

REGARDS CROISÉS SUR LES MALADIES RARES

Pour une approche globale et transversale des maladies rares

Sous la direction de Serge Guérin

Février 2023



Sommaire

1

ÉDITORIAUX

2

MALADIES RARES, DE QUOI PARLE-T-ON ?

3

REGARDS CROISÉS SUR LES MALADIES RARES

4

ET MAINTENANT ?

5

ENTRETIENS

1 | ÉDITORIAUX



CÉLINE KHALIFÉ,
DIRECTRICE GÉNÉRALE D'ALEXION FRANCE

Depuis trente ans, Alexion concentre ses forces, son énergie et ses capacités d'innovation dans la recherche de solutions thérapeutiques pour répondre aux besoins des patients atteints de maladies rares.

La France a, depuis des décennies, pris ce sujet à bras-le-corps en initiant des plans de santé publique spécifiques. Ces plans ont permis l'organisation des soins en filières autour de centres experts, sur l'ensemble du territoire, permettant aux patients un accès plus rapide à des professionnels de santé spécialistes de leur maladie rare. Cette organisation et ce maillage territorial renforcent le dynamisme de la France en termes d'essais cliniques.

Au fil des ans, au-delà de la science et de la médecine, impossible de ne pas entendre les questionnements des familles aux vies bouleversées par la maladie. Impossible d'ignorer l'impact social pour les porteurs de maladies rares parfois invisibles et pourtant si présentes au quotidien.

Les malades, leurs proches, les aidants, les chercheurs, les médecins, les associations : il nous a semblé indispensable de leur donner la possibilité de partager leurs expériences, leurs savoirs et leurs réflexions dans un forum dédié, sans filtre ni discours convenus.

Pour cela, nous avons demandé à Serge Guérin de réaliser un travail d'écoute et de réflexion, avec une approche sociologique des enjeux liés aux maladies rares. Sa démarche s'est appuyée sur des entretiens avec des personnalités engagées dans la lutte contre ces maladies.

À la lecture de ces travaux il apparaît que de voix si différentes, invitées à s'exprimer, ressortent des idées, des espoirs et des ambitions incroyablement riches, concrets et inspirants.

La lecture de ces entretiens vous fera forcément réagir, et les partager créera autant d'occasions de faire prendre conscience de la réalité du quotidien pour ces familles.

Oui, il y a encore tant à faire pour les aider en dehors des centres d'expertise médicale !

Certaines propositions, fruits d'observations récurrentes, sont très concrètes. D'autres sont plus théoriques, mais toutes reposent sur le constat d'une nécessité absolue : le besoin de sensibilisation et de prise en compte de l'ensemble des aspects de ces maladies dont les patients ne sont pas si rares.



Pr OLIVIER BLIN

COORDINATEUR DU RÉSEAU ORPHANDEV

Le postulat de ce travail original – Croiser les regards sur les maladies rares – pour mieux en appréhender les différentes facettes, la réalité, les enjeux, est essentiel pour dépasser les difficultés de prise en charge de ces maladies.

Il fait écho à l'expérience de notre réseau : c'est le besoin d'améliorer la concertation et la transversalité entre les acteurs concernés par les maladies rares - les patients en premier lieu, les cliniciens, les chercheurs mais aussi les entrepreneurs – qui est à l'origine de l'initiative collaborative OrphanDev.

Trouver des traitements et les rendre accessibles, améliorer le parcours et le quotidien des patients : pour atteindre ces priorités, notre effort collectif se porte sur

la mobilisation des expertises, en France et à l'international. On pense en premier lieu à celles liées à la recherche et aux soins, à l'ingénierie des données – si prometteuses –, mais les enjeux sont aussi de dépasser les obstacles administratifs, réglementaires, financiers et donc de chercher d'autres expertises, sans oublier celle des patients si indispensable si on veut cibler les véritables besoins et priorités.

Cela implique de décloisonner, notamment les sphères publiques et privées, de croiser les compétences, d'acculturer également les acteurs pour mieux se comprendre : c'est bien en faisant converger les efforts que nous trouvons des solutions.

OrphanDev est le Réseau national d'expertise labellisé F-CRIN - French Clinical Research Infrastructure Network – spécifiquement dédié aux maladies rares.

Il s'est développé à l'initiative d'une cinquantaine d'acteurs majeurs : Académiques, Associations de patients, Industriels, Start up, pour constituer :

- ▶ un espace de dialogue et de concertation pour gagner en complémentarité et en efficacité
- ▶ une interface public-privé
- ▶ un vivier d'expertise pluridisciplinaire

Son action s'articule autour de 3 axes stratégiques :

- ▶ Opérationnaliser la recherche clinique par des centres Maladies Rares dédiés
- ▶ Optimiser les parcours de soins par l'exploitation des données de santé
- ▶ Faciliter l'accès aux innovations pour les patients



P^r PHILIPPE BERTA

DÉPUTÉ DU GARD, PRÉSIDENT DU GROUPE D'ÉTUDES
MALADIES RARES À L'ASSEMBLÉE NATIONALE

MALADIES RARES, UN 4^e PLAN NATIONAL ?

Imposer l'appellation « maladies rares » est toujours d'actualité. Il s'agit bien de plus de 7 000 pathologies surtout génétiques : 80 % touchent les enfants, et plus de 3 millions de personnes sont concernées.

Devant une telle urgence, la France s'est dotée de trois plans nationaux Maladies Rares successifs qui ont permis la création de 23 filières de santé s'appuyant sur 387 centres de référence et 1 800 centres de compétences. Les malades sont organisés à travers un tissu associatif dense majoritairement intégré au sein de l'Alliance maladies rares. Le site Maladies Rares Info Services se charge de l'écoute, du soutien et de l'information pour les patients et les professionnels.

Le 3^e PNMR (2018-2023) a pour objet la réduction des quelque quatre années d'errance diagnostique avant l'arrivée du patient dans le bon service hospitalier, assurant sa prise en charge diagnostique voire thérapeutique. Un 4^e plan ambitieux est désormais attendu. Des progrès notables ont

été enregistrés par l'ouverture du diagnostic néonatal de 6 à 13 pathologies, mais l'effort doit être poursuivi tant la France est en retard. Il faut viser à prendre en charge l'enfant avant l'apparition des premiers signes de la maladie par l'utilisation systématique du séquençage génomique. L'essor rapide des biothérapies l'exige: comment assumer qu'un enfant ne puisse plus être soigné faute d'un diagnostic, ou d'un diagnostic trop tardif ?

Pour que la France prenne sa place dans l'explosion des médicaments de thérapie innovante, la chaîne de valeur de la recherche fondamentale à la mise sur le marché doit être revisitée : simplification, nouveaux moyens pour la recherche en santé et les circuits de valorisation, mise en place de méthodologies d'évaluation adaptées à ces biomédicaments. Ce seront d'immenses bénéfices pour la société sans parler de qualité de vie du patient et de sa famille. C'est aussi un modèle économique pour la médecine personnalisée de demain que les maladies rares participeront à mettre en place.

2 | MALADIES RARES, DE QUOI PARLE-T-ON ?

EN CHIFFRES

Les maladies rares ont été définies par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) dans les années 1960. Depuis les années 1990, la Commission européenne définit comme maladie rare « toute maladie touchant moins de 5 personnes sur 10 000 dans l'Union européenne ».



80 %
des maladies rares
sont d'origine génétique¹

et
3 200 gènes
ont été identifiés comme étant
responsable de maladies rares¹

75 %

des patients atteints
de maladies rares sont des enfants⁴,
dont la moitié a moins de 5 ans¹.

Les maladies rares sont responsables
de 10 % des décès entre 1 an et 5 ans¹.



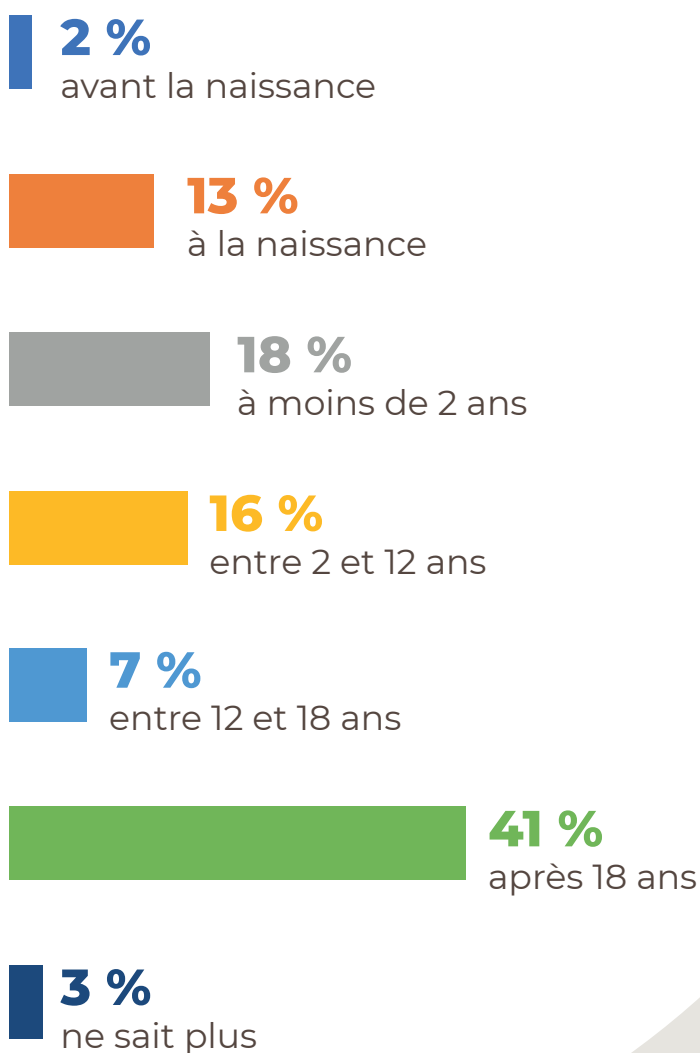
Les implications des maladies rares sur la vie des patients³ :

- 65 % des maladies rares sont graves et invalidantes.
- Douleurs chroniques chez un patient sur 5.
- Survenue d'un déficit moteur, sensoriel ou intellectuel dans 50 % des cas.
- À l'origine d'une incapacité réduisant l'autonomie dans 1 cas sur 3.
- Engagement du pronostic vital dans presque la moitié des cas.

L'ENJEU CRUCIAL DU DIAGNOSTIC

Apparition des premiers symptômes

Âge auquel les patients atteints de maladies rares estiment l'apparition des premiers symptômes ⁵.




L'errance diagnostique

C'est la période allant de l'apparition des premiers symptômes à la date à laquelle un diagnostic précis est posé ⁶.

L'impasse diagnostique

Elle résulte de l'échec à définir la cause précise de la maladie, après avoir mis en œuvre l'ensemble des investigations disponibles ⁶.



**SEULE
1 PERSONNE
SUR 2**

atteinte d'une maladie rare
dispose d'un diagnostic précis¹.

**25 % DES
PATIENTS ATTEINTS
D'UNE MALADIE RARE**

doivent attendre plus de 5 ans
pour bénéficier
d'un diagnostic précis⁴.

**POUR 50 %
DES PATIENTS,**

le diagnostic de maladie
rare a été posé
après plus de 1,5 ans
d'errance diagnostique⁵.

**39 % DES DIAGNOSTICS
CONFIRMÉS**

ont été posés dans des centres
de référence et des centres de
compétences⁵.

37 % DES PATIENTS

estiment avoir subi une ou
des erreurs de diagnostic⁵.



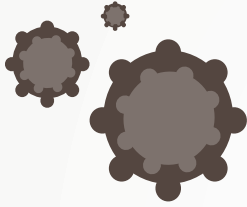
Les conséquences de l'errance diagnostique

- ▶ Aggravation de l'état du malade⁴
- ▶ Incompréhension et risque de découragement des patients et de leurs proches
- ▶ Retard sur les possibilités de conseil génétique⁴
- ▶ Gaspillage de ressources médicales, lié à la multiplicité des consultations diagnostiques⁴

Pour ces raisons, l'un des principaux objectifs des politiques menées dans le champ des maladies rares est de réduire l'errance et l'impasse diagnostiques. Ainsi, le troisième Plan national maladies rares établi en 2018 se fixait comme objectif que « *les seules personnes sans diagnostic précis au plus tard un an après la première consultation d'un spécialiste se limiteront à celles en impasse diagnostique pour lesquelles l'état de l'art ne permet pas d'aboutir à un diagnostic précis* ».

