisme osseux, en hématologie et principalement dans les maladies rares. En France, nous commercialisons deux anticorps monoclonaux dans ces pathologies. Fin 2023, nous avons obtenu le remboursement de l'une de nos molécules dans le traitement de l'ostéomalacie oncogénique (TIO).

Engagement → FAIRE PROGRESSER LA PRISE EN CHARGE

En janvier 2024, notre produit dans l'hypophosphatémie liée à l'X (XLH) est devenu un traitement de première intention en pédiatrie. Par ailleurs, notre laboratoire est très orienté sur l'innovation et les technologies de pointe, avec 50 produits dont 4 anticorps monoclonaux.

L'engagement de Kyowa Kirin dans les maladies rares se poursuit-il au-delà de la recherche ?

Absolument ! Nous collaborons avec les centres experts, filières de santé et instances dans les maladies rares pour faire progresser la connaissance de ces pathologies. Nous avons récemment organisé la 3^e édition de l'Exchange Academy, une journée scientifique sur l'XLH et le TIO qui a rassemblé des experts pour faire le point sur l'avancée des connaissances et partager les savoirs, afin d'améliorer la prise en charge des patients concernés. Nous apportons notre support institutionnel à la diffusion d'articles et de newsletters dédiés à la communauté des patients XLH sur la plateforme Carenity, où les personnes concernées ou intéressées peuvent échanger sur la maladie et ses implications dans leur vie quotidienne.

Kyowa Kirin souhaite aussi s'engager dans le dépistage néonatal. Nous envisageons de soutenir le projet Perigenomed, mené par le Pr Faivre au CHU de Dijon, dont l'objectif est de détecter dès la naissance certaines maladies rares d'origine génétique. Au-delà d'un engagement médical, c'est un réel engagement sociétal.

Votre engagement sociétal prend-il d'autres formes ?

Oui, dans le cadre de notre politique RSE, nous avons mis à disposition de nos collaborateurs un forfait mobilité durable. Ce dispositif gouvernemental encourage l'utilisation des transports en commun, des vélos et toute autre mobilité douce. Cela fait plus de deux ans que nous ne commandons plus que des voitures hybrides et électriques. D'ailleurs, notre parc automobile est constitué aujourd'hui de plus de 60 % de voitures électriques. Enfin, nous avons récemment déménagé dans des bureaux conçus dans une optique écoresponsable, notre bâtiment bénéficiant des meilleures normes environnementales et énergétiques en vigueur. © S. G.

KKI/FR/KKI/0100 - Février 2024
Information communiquée par Kyowa Kirin

Services → ACCOMPAGNER LES PATIENTS AU QUOTIDIEN

Le laboratoire Sobi s'est donné pour mission de transformer la vie des patients atteints de maladies rares. Eclairage de Sébastien Le Roux, Directeur général Sobi France & Belgique.

Sobi est un laboratoire suédois spécialisé dans les maladies rares hématologiques et immunologiques. Présents en France depuis 2006, nous nous engageons à fournir un accès à des traitements et services personnalisés innovants.

Dans cette démarche constante d'amélioration des parcours de soins, nous collaborons étroitement avec les centres experts et les associations de patients comme en hémophilie, par exemple. Les patients atteints d'hémophilie sont sujets à des saignements dans leurs articulations, qui impactent fortement leur quotidien et engendrent des dommages à long terme.

Chez Sobi, nous commercialisons des traitements anti-hémophiliques, mais notre mission dépasse cette seule dimension. Elaborée avec des experts, l'application HemoCoach⁽¹⁾ que nous proposons, offre à tous les patients la possibilité de pratiquer une activité physique adaptée à leur hémophilie. Nous mettons également à leur disposition le site

Internet Hémophilie Liberate Life⁽²⁾ qui apporte des informations aux patients et à leurs proches, guidant petits et grands pour vivre pleinement au-delà de l'hémophilie.



© @testudio.prphil.boutefeur-sobi / DR
Sébastien Le Roux

Ces initiatives concrètes témoignent de l'engagement de Sobi envers les patients atteints de maladies rares. © S. G.

1) Disponible sur Google Play et App Store.

2) Comprendre & vivre avec l'hémophilie - Hémophilie Liberate Life (hemophilie-liberatelifr.fr).

Espoir → MALADIES DU GLOBULE ROUGE : LA RÉVOLUTION DANS LE SANG

La filière MCGRE met l'accent sur les innovations qui vont changer la vie des malades. Le Pr Frédéric Galacteros, généticien et animateur de la filière MCGRE, en détaille le contenu.

Qu'est-ce que la filière de santé MCGRE et quelles sont les pathologies concernées ?

La filière MCGRE est celle des maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse. Notre activité couvre les domaines du soin, de la recherche, de la formation et de l'information. Au premier rang des pathologies du globule rouge : la drépanocytose et les thalassémies. La drépanocytose est une maladie très sévère et handicapante qui concerne au moins 25 000 personnes et environ 600 nouveau-nés par an en France. Les thalassémies sont des patholo-

gies qui requièrent des transfusions régulières : environ 800 patients en France, dont environ 400 dépendent des transfusions sanguines mensuelles pour leur survie. L'espérance de vie d'un malade atteint de drépanocytose est inférieure d'au moins trente ans à la moyenne française, et celle d'un malade atteint de thalassémie d'au moins vingt-cinq ans. Il y a donc un besoin médical très important pour ces pathologies.

Quelles sont les pistes de recherche pour traiter ces maladies ?

La piste phare et révolutionnaire est la thérapie génique, qui résout le pro-



© Hamid Azmoun - MCGRE / DR
Pr Frédéric Galacteros

blème des hémoglobines adultes de mauvaise qualité ou insuffisantes en réactivant la synthèse d'hémoglobine fœtale. Cette voie fonctionne suffisamment bien pour permettre au malade de mener une existence normale. Les patients n'auront plus besoin d'être transfusés ou hospitalisés quand leur maladie se complique. Environ 100 patients atteints de thalassémie pourraient désormais bénéficier, via un accès précoce, de cette innovation pour laquelle l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est espérée avant la fin du mois. L'AMM pour la drépanocytose est espérée pour la fin de l'année.

Quels sont les projets majeurs en cours de la filière ?

Nous sommes accaparés par la généralisation du dépistage systématique de la drépanocytose en métropole, dépistage qui n'était jusque-là systématique que pour les départements ultramarins. Un autre gros projet de la filière est le DPI, support informatique versatile qui offre toutes les fonctions nécessaires à la prise en charge vitale de ces patients. Ce DPI, nommé Siclopédie, sera disponible gratuitement et servira autant à la recherche qu'au suivi des malades. © S. G.

www.filiere-mcgre.fr