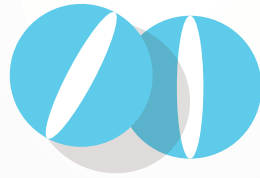


LES MÉDICAMENTS ET LA RECHERCHE



AUJOURD'HUI, SEULES 5 % DES MALADIES RARES

bénéficient d'un traitement approuvé en Europe.
Les maladies rares ne bénéficiant pas de traitement
efficace sont définies comme des maladies orphelines⁷.



95 % DES MALADIES RARES

ne disposent pas encore
de traitement curatif⁴.



12 % DES NOUVEAUX MÉDICAMENTS

sont des médicaments
orphelins⁴.



20 % DES ESSAIS CLINIQUES

réalisés en
France en 2020
concernaient les
maladies rares⁸.



50 % DES NOUVELLES THÉRAPIES GÉNIQUES

pourront bénéficier
aux maladies rares⁴.



Le fait qu'aujourd'hui encore, seules 5 % des maladies rares bénéficient d'un traitement approuvé en Europe illustre l'immense besoin médical non satisfait. La recherche ne fait pourtant pas défaut sur ce sujet précis et des politiques, notamment européennes, ont été mises en œuvre pour soutenir la recherche & développement dans les maladies rares.

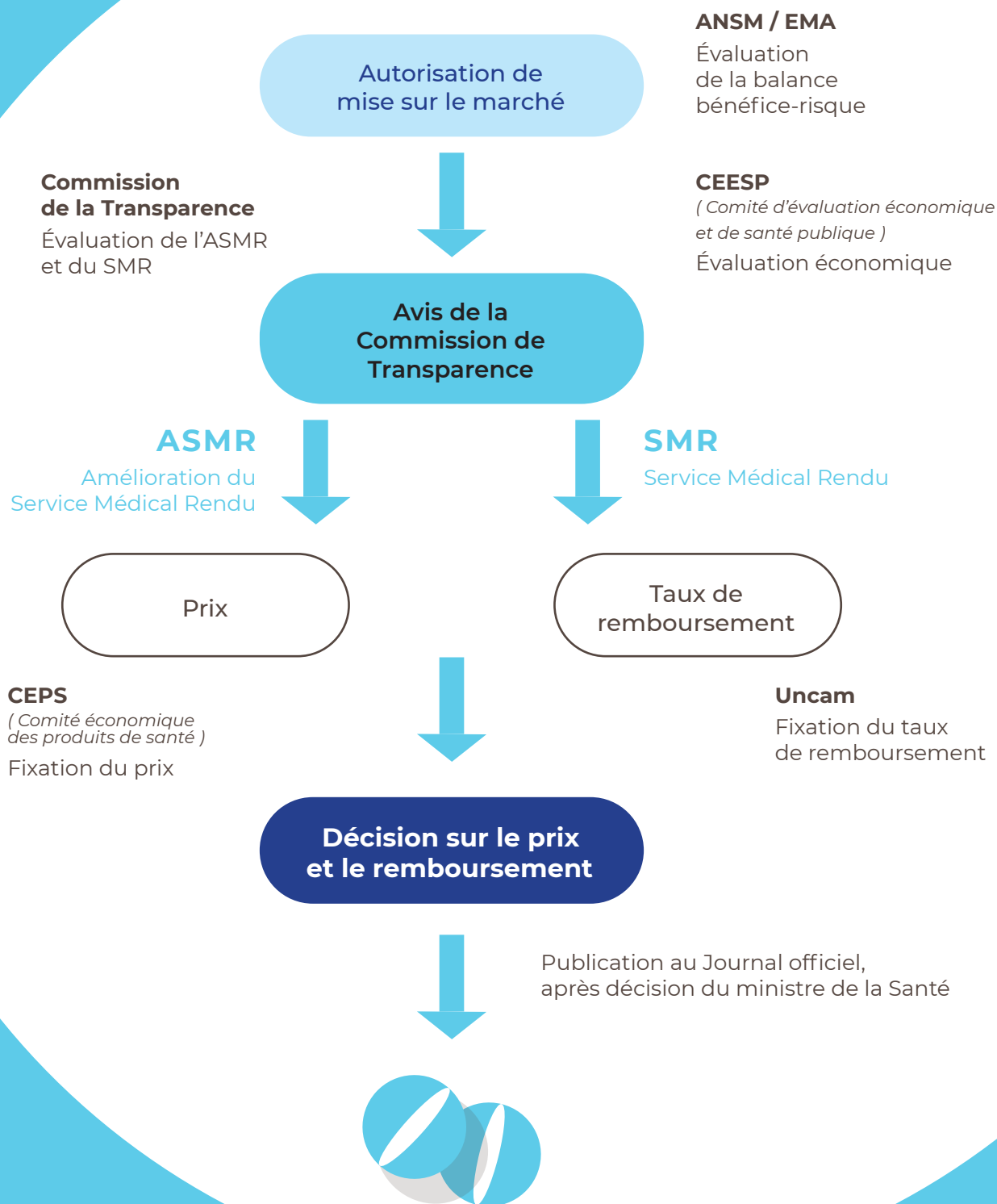
L'environnement français, avec la présence de nombreuses associations et fondations de recherche particulièrement actives, participe également à faire de la France un des pionniers dans la recherche sur les maladies rares. Pour autant, des difficultés structurelles continuent de ralentir la mise à disposition de traitements pour les patients.



La Commission européenne considère comme orphelin un médicament ¹¹ :

- ▶ Destiné au traitement, à la prévention ou au diagnostic d'une maladie potentiellement mortelle ou chroniquement invalidante.
- ▶ Qui apporte un bénéfice significatif aux patients concernés par une maladie pour laquelle il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement de la maladie ou, si une telle méthode existe, le médicament doit apporter un bénéfice significatif aux patients concernés.
- ▶ Qui traite une maladie dont la prévalence dans l'Union européenne ne doit pas être supérieure à 5 pour 10 000 ou pour laquelle il est improbable que la commercialisation d'un médicament génère des revenus suffisants pour justifier l'investissement nécessaire à son développement.

Une partie des médicaments destinés au traitement des maladies rares n'a pas obtenu ce label de l'Union Européenne. Ainsi, si tous les médicaments orphelins traitent une maladie rare, toutes les maladies rares ne sont pas nécessairement traitées par des médicaments orphelins.



- Parcours d'accès au marché des médicaments en France -
 De l'autorisation de mise sur le marché
 à la décision du prix de remboursement ⁹

EN EUROPE

Règlement européen pour les médicaments orphelins, règlement n°141/2000 ⁷

► **Voté en 1999, ce règlement visait à renforcer la prise en charge des patients atteints de maladies rares en Europe via :**

- La mise à disposition de nouvelles solutions thérapeutiques.
- Le soutien à la recherche pour de nouvelles thérapies dans les maladies rares, grâce à la création d'incitations pour les laboratoires : allocation de crédits spécifiques, exemptions de taxes, exclusivité commerciale de 10 ans sur les traitements utilisés dans les maladies rares.
- L'élaboration d'une procédure communautaire de désignation des médicaments orphelins.

► **Les impacts du règlement européen**

- Investissement additionnel de 11 milliards d'euros pour la R&D sur les médicaments orphelins.
- Hausse des médicaments orphelins autorisés sur le marché européen : 190 AMM sur des médicaments orphelins entre 2000 et 2020, contre 8 AMM européennes en 2000.

Comité pour les médicaments orphelins (COMP) ⁷

- Créé en 2000, le COMP est l'entité, au sein de l'Agence européenne du médicament, chargée d'examiner les dossiers de demande de désignation orpheline.
- Après avis du comité, la Commission européenne décide sous 30 jours d'octroyer ou non la désignation orpheline. Les structures développant ces traitements peuvent alors bénéficier d'une aide scientifique de l'EMA pour le développement de la thérapie.
- Entre 2000 et 2020, le COMP a octroyé des désignations orphelines pour 2 397 médicaments, soit 65 % des demandes adressées.



EN FRANCE

La France a été pionnière dans la mise en place des plans de santé publique dédiés spécifiquement aux maladies rares, prenant ainsi la mesure des enjeux spécifiques liés à ces pathologies. Le premier Plan National Maladies Rares (PNMR) a été créé en 2005. Deux autres plans nationaux ont depuis suivi : les PNMR 2 (2011) et PNMR 3 (2018). Aujourd'hui, les associations militent pour un PNMR 4 afin de poursuivre les politiques publiques volontaristes dans la prise en charge des maladies rares.

Ci-dessous, nous avons relevé les dispositions les plus emblématiques des trois PNMR. Nous invitons le lecteur à découvrir de manière plus complète les trois PNMR sur le site du ministère de la santé et des solidarités : <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/les-maladies-rares>

PNMR 1 : « Assurer l'équité pour l'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge » ⁷.

- Mise en place d'une nouvelle organisation du réseau de soins, avec la labellisation de 131 centres de référence Maladies rares (CRMR) qui rassemblent des équipes pluridisciplinaires hautement spécialisées regroupées en 23 filières, en miroir des 24 réseaux européens de référence.
- Mise en place d'un accord sectoriel entre l'industrie pharmaceutique et l'État visant à favoriser l'accès aux médicaments orphelins, notamment dans les négociations de prix avec le Comité économique des produits de santé (CEPS).
- 26,6 millions d'euros consacrés au Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) et à la recherche sur les maladies rares.

PNMR 2 : « Améliorer la qualité de la prise en charge du patient, développer la recherche sur les maladies rares, et amplifier les coopérations européennes et internationales »⁷.

- ▶ Création de la Banque nationale de données maladies rares (BNDMR).
- ▶ Mesures visant à améliorer l'accès aux médicaments.

PNMR 3 : Conforter les avancées des précédents plans nationaux⁷.

- ▶ Utilisation plus systématique des mécanismes d'évaluation des traitements déjà existants (rencontres précoces, procédures accélérées, etc.) afin d'accélérer l'enregistrement des médicaments
- ▶ Création d'un observatoire des traitements au sein des comités consultatifs multidisciplinaires d'évaluation de chaque FSMR.

Évaluation des PNMR

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a évalué les deux premiers plans nationaux maladies rares*.

En revanche le troisième plan n'a pas fait l'objet d'une évaluation publique à cette date.

▶ L'évaluation du premier PNMR a notamment relevé un manque de coordination entre les acteurs qui pilotent le plan ainsi que la nécessité d'une meilleure structure dans la mise en œuvre des axes du PNMR. Cette évaluation souligne néanmoins que le renforcement du maillage territorial ainsi que les progrès réalisés entre 2005 et 2008 dans le domaine de la recherche justifient l'existence de ce plan.

▶ Dans son évaluation du PNMR 2, le HCSP identifie un retard dans la mise en œuvre de la BNDMR ainsi que dans la réduction de l'errance diagnostique. S'agissant de la BNDMR, le HCSP souligne qu'une « *gouvernance longtemps déficiente a laissé en suspens des questions juridiques essentielles* » à sa mise en œuvre et que la collecte de données est rendue complexe « *en raison du grand nombre de centres de référence ou de compétences* » et de « *l'hétérogénéité de leurs outils de collecte* ».

Les PNMR ont été confortés par le Plan France médecine génomique (PFMG), notamment sous l'angle du repérage des maladies rares⁷ :

- ▶ Utilisation du séquençage du génome pour faciliter le diagnostic des maladies rares.
- ▶ Recommandation, par la HAS, d'orienter une quarantaine de maladies rares vers le séquençage génomique complet et de proposer la définition d'un parcours de soins associés.

* Évaluation du PNMR 1 : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=65>

Évaluation du PNMR 2 : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=558>

Révision du règlement européen sur les médicaments orphelins attendue pour 2023. Plus de vingt ans après sa mise en application, le règlement européen sur les médicaments orphelins est sur le point d'être mis à jour. Avec cette révision, la Commission européenne espère¹⁰ :

- ▶ Continuer à renforcer le développement de thérapies pour toutes les maladies rares
- ▶ Stimuler le développement de médicaments dans les domaines où il n'existe aucun traitement
- ▶ S'attaquer aux problèmes d'accessibilité financière des produits
- ▶ Revoir l'exclusivité commerciale pour les médicaments orphelins



LA PRISE EN CHARGE DANS LES MALADIES RARES : L'EXCEPTION FRANÇAISE

Depuis le premier PNMR en 2005, la France a choisi de constituer une offre de prise en charge spécialisée dans les maladies rares en créant un écosystème expert. Ainsi, depuis 2005, les PNMR ont permis de créer des centres de référence maladies rares, des centres de compétences et des filières de santé spécifiques qui visent à offrir des prises en charge d'excellence en réduisant l'errance et l'impasse diagnostiques, dynamiser l'offre d'enseignement et de formation et impulser le développement de la recherche et de l'innovation en France.

FILIÈRES DE SANTÉ MALADIES RARES (FSMR) ²

23 filières spécialisées

Organisation des FSMR : Chacune des 23 filières (détail en annexe) est rattachée à un établissement de santé et placée sous la responsabilité d'un coordonnateur médical. Chaque filière couvre un champ large et cohérent de maladies rares, soit proches dans leurs manifestations, leurs conséquences ou leur prise en charge, soit responsables d'une atteinte d'un même organe ou d'un système.

Missions

- ▶ Coordonner un ensemble associant des centres de référence maladies rares, des centres de compétence, des centres de ressources, des professionnels de santé, des laboratoires de diagnostic et de recherche, des structures éducatives, sociales et médico-sociales, des universités, des associations de personnes malades et tout autre partenaire – y compris privé – apportant une valeur ajoutée à l'action collective.
- ▶ Veiller à créer des liens et agir avec les réseaux européens de référence sur les maladies rares auxquels elles se rapportent.
- ▶ Co-construire une réponse aux enjeux posés par les maladies rares.



CENTRES DE RÉFÉRENCE MALADIES RARES (CRM^R)²

387 dans toute la France

Composition d'un CRM^R : Une équipe hospitalière hautement spécialisée avec une expertise avérée dans une maladie rare ou un groupe de maladies rares. Cette équipe pluridisciplinaire intègre des compétences médicales, paramédicales, psychologiques, médico-sociales, éducatives et sociales.

Missions

- ▶ Organiser la coordination de la filière de soins.
- ▶ A travers son expertise, assurer une prise en charge pluridisciplinaire pour le diagnostic, la prise en charge et le suivi des patients atteints de maladies rares.
- ▶ Définir et mettre en œuvre les programmes de recherche relatifs aux maladies rares pour lesquelles il est labellisé
- ▶ Animer et participer à des enseignements universitaires.
- ▶ Assurer un rayonnement régional, national, européen voire international.

CENTRES DE COMPÉTENCES MALADIES RARES (CCM^R)²

1 800 dans toute la France

Composition d'un CCM^R : Une équipe hospitalière spécialisée avec une expertise avérée pour une maladie rare ou un groupe de maladies rares. La file active minimale pour un centre de compétences est de 25 patients par an.

Missions

- ▶ Assurer un maillage pour une prise en charge de proximité.
- ▶ Assurer la prise en charge et le suivi des patients atteints de maladies rares, au plus proche de leur domicile.
- ▶ Collaborer avec le CRM^R dont il dépend.
- ▶ Assurer l'activité de télémedecine pour les personnes de son domaine géographique.
- ▶ Faire le lien avec les professionnels de santé hospitaliers ou de ville et avec les secteurs médico-social, éducatif et social sur son territoire de santé.

3 | REGARDS CROISÉS SUR LES MALADIES RARES

POUR UNE APPROCHE GLOBALE ET TRANSVERSALE

PISTES ET RÉFLEXIONS SUR LES ENJEUX SOCIAUX,
SOCIÉTAUX ET CULTURELS DE LA PRISE
EN SOIN DES MALADIES RARES

SERGE GUÉRIN, PROFESSEUR DE SOCIOLOGIE INSEEC GE
DIRECTEUR SCIENTIFIQUE PÔLE SANTÉ, INSEEC MSC & MBA PARIS



Les maladies rares relèvent de sujets de société autant que de problématiques de santé. Aborder les maladies rares ne peut pas seulement relever d'une approche centrée sur la maladie et sur les moyens d'y faire face ou de renforcer la recherche scientifique sur le sujet. Si c'était le cas, les problématiques concerneraient alors principalement les questions techniques autour de l'art de soigner et les solutions médicamenteuses ou interventionnelles à mobiliser. Elles intégreraient, aussi, les conditions du soutien à l'innovation et les pistes de recherche les plus fécondes, sans oublier d'interroger les conditions de l'accompagnement des malades sur la durée. C'est déjà beaucoup, c'est énorme. Mais ce n'est pas suffisant. Il y a d'autres regards utiles et représentatifs et bien d'autres manières d'aborder le monde des maladies rares.

C'est pourquoi le propos général de cette note ne relève pas d'une démarche centrée sur les enjeux de recherche ou d'évaluer des orientations porteuses, ou non, d'innovations thérapeutiques. Les auteurs n'en n'ont ni la compétence, ni la légitimité, ni le souhait. Ici, la démarche relève du champ des sciences humaines et sociales en se centrant sur les usages, les attentes, les souhaits, les désirs des personnes concernées. Il n'y a pas une fatalité d'opposition entre le monde de la science et des soignants et celui des patients et de leurs proches, mais des perspectives d'articulation.

Il s'agit d'investiguer aussi la question des maladies rares en partant du patient et de

son entourage. L'enjeu est aussi de prendre la mesure de l'être humain fragilisé qui souffre et qui veut vivre plutôt que survivre. La problématique sociale vise aussi à prendre en compte des parents qui accompagnent un enfant touché par une maladie rare mais qui se vivent d'abord comme parents et doivent se penser comme adultes. Plus largement, proposer un regard sur la maladie rare et sa prise en soin peut s'inscrire dans la démarche initiée par l'OMS, qui propose une approche globale de la personne, malade ou non, prenant en compte la recherche de son état de bien-être global.

Reste que tout travail sur les maladies rares nécessite aussi de garder en fond la notion d'injustice vécue par les parents et les patients. L'être humain fait constamment la différence entre ce qui est et ce qui devrait être, pour reprendre la thèse de la philosophe Susan Neiman*. Face à un événement imprévu, une souffrance, nous avons besoin d'en rechercher la raison pour trouver une forme d'équilibre. C'est la raison suffisante kantienne. C'est la recherche complexe du juste sans juger d'Albert Camus. On peut souligner que ce sentiment d'injustice est renforcé par le fait qu'avant d'obtenir un diagnostic d'une maladie rare, il y a errance, ignorance, solitude, impossibilité de mettre un mot sur le mal.

C'est pour cette raison que nous parlons de regards croisés : les regards sont multiples, pluriels, complexes et, parfois, contradictoires sur les réalités des maladies rares. Ces regards

* Neiman Susan, *Penser le mal*, Premier Parallèle, 2022.

peuvent ouvrir à autant d'angles de réflexion, de pistes de discussions, de propositions d'actions à mener.

Faire face à une maladie rare recouvre des réalités bien plus larges. En restant sur un plan médical, les enjeux portent sur l'organisation des soins, sur l'innovation en santé, sur la place des malades rares dans l'écosystème de la santé, du financement de la recherche comme des solutions trouvées... Dans ce cadre, il importe aussi d'interroger en quoi l'approche des maladies rares peut aider à repenser la politique de santé en général. Un questionnement d'autant plus nécessaire que notre système actuel est largement fragilisé et contesté.

Reste qu'en termes de soutien aux personnes atteintes d'une maladie rare, les enjeux dépassent largement les problématiques liées aux soins proprement dit et aux avancées médicales.

Surtout, la prise en compte des maladies rares implique de prendre la mesure de comment vivre en société avec un proche touché par une maladie rare, de comment mieux accompagner en termes de qualité de vie au quotidien les proches comme les malades, de comment valoriser l'implication des parents et de l'entourage direct. C'est le propos essentiel des éléments qui vont suivre. Il s'appuie largement sur les entretiens menés avec des acteurs de la prise en soin des maladies rares et d'une réflexion propre qui fait la part belle à la subjectivité et à une attention privilégiée envers l'humain et envers l'expérience des personnes. L'expérience et l'expertise peuvent s'éclairer et s'articuler dans un dialogue fécond.

On reviendra, donc, d'abord sur les questionnements concernant la vie quotidienne des malades comme des proches. Puis, nous aborderons quelques enjeux arrimés aux problématiques de santé au sens large dans une optique organisationnelle de l'approche médicale, et non de recherche. Nous proposerons enfin à la réflexion et au débat des pistes de réponses.





A - Qualité de vie dans les maladies rares : un enjeu majeur pour les patients et leurs proches

Vivre avec une maladie rare détectée se résume souvent à un parcours d'obstacles fait de déplacements pour des visites médicales, chez des spécialistes comme des généralistes, de prises de médicaments et/ou de soins particuliers qui peuvent être très invasifs. Chaque « moment » médical peut être suivi par un cortège de complications, de douleurs, d'effets indésirables, de réactions du corps...

Par ailleurs, en dehors des temps de soin, la vie quotidienne de la personne touchée par une maladie rare est complexe, difficile, anxiogène... La maladie n'est pas toujours visible et n'a pas nécessairement le même rythme d'évolution. En outre, selon la maladie et la personne concernée, les effets invalidants divergent et ne sont pas équivalents.

L'environnement de la personne touchée par une maladie rare joue aussi directement sur sa vie quotidienne : localisation et topographie du lieu de vie, proximité par rapport à un centre ressource, densité d'équipements en santé et de professionnels du soin, sensibilité et niveau d'information des médecins, généralistes ou non, locaux, adaptation et équipement du logement, ou encore, existence et qualité des connexions internet. Mais les problématiques touchent aussi à l'environnement socio-politique des personnes, à travers, par exemple, la présence, ou non, d'associations de soutien aux plus fragiles et leurs capacités de mobilisation. Sans oublier les conséquences des politiques menées et des moyens mobilisés par les structures scolaires environnantes pour accompagner les enfants touchés par une maladie rare. La vision et l'action sur ce thème

par les collectivités locales, et, plus largement, les politiques de santé publique et de proximité qu'elles mènent ont des effets sur toute la population, certes, mais encore plus sur les plus fragiles, dont les patients porteurs d'une maladie rare.

L'environnement de la personne souffrant d'une maladie rare implique aussi sa situation de famille : son capital social et culturel, son niveau de revenu, la robustesse des liens intrafamiliaux, ses réseaux d'entraide, les fragilités en santé et en santé mentale de tel ou tel membre de la famille...

La maladie rare est aussi une question sociale et son accompagnement implique autant une éthique de la sollicitude qu'un souci d'équité sociale qui mobilise la collectivité, l'écosystème de la protection sociale, et les acteurs de l'accueil, de l'enfance comme de l'adulte.

Il s'agit, aussi, de penser par rapport aux personnes touchées par une maladie rare, que ce soient des nourrissons, des enfants ou des adultes, en termes de qualité de vie, d'amélioration de l'estime de soi, de soutien à leurs proches. L'être humain malade, comme toute personne, ne se résume pas seulement à un élément pour définir son identité, fût-ce sa pathologie, aussi grave soit-elle. Un parent d'un enfant subissant une maladie rare ne se réduit pas plus à cet état. Bien sûr, les adultes vivant avec une maladie rare, les parents d'enfants touchés par une maladie rare, les associations de familles ou de malades, ou encore les proches, sont à l'affût des bonnes nouvelles, de progrès scientifiques et d'amélioration de l'efficacité des traitements. Mais nos entretiens ont fait émerger d'autres attentes autour d'un état de bien-être global des patients, d'une plus grande attention demandée aux proches des malades, d'éléments en faveur d'une démarche de

prévention ou encore de la nécessité de mieux prendre en compte la douleur.

Le Professeur Olivier Blin, résume cela en deux phrases : « *Le principal manque des programmes maladie rare vient de l'absence du parcours patient. Dès que le malade et sa famille quittent l'hôpital, ils se retrouvent seuls et largement abandonnés* ». Pour lui, l'enjeu majeur des travaux à mener concerne la prise en compte de la situation concrète des malades et de leurs proches.

Sur un plan plus sociologique, relevons que les personnes touchées par une maladie rare s'inscrivent dans les « patients particuliers », pour reprendre la formule de Sarradon-Eck, Dias et Pouchain*, où la biomédecine a du mal à faire face, à prendre en soin. En particulier, au regard de la douleur et de l'impossibilité de la conjurer, il y a une « négociation impossible » (Baszanger*) entre la personne souffrante et le praticien. Aussi, les patients peuvent rechercher d'autres pistes, d'autres manières, à défaut d'être soignés, d'être soulagés. Des pistes qui peuvent être recherchées par les patients et/ou leurs proches, du côté de l'innovation médicamenteuse, en particulier génétique, mais aussi, de manière presque à front renversé, pour partie du côté des médecines complémentaires et alternatives (MCA) destinées non pas à soigner, mais au moins à améliorer la qualité de vie, la réduction du stress et de la douleur.

Par ailleurs, les adultes vivant avec une maladie rare ou les parents d'un enfant touché peuvent aussi vouloir concilier cette situation avec un parcours professionnel satisfaisant. Il s'agit, pour les personnes désireuses de cette conciliation, de ne pas réduire leur existence à la seule maladie. Le travail est, pour ces personnes, une partie de leur vie. Elles développent des stratégies adaptées à leur situation. « *Lorsque j'ai vu les contraintes que m'imposaient le traitement de ma maladie rénale, j'ai cherché à quitter la grande entreprise qui m'employait pour un groupe plus social et attentif aux salariés fragiles. Dans l'institution de prévoyance où j'ai été recruté, je bénéficiais d'un regard bienveillant et par exemple de 3 jours supplémentaires pour soins comme malade rare* », résume Brigitte Champenois, membre du conseil d'administration de l'association AIRG. Ce témoignage montre

aussi combien les salariés – malades rares ou non - s'inscrivent dans une logique de « *relation transactionnelle* » avec l'entreprise, pour reprendre la thèse de Fanny Lederlin*.

C'est dans cette optique que nous allons situer les développements qui vont suivre et poser quelques hypothèses et remarques pouvant contribuer au débat et à l'avancée dans l'accompagnement des personnes touchées par une maladie rare.

Sans prétention à l'exhaustivité, nous proposons les points qui suivent comme autant de pistes de travail et de discussion :

1. Rechercher un meilleur confort de vie au quotidien pour les personnes touchées par une maladie rare

Combattre la maladie constitue l'objectif commun des chercheurs, médecins et soignants, laboratoires pharmaceutiques. Mais le soutien aux malades souffrant d'une maladie rare et à leurs proches relève d'une approche plus large. Lutter contre la maladie implique aussi accompagner les malades pour une meilleure qualité de vie. Renforcer le bien-être des malades contribue à la fois à améliorer leur vie et leur mental, mais aussi à consolider leur capacité à résister aux effets délétères de la maladie. Plus profondément, encore rendre la vie meilleure est une façon de donner du sens à la maladie et à la lutte difficile qu'il faut mener. Pourquoi chercher à vivre si la vie est mauvaise ? Pourquoi souffrir si rien de bon n'existe ? Pourquoi lutter et chercher des moments où la maladie peut être mise entre parenthèses si le reste de la vie s'assimile à de la punition, de la peine et de la tristesse ? Mais dans le cas des maladies rares se rajoute une « double peine » : en premier lieu, l'ignorance avant de mettre un nom et en corollaire la solitude; en second lieu, l'attente jour après jour des progrès de la connaissance scientifique pour trouver une thérapie ou un moyen de « vivre avec ».

Améliorer la qualité de vie est peut-être une réponse à l'absurdité de la maladie rare. Ne pas nier l'absurde nous dit Albert Camus, mais en retirer une force pour ne pas sombrer dans le nihilisme. Rechercher le soleil, la chaleur, la beauté. La joie. C'est cela aussi l'état de bien-être.

* Sarradon-Eck, Dias et Pouchain, *Ces patients « particuliers ». Comment les jeunes médecins (dé)médicalisent les symptômes médicalement inexpliqués ?* Sciences sociales et santé, n°38, 2020.

* Baszanger, *Les maladies chroniques et leur ordre négocié*, Revue française de sociologie, n°27, 1986.

* Lederlin Fanny, *Dépossédés de l'open space*, PUF, 2020.

Les outils numériques pour améliorer la qualité de vie des patients

“ Diffuser des chiffres sensationnels sur les maladies rares peut servir à faire prendre conscience de leur existence, mais cela ne va pas beaucoup plus loin. En revanche, les influenceurs atteints d'une maladie rare peuvent être plus utiles pour communiquer sur les maladies rares, notamment parce qu'ils s'adressent à un public jeune.”

Olivier Coustère, président de l'association Trans-Forme. Entretien avec l'auteur le 10 octobre 2022.

“ Le digital pourrait améliorer la qualité de vie des patients en les déchargeant d'une certaine charge mentale. Mettre en place des applications numériques pour permettre aux patients de poser des questions auprès de spécialistes ou d'avoir un suivi continu allégerait certainement l'anxiété que génère leur maladie.”

Valérie Zafra, vice-présidente de l'association HPN France-Aplasie médullaire. Lors d'une rencontre institutionnelle organisée le 11 octobre 2022.

“ Le digital a permis aux associations d'améliorer leur communication en transmettant plus rapidement les informations. Mais avec la crise sanitaire et les confinements successifs, nous constatons que l'utilisation du digital peut aussi éloigner nos adhérents les uns des autres.”

Adel Ayad, président de l'association HPN France-Aplasie médullaire. Entretien avec l'auteur le 13 juillet 2022.

Intégrer la qualité de vie dans la démarche de soin, c'est aussi prendre la mesure que la cure n'est pas indépendante du care. La maladie n'est pas hors la vie mais dans la vie. Cette approche par le care porte une vision holistique de la personne malade. Il s'agit de penser en termes de qualité de vie globale, de privilégier une approche complète de la personne, de la voir comme un tout.

Ce prisme par la qualité de vie peut s'aborder sous différents angles. La liste présentée n'est pas exhaustive mais s'appuie sur les entretiens menés, sur les sujets abordés, frontalement ou par allusions, par les personnes malades ou leurs proches. Elle provient, aussi, d'une connaissance des attentes issues de travaux de recherche en sciences humaines et d'une expertise propre de ces problématiques.

2. Mieux prendre en compte les enjeux autour des effets dits secondaires des traitements mobilisés

On abordera la question des effets dits secondaires des traitements utilisés, mais aussi les conséquences des problèmes logistiques sur le quotidien des personnes malades ou de leurs proches. Sur un autre plan, la relation humaine entre certains professionnels du soin et les parents d'enfants malades sera aussi abordée.

Les attentes s'expriment, donc, en premier lieu par rapport aux effets dits secondaires des traitements utilisés. Ces effets peuvent être si violents qu'ils rendent parfois insupportables les traitements et nuisent à leur suivi sur la durée. La littérature scientifique – et l'expérience patient - relayent depuis longtemps cet angle mort de la relation de soin. La médecine est aussi une relation.

La difficulté du dialogue avec le médecin traitant, qui ne peut pas être un expert de la maladie rare, ou le spécialiste qui n'accepte pas toujours de voir son savoir mis en cause. « *Le chirurgien qui a mal opéré mon fils était vexé et a refusé un échange avec un chirurgien spécialisé. Et depuis, il refuse de me parler* », rapporte Nadège Rallu-Planchais, mère d'un enfant de 7 ans vivant avec la maladie rare osseuse hypophosphatasie.

Dans le domaine des maladies rares, comme plus largement dans la relation soigné/soignant ou dans le triangle soigné-aidant-soignant, la question de l'égalité du dialogue reste posée. « *Si chacun doit tenir son rôle,*

je compte entretenir avec le médecin une relation adulte-adulte», explique Brigitte Champenois, membre du conseil d'administration de l'association de patients AIRG.

Cette exigence ne relève pas d'une « courtoisie relationnelle », pour reprendre la belle formule du Pr Didier Sicart, président d'honneur du Comité consultatif national d'éthique, mais d'une approche structurante donnant sa dignité au malade et contribuant au processus de soin. C'est la question du respect qui est posée.

Le fait que même le Centre de ressources de proximité n'est pas toujours en capacité d'intervenir ou d'opérer le malade. Le Professeur Éric Rondeau estime pourtant que les centres nationaux de référence (CNR) favorisent le dialogue entre les spécialistes des maladies rares et les patients ou leurs parents. Il remarque aussi que ces Centres favorisent l'échange entre les experts et, partant, une meilleure coopération.

Par ailleurs, malades comme parents de malades, signalent combien, en dépit de l'apport des centres de ressources, leur quotidien est complexe, rythmé par les visites, les traitements, les interventions...

3. Rechercher le meilleur dialogue possible avec les parents d'enfants touchés par les maladies rares

Chaque situation est différente, chaque parent réagit selon sa personnalité, sa culpabilité et son rapport à la maladie. Chaque parent s'inscrit sur une phase de la courbe de Kübler Ross, entre déni, colère et acceptation. Pour autant, le besoin d'un dialogue régulier est une constante. Y compris dans une perspective d'affrontement et de révolte.

Notons aussi que le parent ne se sent pas nécessairement un « aidant ». Il se vit d'abord comme un parent et peut refuser le terme même d'aidant. « Je déteste le mot d'aidant, c'est comme si on m'enlevait mon enfant, on refusait que je sois sa mère », explique Nadège Rallu-Planchais qui préside l'association des parents d'enfants touchés par les maladies rares osseuses.

Il y a donc aussi un enjeu sémantique pour approcher la condition de parent d'un enfant atteint d'une maladie rare.

Produire plus de dialogue c'est aussi, très concrètement, aborder des sujets pratiques, donner des conseils, évoquer des sujets qui ne viennent pas nécessairement à l'esprit des spécialistes et des soignants. Par exemple, écouter la douleur des enfants comme les parents pour sensibiliser au « droit » de crier, de dire que c'est dur, difficile, douloureux...

En ce sens, la prise en compte du parent de malade rare participe d'une approche globale du prendre soin de la personne et de son entourage, d'une démarche de care et d'une mobilisation du pouvoir d'agir. Les maladies rares sont le siège de recherches hyper pointues et de mobilisation de techniques innovantes, de paris sur l'innovation thérapeutique... Aussi, ces savoirs objectifs nécessitent, là encore, d'être mis en tension avec le vécu subjectif du patient et de ses proches, en particulier les parents. L'expérience subjective du patient et de ses proches est un savoir « non substituable », pour reprendre les termes Plagnol, Pachoud et Granger dans Les nouveaux modèles de soin*.

4. Mieux prendre en compte l'entourage du patient atteint de maladie rare

La grande majorité des soutiens au quotidien proviennent des parents. Pour autant, il importe de prendre aussi en compte les grands-parents, la fratrie, d'autres proches. Chacun cherche sa place, fait face ou non à la situation. Bien sûr, la question des autres enfants est centrale. Les parents s'inquiètent de ne pas leur accorder suffisamment de temps, d'attention voire d'amour. Les enfants réagissent avec leur personnalité, en fonction de leur situation (enfance, pré-adolescence, adolescence...), selon la manière dont ils perçoivent la situation. Les grands-parents peuvent aussi vivre la situation de manière multiple, se sentir démunis, ne pas savoir comment aider, ne pas se trouver capables d'agir et d'aider.

Rappelons aussi, que l'entourage est directement concerné s'il s'agit d'une maladie génétique héréditaire car la menace pèse sur les fratries et les autres générations. Et pour savoir s'il s'agit d'une maladie héréditaire ou non, la famille est impliquée dans de nombreux examens.

* Plagnol Arnaud, Pachoud Bernard et Granger Bernard dans Les nouveaux modèles de soin, Doin 2018.

5. Interroger le manque de représentation des malades ou de leur entourage dans les instances de gouvernance des centres nationaux de référence

Si ces Centres sont d'abord des lieux d'expertise et d'interventions en soin, pour autant il apparaît nécessaire que les premiers concernés, les patients et leurs proches, soient présents dans sa gouvernance. Il s'agit de mieux prendre en compte les usages et les contraintes des malades et de leurs proches pour, finalement, améliorer la qualité et l'efficacité du service rendu. Il s'agit aussi de favoriser le déploiement d'une culture de l'écoute du patient et du dialogue avec lui.

Cette demande s'appuie aussi sur la critique que la structure actuelle des Centres régionaux maladies rares (CRMR) et des Filières maladies rares (FMR) apparaît peu mobilisée par l'accompagnement du patient. Selon les différents interlocuteurs, le parcours patient n'est pas encore entré dans les mœurs des centres de ressources. Sans doute que cela est largement dû à l'origine de ces Centres et à leurs objectifs premiers autour du soin. Les personnels qui composent ces Centres sont d'abord des chercheurs en sciences médicales et des soignants.

6. S'adapter à l'allongement de la vie des personnes touchées par une maladie rare

Les progrès de la science, de la pharmacopée et de la médecine au sens large, conduisent à l'augmentation de l'espérance de vie pour de nombreux enfants atteints par une maladie rare. Ce progrès implique aussi de mieux accompagner l'arrivée dans l'adolescence puis l'âge adulte. Il s'agit aussi d'aider et rassurer les parents sur l'évolution de leur rôle.

Dans cette approche, la maladie rare devient une maladie chronique lourde où la personne touchée comme son entourage vivent « avec » mais vivent d'abord. Les parents peuvent aussi s'inquiéter de la vie future de leur enfant lorsqu'eux-mêmes ne seront plus en capacité de l'accompagner.

Cette dimension implique aussi de mieux accompagner la formation et la vie professionnelle des personnes touchées par une maladie rare, que ce soit dès l'enfance ou à l'âge adulte.

“ En apparence très chère, la thérapie génique se révèle, sur une durée de temps prolongée, moins coûteuse que les soins réguliers et intensifs. Une étude a comparé deux garçons sur plusieurs années, l'un traité, l'autre non. L'enfant malade qui n'a pas reçu de traitement a coûté 15 millions d'euros ; l'enfant traité a, quant à lui, coûté 1 million d'euros.”

Pr Philippe Berta,
entretien avec l'auteur
le 21 septembre 2022.

“ Certains traitements proposent des améliorations par rapport aux traitements existants, sur des aspects de qualité de vie. Mais dans certains cas, la Commission de la Transparence estime que des études contrôlées versus un comparateur ne sont pas suffisantes pour donner un SMR important. Or, un SMR modéré ne donne pas accès à un remboursement des médicaments onéreux donc peu d'hôpitaux pourront financer ce médicament.”

Pr Eric Rondeau,
entretien avec l'auteur
le 11 juillet 2022.



B - Faire progresser la recherche et la prise en charge médicale

La recherche (en pharmacologie, génétique, ...) et les progrès en termes de connaissance sont un fait majeur. Les biotechnologies, les avancées concernant le dépistage génétique.

1. L'enjeu central de l'évaluation des médicaments

Chercheurs, malades, proches de malades s'accordent sur un même constat : la procédure d'évaluation des médicaments et de mise sur le marché n'est pas adaptée au monde des maladies rares.

Le Professeur Éric Rondeau remarque ainsi combien l'évaluation des médicaments par la HAS ne prend pas la mesure de la situation des personnes malades dans l'analyse objective du service médical rendu. Son évaluation positive entraîne le remboursement total du médicament concerné. Le Professeur Éric Rondeau prend l'exemple d'une solution permettant de diviser par quatre la fréquence de prise d'un médicament, qui n'a pas obtenu le label de la Commission de Transparence. Pourtant, l'apport de la nouvelle formule du médicament concerné est reconnu : réduire, lorsque c'est possible, la charge médicamenteuse favorise la qualité de vie du patient et assure un meilleur suivi de la posologie. La commission a considéré qu'elle ne pouvait statuer favorablement en raison de l'absence d'une étude robuste sur les effets du médicament.



Actuellement, les centres de référence se répartissent 89 millions d'euros, soit entre 140 000 et 360 000 euros pour chaque centre. Or, ces crédits ne sont pas directement reversés par les hôpitaux abritant les centres de référence, puisque le compte n'y est pas. Certains hôpitaux, au prétexte de frais généraux de structure, prélèveraient ceux-ci avant reversement aux CRMR. Ainsi, la redistribution des crédits par certaines directions hospitalières met en péril la crédibilité et l'efficacité de l'effort national en faveur de maladies rares. Actuellement, environ 40 % des centres n'arrivent pas à avoir une lisibilité pour leur budget 2018."

Sonia de la Provoté, sénatrice Union centriste du Calvados, question écrite n°04246 déposée le 5 avril 2018.



Le règlement européen sur l'évaluation des technologies de santé (HTA) permet de prioriser les maladies rares. Pour ce qui est de la France, la Haute Autorité de santé a placé dans ses priorités l'évolution des modalités d'évaluation des médicaments destinés aux patients atteints de maladies rares, avec l'implication de tous les acteurs : associations de patients, BNDMR, experts, filières."

Olivier Véran, ministre des Solidarités et de la Santé, le 28 février 2022 lors de la conférence ministérielle « Parcours de soin et d'innovation pour une politique de l'Union européenne sur les maladies rares ».



“ Les maladies rares ont aussi besoin d'un laboratoire d'excellence de référence. Il y a ce laboratoire sur la génétique du complément avec le Pr Véronique Frémeaux-Bacchi (Hôpital européen Georges-Pompidou). Sur le versant du purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), autre maladie rare du même groupe que le SHUa, il y a le laboratoire du Pr Agnès Veyradier (Hôpital Lariboisière). Ces deux laboratoires, rattachés aux centres nationaux de référence, ont une réputation internationale et ont permis de réels progrès dans la prise en charge des patients. C'est bien la preuve qu'il faut leur donner des moyens à ces laboratoires.”

Pr Eric Rondeau,
entretien avec l'auteur
le 11 juillet 2022.

La question se pose concernant la difficulté de mener des études randomisées selon les critères de l'évidence based medicine : la faiblesse du nombre de personnes suivies, rend délicat d'obtenir des échantillons représentatifs pour procéder à des études en double aveugle. Face à des situations non standards, il importe, peut-être, d'accorder la possibilité de pouvoir penser hors les murs.

2. La question de l'information des médecins concernant les maladies rares

Les médecins généralistes sont à la fois trop peu nombreux par rapport aux besoins de la population et dans l'impossibilité de connaître toutes les maladies rares. Certes, il n'est pas possible pour un médecin généraliste de connaître et repérer l'ensemble des 7 000 maladies rares référencées. Surtout, ils ne peuvent détenir l'ensemble des connaissances concernant la réalité globale des maladies rares. Aussi, ce défaut d'informations réduit leur capacité à s'adapter à la situation, à conseiller et orienter les parents et les patients, pour limiter l'errance thérapeutique. En outre, cette mise en défaut les conduit à vivre la situation comme une forme d'échec face à la demande de diagnostic et d'aide.

3. L'importance du fléchage des financements hospitaliers

Le Plan national maladies rares 3 (PNMR3), lancé en juillet 2018, s'est vu doter de 780 millions d'euros, pour notamment assurer aux centres de référence une stabilité financière. Par ailleurs, une enveloppe annuelle de soutien aux actions du plan de 27 millions d'euros, versée dans le cadre d'appels à projets, a été accordée.

Pour autant, si ces crédits existent, ils ne sont pas fléchés pour être spécifiquement orientés vers les laboratoires de maladies rares au sein des établissements hospitaliers. Les conséquences de cette absence de fléchage

ne sont pas nouvelles et les principaux concernés en ont bien conscience. Pour le Professeur Eric Rondeau, « l'absence de fléchage des crédits aux hôpitaux a été très problématique: les hôpitaux recevaient les crédits mais les utilisaient pour absorber leur propre déficit ». Il précise « la situation s'est améliorée par rapport à ce qu'elle a été, mais il faudrait encore flécher les crédits aux bons endroits ».

Pour pallier ces dysfonctionnements, plusieurs groupes de travail ont été constitués depuis juillet 2018 pour veiller à la bonne utilisation de ces crédits. Un modèle de financement a également été mis en place pour les missions d'intérêt général concernant les centres labellisés maladies rares. Ainsi, leur sont allouées une part fixe, qui permet une approche pluriannuelle et garantit le fonctionnement minimal des centres, et une part variable qui est attribuée en fonction du niveau d'activité déclarée annuellement.

| 4. L'accès aux données

La collecte et le recensement de données médicales sont au cœur de la question du suivi des maladies rares : elles sont un vecteur de l'amélioration de la procédure de diagnostic. En France, les différents plans nationaux ont permis de créer la BNDMR, Banque nationale de données maladies rares, qui doit coordonner les données recueillies localement dans les centres de référence.

Mais la collecte de données de santé soulève évidemment de nombreuses questions éthiques et sociétales. Comment opérer une convergence des données de manière compatible, exploitable et accessible par tous ? À qui revient la responsabilité de l'alimentation des bases de données ? Comment protéger les données personnelles et médicales tout en favorisant le partage d'informations ?

RARE-X est une plateforme collaborative créée pour partager et analyser des données au niveau mondial de façon à mieux comprendre les maladies rares. La plateforme se propose de garantir aux cliniciens, chercheurs et développeurs de médicaments un accès aux « bonnes données au bon moment ». Dans un récent rapport, RARE-X a estimé qu'il existait 10 867 maladies rares, bien plus que les 7 000 maladies rares aujourd'hui recensées par Orphanet.

“ Notre rêve serait d'avoir des bases de données homogènes, permises par une interopérabilité des systèmes informatiques. Aujourd'hui, chaque ville de France a un système différent ... Il faudrait pouvoir mieux agréger les données. Le PNDS (protocole national de diagnostic et de soin) pourrait être un très bon outil, mais il faut travailler à sa meilleure diffusion. Et puisque les pratiques médicales évoluent particulièrement vite dans les maladies rares, du fait de l'innovation thérapeutique, il faut prévoir de travailler sur l'actualisation des PNDS tous les 4 à 5 ans plutôt que tous les 10 ans.”

Pr Eric Rondeau,
entretien avec l'auteur le 11 juillet 2022.



C - Propositions de pistes d'amélioration pour les années à venir

Dans le cadre d'un nouveau Plan national maladies rares et plus largement d'une politique en faveur d'une meilleure prise en compte des malades touchés par une maladie rare ou de renforcer une approche volontariste de la prévention, des pistes peuvent être mises en débat.

Ces pistes de proposition concernent les deux axes précédemment évoqués : soutien à la recherche et prise en compte des usages.

Nous aborderons une série de propositions en réponse aux enjeux évoqués plus haut.

1. Renforcer la sensibilisation sur les maladies rares et leurs enjeux

Sensibiliser les médecins à la réalité des maladies rares

Dans le parcours de formation des médecins, l'information et la prise en compte des maladies rares est bien rare... Globalement, aucune information, aucune sensibilisation, aucune présentation de l'état des recherches. Certes, au regard de la charge des programmes, il apparaît délicat de vouloir rajouter encore des données. Sauf à repenser la formation... Pour autant, vu la fréquence non pas d'une maladie rare mais des maladies rares, il y a une vraie logique et il est nécessaire d'informer les futurs médecins de

la possibilité de rencontrer une situation de ce type. L'enjeu est de valoriser l'importance de réduire l'errance thérapeutique en mettant en avant l'importance de la « culture du doute », la marche à suivre dans ce cas là et l'existence des centres de ressources. Bien orienter, c'est aussi participer au parcours de soins du patient. C'est une autre manière de soigner. Savoir un minimum de choses sur le sujet, c'est aussi une manière de porter respect aux parents et aux patients.

Plus largement, cet enseignement pourrait aussi contribuer à sensibiliser les futurs médecins sur les conditions et l'importance d'annoncer avec humanité aux parents la survenue d'une maladie rare. Il s'agit aussi de pouvoir, non pas répondre à toutes les interrogations sur la maladie rare de leur enfant, mais au moins à ouvrir des pistes...

Renforcer la sensibilisation aux maladies rares des acteurs du soutien aux aidants

Très lentement, la société française, l'État, les collectivités et les entreprises, s'emparent de la question des aidants. Des associations de malades ou de familles de malades se sont fortement impliquées, des sociétés de services, comme Responsage, se sont créées pour accompagner les salariés fragilisés, en particulier les aidants. De nombreuses communes ont contribué à la création de maisons des aidants, de structures d'accueil et de répit. Le mouvement provient très largement du monde du grand âge et des maladies neurologiques, aussi, il importerait de renforcer la connaissance par ces acteurs des problématiques spécifiques liées aux maladies rares et de l'importance de la place des enfants.

Sensibiliser les décideurs des organisations impliquées dans la vie et le quotidien des personnes concernées par une maladie rare

Les patients comme leurs proches vivent dans des villes, habitent parfois le logement social et travaillent en entreprise... Aussi, il importe de sensibiliser les différents acteurs pour améliorer l'accompagnement des individus concernés. Sur le plan de la ville, il s'agit de sensibiliser les élus à penser l'accueil des personnes malades et de leurs proches par l'information des professionnels chargés de les accueillir. De la même manière, les personnes concernées par la maladie rare peuvent, pour une grande partie des plus modestes, habiter dans le logement social. Là encore, une sensibilisation des bailleurs sociaux, qui ont une mission de solidarité sociale à défendre, peut apparaître comme une piste d'amélioration du quotidien des patients et de leurs proches.

Il s'agit encore de s'inscrire dans une dimension holistique du soin qui prend en compte l'écologie de la personne. Le soin de la personne touchée par une maladie rare implique, plus encore que pour un autre patient, une culture de l'accompagnement globale intégrant la sensibilisation de l'ensemble des parties prenantes.

2. Améliorer et diversifier les sources d'information sur les maladies rares

Développer une politique de communication volontariste

Pour renforcer la sensibilisation de l'opinion publique et des décideurs politiques, développer un plan de communication à grande échelle serait sans doute nécessaire. Les maladies rares sont un fait social total impliquant au moins 10 % de la population française, et il apparaît singulièrement opportun que cette réalité soit connue et reconnue.

Dans ce cadre, il importe aussi de donner à voir la science et les progrès de la recherche médicale sur les maladies rares qui peuvent concerner plus largement d'autres maladies. Notons que ces campagnes viendraient aussi renforcer la nécessaire mobilisation pour améliorer la culture scientifique des Français... On peut imaginer aussi une initiative vers une télévision généraliste pour proposer une « minute Maladie rare » afin de sensibiliser le grand public et de l'informer sur les avancées de la recherche.

“ Cette sensibilisation est finalement attendue à l'échelle de l'ensemble de la société, y compris au niveau des décideurs publics. Un travail doit être mené à l'Assemblée nationale pour acculturer les députés et les amener à défendre la cause des maladies rares. Actuellement, la majorité des députés n'en saisissent ni l'importance ni l'impact concret. De manière générale, il faut éduquer les députés à la science et ses enjeux.”

Pr Philippe Berta,
entretien avec l'auteur
le 21 septembre 2022.

Pour cette politique de communication, il sera essentiel de favoriser la prise de parole et la visibilité des patients et de leurs proches. Là encore, la communication se doit de passer aussi par l'incarnation.

Parmi les actions à mener, évoquons une campagne grand public sur les maladies rares. Elle pourrait donner lieu à un concours des écoles de communication pour proposer la meilleure création. Un jury comprenant des patients et des proches de patients, des leaders d'opinion et des chercheurs serait mobilisé.

De manière plus rapide, la constitution d'un débat avec la participation d'un patient ou d'un proche, du député Philippe Berta, d'un soignant engagé, dans l'enceinte de l'Assemblée nationale ou dans un lieu proche, serait un moment fort pour faire bouger les lignes et sensibiliser les acteurs médiatiques et politiques. Dans cette perspective, une prise de parole lors du congrès de l'Association des Maires de France pour, là encore, sensibiliser les politiques et plus particulièrement les élus locaux, pourrait aussi s'organiser.

À plus long terme, à l'instar de ce qui se fait avec le Réseau Villes Amies des Aînés, issu des recommandations de l'OMS, pourquoi ne pas chercher à former à terme un réseau des Villes sensibles aux personnes touchées par une maladie rare ?

Sur un autre plan, pourquoi ne pas prévoir un ouvrage collectif corédigés par des patients et des proches de patients, évoquant le quotidien mais aussi les leçons de vie de personnes concernées. Un livre qui pourrait aussi brosser les grands enjeux avec des contributions de parties prenantes : des chercheurs, le député Philippe Berta,...

Créer un portail dédié aux maladies rares

Dans l'optique de renforcer le lien avec malades et leurs proches et pour améliorer leur accompagnement, la création d'un portail dédié peut être une piste riche. Cela contribuerait à réduire les fractures territoriales et permettrait aux personnes, où qu'elles se trouvent, d'obtenir des informations, des conseils, des contacts... Ce portail pourrait parfaitement disposer d'une entrée destinée et désignée spécifiquement pour les enfants ou les adolescents. Cela pourrait les aider aussi à comprendre la maladie, à trouver des aides, à pouvoir dialoguer avec d'autres personnes dans la même situation, à être soutenus dans

leur scolarité, mais aussi à bénéficier de pages et de propositions de loisirs, d'évasion...

Le portail peut aussi être un lieu de vulgarisation, par exemple avec des séances d'explication de l'évolution de la recherche en génétique. Ce portail aurait vocation à offrir un outil pratique de soutien à distance favorisant l'état de bien-être des patients et de leurs proches. On peut imaginer, par exemple, la mise à disposition d'ateliers à distance proposant certaines médecines complémentaires, réglementées et encadrées, favorisant la lutte contre le stress. Ces ateliers et temps de sensibilisation seraient proposés par des praticiens ayant suivi une formation reconnue par l'État.

Remarquons, enfin, que ce portail pourrait aussi contribuer à informer les médecins sur les maladies rares et sur le vécu des patients et de leurs proches. Au-delà des médecins, le site pourrait aussi faciliter l'accès à l'information de personnes en lien avec les malades rares : enseignants, responsables RH d'entreprise, managers...

Soulignons qu'il existe différentes initiatives, comme Orphanet (créé dans les années 1990 par l'Inserm) ou encore les plateformes d'expertise maladies rares, comme PLEMaRa ouverte aux malades et portée par le CHU de Lille avec le soutien de la Région Hauts-de-France. Elle cherche à proposer sur la région un espace de partage entre recherche, soins de santé, réseau de partenaires et malades.

Les patients comme leurs proches sont à la fois très nombreux et en même temps particulièrement atomisés en raison de la multiplicité des maladies rares. L'enjeu reste donc de fédérer l'ensemble des personnes touchées par une maladie rare. Il s'agit autant de conforter les personnes concernées que de renforcer leur visibilité.

3. Reconnaître l'expertise des patients et de leurs aidants pour leur permettre de la mettre au service de la société

Renforcer la représentation des patients dans les instances de gouvernance des CNR

Il s'agit d'entendre la parole des premiers concernés et de bénéficier de leur expérience patients ou de leurs proches. Sans doute que cette prise en compte favoriserait un accompagnement du patient mieux adapté

à leurs attentes et modes de fonctionnement.

Il importe, cependant, de rappeler que les patients atteints de maladies rares, comme leur famille, ne cherchent pas nécessairement à s'inscrire dans une démarche collective ni à coopérer avec d'autres personnes concernées. « *Comme présidente de mon association, je remarque que la plupart des appels et demandes de contact se limitent à une démarche individuelle pour obtenir des renseignements et des informations pratiques. Ils se comportent le plus souvent en consommateurs, ce que je peux évidemment comprendre* », résume Nadège Rallu-Planchais, mère d'un enfant souffrant d'une maladie osseuse rare.

Par ailleurs n'oublions pas la diversité des situations et des maladies rares, le peu de temps libre qui reste aux parents ou encore le fait que la majorité des patients sont des enfants ou des adolescents. Il sera donc impossible de trouver des parents ou des patients capables de représenter chaque maladie, chaque situation. Pour autant, il serait possible de favoriser une représentation non pas par maladie ou même type de maladie, mais par situation des personnes dans une perspective universaliste : des parents d'un enfant touché par une maladie rare ou des patients peuvent représenter l'ensemble des personnes concernées.

La représentation des patients et des proches serait bien entendu fondée sur le volontariat. Un volontariat qui signifie que ces personnes pourraient être indemnisées pour leur temps et leur implication.

Proposer d'instaurer une VAE Maladie rare

À l'instar des projets autour de la valorisation des aidants, instaurer une VAE spécifique pour les parents ou les patients touchés par une maladie rare serait une façon de prendre la mesure des trésors d'inventivité développés pour faire face à la situation. De nombreux parents, majoritairement des femmes, cessent ou réduisent leur activité professionnelle et l'instauration d'une VAE peut être un levier pour relancer et réorienter leur carrière.

Il s'agit aussi d'un signe qui serait adressé aux entreprises et aux organisations pour favoriser leur prise de conscience de la réalité sociale des maladies rares. Si les parents concernés ne se ressentent pas nécessairement comme

des aidants, pour autant, il importe que les entreprises les accompagnent comme d'autres salariés aidants ou fragiles. Sur ce plan, un travail de sensibilisation des structures qui proposent aux entreprises d'accompagner les salariés aidants pourrait être mené.

Pourquoi ne pas, également, imaginer la création avec une université d'un DU spécifique aux maladies rares destiné aux patients, aux proches et à ceux qui souhaitent mieux comprendre et accompagner les personnes concernées ?

Créer un statut de salarié malade rare

Dans le monde de l'entreprise, les enjeux de sensibilisation sont cruciaux pour améliorer la vie professionnelle des patients. Au-delà de la VAE évoquée, la question est aussi de débattre de l'ouverture aux patients atteints de maladies rares du statut de travailleur handicapé ouvrant, en particulier, à des adaptations d'horaires. Cependant les malades rares ne voudront pas nécessairement être considérés comme tel. Et, inversement, les représentants des personnes en situation de handicap ne seront pas nécessairement ouverts à cette perspective. La création d'un statut de travailleur fragile, intégrant les malades rares et leurs proches, pourrait être discuté et interrogé. Dans cette optique, notons que différentes entreprises développent déjà des politiques de soutien aux salariés fragiles et que d'autres, sans distinction de taille, s'abonnent à des organisations de services extérieurs proposant d'accompagner ces salariés via la mobilisation d'assistantes sociales et un suivi régulier.

Pensons aussi à soutenir des négociations par branche en vue de mieux accompagner les salariés touchés par les maladies rares.

Prendre la mesure que le soutien aux malades rares est d'abord le fait des mères

La question du care en général, et de l'aidance aux patients atteints de maladies rares, est très largement sexuée. D'une manière générale, 60 % des aidants sont des aidantes. Dans le cas des maladies rares qui touchent très majoritairement des enfants et des jeunes, ce sont les mères, et les grands-mères aussi, qui sont en première ligne. Par ailleurs, dans le monde de la santé, ce sont les femmes qui assurent la majorité des actes du prendre

soin. Aussi, il y a une réflexion à mener sur la condition des femmes vue sous ce prisme : soutien à la santé des mères et des aidants, accompagnement psychologique, approche en santé intégrative, favoriser la conciliation, si désirée et possible, de la vie personnelle et professionnelle...

4. Des choix politiques ambitieux et nécessaires pour soutenir les patients

L'enjeu central de l'évaluation des médicaments

Chercheurs, malades, proches de malades s'accordent sur un même constat : la procédure d'évaluation des médicaments et de mise sur le marché n'est pas adaptée au monde des maladies rares. On peut poser l'hypothèse que dans le cas des maladies rares, les essais cliniques participent directement du traitement des patients. La question éthique de la prise de risque doit être posée et être en débat contradictoire. Les maladies rares nécessitent une approche qui peut s'ouvrir à des sentiers normatifs classiques.

Un débat qui nécessite certes la participation d'éthiciens, de professionnels du soin, de chercheurs, mais aussi des patients et des organisations de proches.

Plus largement, la question du rôle et de l'importance des patients dans les essais cliniques reste à porter. Tout comme

l'interrogation, ardue, à propos des conditions du choix à faire « à la place » de l'enfant et « pour » lui.

Poser la question éthique du dépistage prénatal

Le débat est ancien mais la perspective est nouvelle. Les maladies rares sont à 80 % d'origine génétique. Aussi, la plupart des chercheurs en génétique et une grande part des parents estiment que ce dépistage prénatal serait un service à rendre. « *Lorsque nous avons attendu notre deuxième enfant, j'ai fait faire un test pour savoir s'il était porteur du même gène. La réponse fut positive et nous avons décidé de ne pas poursuivre la grossesse. Nous savions quel parcours ce serait pour lui et pour nous. Nous avons renouvelé le test pour le troisième, qui était négatif* », nous a expliqué une mère d'un enfant touché par une maladie rare.

Face à ce dépistage prénatal, certains en viennent au point Godwin pour délégitimer toute réflexion sur le sujet. « *Lors de la discussion sur la révision des lois de bioéthique, la majorité des parlementaires s'est positionnée à partir de ce parti pris idéologique sans mesurer ce que cela peut signifier pour le quotidien des malades et de leurs proches* », remarque le député Philippe Berta, par ailleurs professeur de génétique. Ce dernier se « *considère un peu comme le Don Quichotte des maladies rares* »... À l'inverse, on peut voir cette possibilité



Le dépistage néonatal est une intervention de santé publique visant à détecter dès la naissance certaines maladies rares mais graves. En France, ce dépistage fait l'objet d'un programme national. Six maladies étaient, jusqu'en 2023, recherchées par des tests biologiques réalisés à partir d'une goutte de sang recueillie sur papier buvard.

L'arrivée de la spectrométrie de masse en tandem rend possible le dépistage à la naissance de nombreuses maladies innées du métabolisme.

La HAS préconise, depuis novembre 2022, l'introduction de sept d'entre elles dans le programme national de dépistage néonatal : la leucinose (MSUD), l'homocystinurie (HCY), la tyrosinémie de type 1 (TYR-1), l'acidurie glutarique de type 1 (GA-1), l'acidurie isovalérique (IVA), le déficit en déshydrogénase des hydroxyacyl-CoA de chaîne longue (LCHAD), et le déficit en captation de carnitine (CUD). Ces dernières ont été intégrées au programme national le 1^{er} janvier 2023.

comme une chance que nous offre la science pour permettre aux parents de faire un choix informé et non de subir une situation.

Les dépistages sont aussi autant de possibilités de réduire pratiquement à néant l'errance thérapeutique et de pouvoir agir bien plus vite pour trouver le meilleur traitement et contribuer à soulager et soigner la personne malade. De ce point de vue, c'est du temps de gagné, de la peine évitée et des dépenses de santé mieux utilisées.

Relevons que suite à un avis de la Haute Autorité de santé (HAS) émis en 2020, à compter du mois de janvier 2023, le dépistage néonatal va être étendu à sept nouvelles maladies. Le gouvernement a décidé d'étendre la liste des maladies rares qui peuvent être détectées chez les nouveau-nés avec le test de Guthrie.

Instaurer une délégation interministérielle aux maladies rares

Un délégué interministériel aux Maladies rares aurait deux avantages majeurs. Tout d'abord, il s'agirait de sortir la question des maladies du seul département ministériel de la santé pour favoriser une approche transversale et des actions à la portée plus globale. En effet, la problématique concerne en particulier le ministère de l'Éducation, mais aussi ceux du Travail, des Transports ou du Logement. Une délégation interministérielle aux Maladies rares permettrait de faire pression sur les institutions pour qu'elles prennent mieux en compte les situations des patients et de leurs proches.

Ensuite, la création d'une délégation interministérielle aux Maladies rares serait un acte de communication. Cela permettrait que les médias disposent d'un interlocuteur référencé, en capacité de porter une parole publique et institutionnelle sur le sujet. Mais cette délégation interministérielle contribuerait à incarner les trois millions de patients et leurs proches. Il y aurait du sens à ce que ce soit une personne impliquée dans une association qui soit nommée à ce poste. Notons aussi que le secteur du handicap dispose aujourd'hui d'un « ambassadeur » nommé par la ministre chargée des Personnes handicapées. Ce dernier n'a pas de pouvoir institutionnel mais peut contribuer à sensibiliser sur le sujet.

“ Un des problèmes majeurs est la difficulté que nous avons, en France, avec les mots “génétique” et “génomique”. J'estime que 60 % des cas d'errance diagnostique pourraient être résolus si on acceptait l'utilisation du séquençage génétique.”

Pr Philippe Berta,
entretien avec l'auteur le 21 septembre 2022.

D - En guise de conclusion

Au terme de ce cheminement dans le monde des maladies rares, de ces rencontres avec des patients et des parents, avec des chercheurs et des médecins, avec des élus et des acteurs institutionnels, ce sont des voix fortes qui ressortent. Il y a une universalité de la maladie rare comme lieu de recherche et d'avancées scientifiques et comme espace de vie et de partage.

Notre approche se voulait non technicienne pour laisser le care et le cœur parler. Les maladies rares sont d'abord des histoires de vie, des parcours d'obstacles, des rendez-vous manqués et des rencontres humaines de grande intensité. Les maladies rares nous parlent et parlent de notre fragilité commune. « *Nous venons tous du même poème* », écrivait Edouard Glissant.

Trois remarques pour finir

Le secteur des maladies rares est un monde d'excellence où le savoir-faire français rayonne. Les professionnels, soignants comme chercheurs, sont convaincus de leur mission et de leur vocation. L'État a su jouer son rôle pour porter une vision, organiser une filière et écouter et entendre l'ensemble de l'écosystème.

L'innovation, la recherche, la science, l'expérimentation sont au centre des travaux autour des maladies rares. Ces recherches de pointe montrent combien la frontière de la connaissance est une ligne mouvante et progressive. Les progrès sont là et l'espoir en de nouveaux traitements n'est pas vain.

La place des malades, de tout âge, et de leurs proches, est un enjeu majeur pour aujourd'hui et pour demain. L'écoute et la compréhension des premiers concernés, mais aussi de l'ensemble des soignants est la nouvelle frontière. Entendre la voix différente, complexe et contradictoire des fragiles contribue à donner plus de sens aux efforts de la communauté de ceux qui cherchent, qui testent, qui développent, qui transforment, qui soignent, qui accompagnent... Mais au-delà, écouter et entendre les malades et leurs proches est aussi une opportunité pour progresser dans la science, pour améliorer les traitements, pour adapter le soin, pour mieux accompagner.

Les maladies rares ne sont pas une rareté mais une humanité.

“ Notre approche se voulait non technicienne pour laisser le care et le cœur parler. Les maladies rares sont d'abord des histoires de vie, des parcours d'obstacles, des rendez-vous manqués et des rencontres humaines de grande intensité.”

Serge Guérin.



4 | ET MAINTENANT ?

Renforcer la sensibilisation sur les maladies rares et leurs enjeux

- ▶ Sensibiliser les médecins à la réalité des maladies rares de manière à ce qu'ils soient plus nombreux à avoir les réflexes nécessaires pour bien accompagner un patient atteint de maladie rare.
- ▶ Renforcer la sensibilisation des acteurs du soutien aux aidants aux maladies rares, ce qui permettra de mieux accompagner les aidants de patients atteints de maladies rares.
- ▶ Sensibiliser les décideurs des organisations impliquées dans la vie et le quotidien des personnes concernées par une maladie rare, de sorte à inscrire les maladies rares dans une dimension holistique du soin.

Améliorer et diversifier les sources d'information sur les maladies rares

- ▶ Développer une politique de communication volontariste qui serait l'occasion de renforcer la connaissance des Français sur les maladies rares mais aussi de donner à voir la science et les progrès de la recherche médicale dans ce domaine.
- ▶ Créer un portail dédié aux maladies rares de manière à mettre à disposition de l'ensemble de la société toutes les informations nécessaires pour comprendre les maladies rares et permettre aux patients de s'orienter dans un parcours de prise en charge.





Reconnaître l'expertise des patients et de leurs aidants pour leur permettre de la mettre au service de la société

- ▶ Renforcer la représentation des patients dans les instances de gouvernance des centres nationaux de référence. Les patients pourraient ainsi apporter leur expertise et expérience pour améliorer leur parcours de soins.
- ▶ Proposer d'instaurer une VAE Maladies rares, pour reconnaître les compétences des personnes atteintes de maladies rares mais également à les encourager à les mettre au service de la société.
- ▶ Créer un statut de salarié malade rare, ce qui contribuera à renforcer la sensibilisation de l'ensemble de la population aux maladies rares et participera à mieux intégrer les salariés atteints de maladies rares aux entreprises.
- ▶ Prendre la mesure que le soutien aux malades rares est d'abord le fait des mères, de manière à développer des politiques adaptées sous l'angle notamment de la santé des femmes.

Des choix politiques ambitieux et nécessaires pour soutenir les patients atteints de maladies rares

- ▶ Adapter la procédure d'évaluation des médicaments aux maladies rares, de manière à permettre à ces thérapeutiques particulières d'être évaluées via des critères adaptés à leur spécificités et ainsi d'accélérer la mise à disposition d'innovations pour les patients.
- ▶ Poser la question éthique du dépistage prénatal, une question politique épineuse mais qui peut permettre de contribuer à réduire l'errance thérapeutique dans les maladies rares.
- ▶ Instaurer une délégation interministérielle aux Maladies rares, de manière à favoriser une approche politique transversale sur les maladies rares et impulser des actions à la portée globale.



5 | ENTRETIENS



NADÈGE RALLU-PLANCHAIS,

Maman d'un jeune patient atteint d'hypophosphatasie et présidente de l'association de patients Hypophosphatasie Europe

22 septembre 2022

Serge Guérin : Quelle a été votre expérience de vie, notamment lors du diagnostic de la maladie de votre fils ?

Nadège Rallu-Planchais : Je suis la maman d'un petit garçon de 7 ans qui a une maladie osseuse très rare, l'hypophosphatasie. Je suis également la présidente de l'association dédiée à cette maladie.

Quand on détecte la maladie rare de son enfant, la violence qu'on reçoit est indescriptible. Je l'ai appris pendant la grossesse, et j'ai pensé que mon fils n'allait pas survivre. Si l'on m'avait expliqué avant la naissance tout ce que j'allais vivre, je crois que je n'aurais pas poursuivi ma grossesse. On a beau mettre toute la bienveillance du monde, quand on annonce une maladie rare, c'est très violent, quels que soient les mots qu'on utilise. Ensuite, soit on accepte et on avance, soit on est dans le refus. Nous avons un fils qui nous aide beaucoup (c'est un sourire sur pattes !), mais ce n'est pas forcément le cas de tout le monde.

Notre fils souffre d'une forme très sévère, il est l'un des seuls cas aussi sévères en France. Quand je suis devenue présidente, j'ai connu une nouvelle difficulté : celle de devoir écouter et aider des familles, alors que c'était à ce moment très difficile pour mon fils. Il n'est pas facile de porter la double casquette de maman et de présidente, de devoir accompagner des patients qui attendent que

je leur dise que « ça va aller », alors que je ne veux pas le leur dire.

Au sein de l'association, dans le conseil d'administration, je suis toute seule à côtoyer la maladie au quotidien. Je ne bénéficie du soutien d'aucune autre famille. En France, environ 150 familles sont concernées par cette maladie, mais seules 10 sont adhérentes de l'association.

Comment expliquez-vous que si peu de familles l'aient rejointe ?

Certaines familles refusent de parler de la maladie, refusent ce lien. Même moi, je ressens aujourd'hui moins le besoin de parler avec des familles qui affrontent la même maladie. Je préfère parler avec des gens qui n'ont pas forcément la même maladie, mais qui ont la même personnalité que moi. Je comprends que certaines familles ne veulent pas rejoindre les associations.

Comment vous sentez-vous accompagnée par les professionnels de santé ?

Les familles se sentent mal accompagnées. En tant que présidente, je trouve que le maillage avec les centres de référence est très bien conçu mais, dans la vie au quotidien, la gestion reste très compliquée si l'on ne vit pas à Paris. Si l'on n'ose pas dire aux professionnels de santé qu'on veut un deuxième avis, cela pose problème. Je suis infirmière, et pourtant,

j'ai connu un gros souci : dans un centre de compétences, j'ai laissé opérer mon fils, et j'ai dû retourner à Paris le faire opérer à nouveau parce que nous avions eu affaire à des incompetents. Nous habitons en Haute-Savoie, mais nous ne faisons plus opérer notre fils hors de Paris : le CHU de notre région n'a jamais connu d'autre cas que celui de notre fils.

“ Je trouve que le maillage avec les centres de référence est très bien conçu ”

Et puis, un problème d'ego se pose en France. Dernièrement, nous avons annoncé à un médecin de notre CHU que nous allions demander l'avis de notre chirurgien expert. Le chirurgien de notre centre s'est vexé et n'a plus jamais voulu nous donner de rendez-vous. Les médecins ne comprennent pas qu'ils ne peuvent pas tout savoir. Je ne cesse pas de leur exposer qu'il existe des experts des maladies rares, et qu'il faut les consulter, mais pour eux, ce propos est difficile à entendre, alors que les experts en maladies rares en France sont très compétents ! Ces experts sont, en plus, très accessibles : dès que je leur envoie un mail, ils répondent dans la journée ou en quelques jours.

J'ai été appelée par une famille dont le fils allait se faire opérer, mais les parents n'avaient même pas pu rencontrer le chirurgien pour le prévenir que l'enfant souffrait d'une maladie rare. Les parents craignent, s'ils parlent au médecin, que celui-ci ne soigne plus l'enfant, ou encore de passer pour des parents pénibles. À cause du manque de personnel à l'hôpital, la peur existe de ne plus être soigné si on fait acte de présence...

La crise de l'hôpital a-t-elle des effets très concrets sur les maladies rares ?

La crise sanitaire a fait des dégâts monstrueux concernant les maladies rares : toutes les opérations et les soins chroniques ont été stoppés. Cela a eu un impact psychologique majeur pour les familles : maintenant, nous savons que tout peut s'arrêter, et que l'on peut nous laisser tout seuls.

Notre fils a fait six mois de réanimation à la naissance. Nous nous sommes rendu compte que les soins étaient très vite délégués aux parents. Quand notre fils était en réanimation, à la naissance, nous sentions l'engouement des médecins, le côté « super, on arrive à le

garder en vie ». Mais nous avons ramené notre fils à la maison sous trachéotomie, branché à des machines. On nous a imposé cela sans aucune réflexion d'éthique. On nous avait dit que notre fils aurait une « vie normale ». Nous voulions tellement y croire ! Aujourd'hui, notre fils a 7 ans et nous ne connaissons ni son espérance de vie ni la façon dont il va vieillir.

Aujourd'hui, quand une famille vient me parler, je n'ai pas envie de lui donner de l'espoir parce que, finalement, on ne peut rien connaître de l'avenir.

Que pensez-vous du terme « aidant » ?

C'est un mot à connotation professionnelle. En tant que parent, je trouve difficile d'employer ce mot. J'aurais l'impression d'affirmer que je suis l'infirmière de mon fils. Je suis sa maman, et je fais tout ce que je peux pour qu'il ait une vie normale. Je suis maman d'un enfant porteur d'une maladie rare, handicapé, et cela devrait suffire. On ne me demande jamais comment je vais. L'aidant est invisible ! Personne ne s'occupe de lui. J'aimerais que l'on accorde plus de valeur à l'aidant. Financièrement parlant, je n'ai rien. Sur les documents administratifs, je ne sais jamais inscrire ce que je suis : je ne suis plus infirmière, je ne suis pas mère au foyer... Par rapport à mon fils, le mot « aidant » ne me convient pas. En France, quand on n'a pas de profession, on n'existe pas. Quand je dis que je m'occupe de mon fils, la discussion prend fin.

On ne sait pas à partir de quand on devient aidant. Enzo est mon premier enfant. Je faisais des gestes qui me paraissaient normaux. C'est quand j'ai eu mon autre enfant que je me suis rendu compte que les gestes que je faisais avec mon aîné n'étaient pas seulement des gestes de maman. Mon deuxième enfant, je lui trouvais le corps vide : il n'avait pas de sonde, il mangeait, respirait... Je me demandais toujours si je n'avais pas oublié de faire quelque chose pour lui tellement tout était facile et rapide.

Dans le dernier dossier MDPH que j'ai eu à remplir, j'ai établi une liste détaillée de tout ce que je fais dans la journée. On m'a envoyé l'assistante sociale pour vérifier. Être « aidant », cela demande des justifications. Je ne supporte plus que l'on me demande de me justifier.

Votre fils atteint, Enzo, n'est donc pas votre seul enfant...

Après Enzo, nous avons eu un autre enfant. Pendant la grossesse, un diagnostic a indiqué qu'il était malade lui aussi. Nous avons décidé de procéder à une interruption médicale de grossesse. Puis nous avons eu un autre enfant, qui, lui, ne présentait aucun gène malade. Nous voulions agrandir la famille et apporter une autre dynamique. La maladie prenait beaucoup de place, tout tournait autour d'elle. Quand l'équipe soignante a mis mon petit dernier sur moi lors de sa première minute de vie, elle n'a pas vérifié s'il allait bien. Il n'y avait pas de pédiatre, pas de réanimateur, pas d'inquiétude... C'était perturbant pour moi qui vivais dans le médical depuis plus de quatre ans. J'ai mis plusieurs semaines à accepter que le nouveau-né, en fait, était en bonne santé.

Mais, encore aujourd'hui, beaucoup de choses tournent autour d'Enzo. Il faut trouver le juste milieu pour que tout le monde prenne sa place.

Le terme « juste » revient beaucoup chez vous. La juste relation avec vos fils, le juste rapport avec les médecins, la juste relation avec les familles qui demandent à être accompagnées par l'association.

Certains de mes amis me demandent comment je peux ne pas être en colère. Je trouve toujours le côté positif et j'excuse tout le monde. Parfois, c'est pénible. Je trouve toujours la juste attitude parce que je veux que les choses avancent...

Que faudrait-il améliorer pour les maladies rares ?

La communication. Malgré les réseaux sociaux, on communique de moins en moins. Quand une famille prononce des paroles, il faut les entendre et les accepter. Il faut faire confiance aux familles et supprimer les ego. Les réseaux sociaux sont pratiques (en deux ou trois jours, je peux rediriger une famille vers les centres de référence), mais, en même temps, ils suppriment le côté humain. Personne ne pense à proposer un déjeuner pour parler...

Le monde médical est trop axé sur des chiffres, des radios, des prises de sang... En fait, tout ce que nous demandons, c'est que les malades soient écoutés, qu'on leur montre qu'ils existent. On ne nous laisse pas exprimer nos émotions. Parfois, nous avons juste besoin de parler et d'être écoutés.

Vous ne citez pas l'innovation médicale, dans vos besoins...

Les traitements contre les maladies rares sont lourds, parfois quotidiens. Avec les enfants, cela peut être encore plus compliqué avec les douleurs engendrées. Je dis parfois à mon fils « crie, hurle, dis que tu en as marre ». Au moment de dire au revoir à mon fils, Enzo m'a pris dans les bras - il ne le fait jamais - et j'ai compris que c'était sa façon de me dire merci. Merci d'avoir pris le temps, de l'avoir écouté et laissé crier. Mon fils est super heureux. Il est solaire aussi parce qu'on le laisse s'exprimer, on l'autorise à être en colère. Mon fils est peut-être malade, mais il est heureux, peu importe le nombre d'années qu'il va vivre.

En France, on se tient de façon excessive dans le médical. Par exemple, si un traitement prescrit ne fonctionne plus assez, ne permet plus de traiter ou de contrôler suffisamment la maladie, on pourrait en ajouter un autre. Ce qui voudrait dire de nouveaux traitements. Dans notre cas, les traitements et le suivi de l'hypophosphatasie sont déjà suffisamment lourds pour en rajouter... Je veux juste que mon fils profite de la vie. Parfois, il n'y a pas de solution. Il faut laisser les choses advenir. On investit trop dans le contrôle. C'est moi qui suis porteuse du gène qui a rendu mon fils malade. Il est arrivé qu'on me demande si je ne m'en voulais pas de l'avoir transmis... Tout ce qui nous arrive n'est pas de notre faute !



P^r PHILIPPE BERTA,

Député du Gard, président du groupe d'études « Maladies rares » à l'Assemblée nationale

21 septembre 2022

Philippe Berta est député du Gard et généticien de formation. Son expérience fait de lui l'un des principaux défenseurs de la cause à l'Assemblée. Il a d'ailleurs été, lors de sa première mandature, fondateur et président du groupe d'études « Maladies rares » à l'Assemblée nationale.

Serge Guérin : Quel regard portez-vous sur les maladies rares ?

P^r Philippe Berta : Alors que s'ouvre une nouvelle mandature, et malgré la baisse du nombre de groupes d'études, l'existence même du groupe « Maladies rares » à l'Assemblée nationale a été maintenue et intégrera désormais l'ancien groupe qui avait pour thématique les cancers pédiatriques.

Cependant, la création d'un groupe d'études relatif à l'innovation thérapeutique n'a pas été retenue. Le remboursement des médicaments dans l'année à venir va augmenter de 3,5 %, mais cela ne suffira ni à couvrir l'inflation ni à faciliter l'accès à des médicaments de thérapies innovantes de type biothérapie. En effet, une des grandes problématiques concernant les maladies rares est bien celle du financement des traitements, un sujet qui les met au cœur du débat sur les finances publiques. Le coût des biothérapies telles les thérapies géniques qui conduisent à une médecine presque personnalisée rend nécessaire une réflexion nouvelle sur l'accès aux soins. N'oublions pas que les maladies rares touchent une personne sur vingt et près de 3 millions de Français.

Pour aller plus loin, il reste à résoudre la problématique initiale de l'errance diagnostique, malgré les progrès substantiels et réalisés lors du troisième plan maladies rares (PNMR3). Il est estimé que cette errance est encore de l'ordre de quatre années. Elle pourrait néanmoins être résolue par l'utilisation plus systématique des outils de séquençage génomique. Ceci devient d'autant plus crucial que nombre de traitements sont en train d'émerger, mais ne pourront être efficaces que s'ils sont délivrés précocement, en amont de la pathologie. Le coût du séquençage, en baisse constante, ne peut plus constituer un frein à cette démarche. Plus globalement, nous percevons un problème franco-français autour des représentations négatives des mots « génétique » et « génomique », bien mis en exergue lors de la révision des lois de bioéthique.

Si on parle de politique, quelle est votre analyse des PNMR ?

L'actuel PNMR a rencontré un certain retard dans sa mise en place, il bénéficie d'une année supplémentaire. Il est plus que temps de finaliser le PNMR4. Il se devra de toujours être orienté sur l'accélération à l'accès au diagnostic tout en amplifiant l'organisation territoriale et il devra être le premier plan à adresser la question thérapeutique.

La récente présidence française de l'Union européenne a permis de mettre en avant la cause des maladies rares. L'Europe de la recherche est une échelle propice à créer puis développer un véritable modèle

européen afin de partager le savoir des efforts de recherche sur le diagnostic comme sur les thérapies. C'est, aussi, la possibilité de toucher non plus 3 millions de Français, mais 40 millions d'Européens malades, permettant d'obtenir une base de données conséquente et d'augmenter l'attractivité de ces pathologies. Enfin, cela ouvre la possibilité d'uniformisation des pratiques d'évaluation du médicament à destination des maladies rares afin de raccourcir les délais.

La culture scientifico-sanitaire est un travail constant qui doit être effectué à des fins d'explication de ces pathologies aussi bien auprès de l'opinion publique que de leurs représentants. Rappelons-le, maladies rares, maladies neuromusculaires, cancers pédiatriques représentent un même ensemble.

Il restera à trouver un nouveau modèle de financement des thérapies maladies rares. Ces biothérapies englobent, par exemple, des anticorps, des vaccins, des thérapies géniques ou cellulaires, etc. Celles-ci restent très coûteuses pour la société en comparaison avec les thérapies chimiques. Un nouveau modèle économique pouvant intégrer l'étalement des paiements et un partage de risques entre l'État et les industriels doit être trouvé par ces derniers. Ces biothérapies resteront toujours onéreuses, mais n'oublions pas que, bien souvent, c'est de vie et de mort dont il s'agit, de la souffrance de familles et qu'il reste toujours à évaluer le coût réel de l'enfant traité par rapport à celui qui ne bénéficiera pas d'une thérapie.

“ Il reste à faire comprendre à tous que ces maladies dites rares concernent dans leur globalité plus d'un Français sur vingt ”

Comment voyez-vous la structuration des centres de référence en France et le dispositif de soins en général ?

La mise en place a été bien menée et efficace malgré un accaparement régulier des crédits destinés à ces filières par les hôpitaux. L'objectif est de poursuivre le déploiement de ces centres afin qu'ils contribuent pleinement à la réduction de l'errance diagnostique, qui reste l'enjeu central.

Quels sont les enjeux majeurs auxquels sont confrontés les maladies rares ?

Elles conservent une difficulté en termes de représentations qui nécessite encore plus d'efforts sur le plan de la communication. Il reste à faire comprendre à tous que ces maladies dites rares concernent dans leur globalité plus d'un Français sur vingt. C'est également à travers les maladies rares que survient l'essentiel des innovations en santé. Il n'est donc pas étonnant que ces dernières posent des questions nouvelles (évaluation et coût) qui ne manqueront pas de se poser dans le futur pour d'autres grandes pathologies (cancers, maladies neurodégénératives, etc.).

Il est aussi grand temps qu'à travers la formation initiale des praticiens les maladies rares fassent l'objet de plus de renseignements et que leur organisation (maladies rares info service, centres de référence etc.) soit portée à la connaissance des acteurs de la santé.





Pr OLIVIER BLIN,

Coordinateur du réseau OrphanDev,
chef de service à l'hôpital de la Timone (Marseille)

30 septembre 2022

Serge Guérin : Quel bilan faites-vous de la politique menée sur les maladies rares ? Où résideraient, selon vous, les points d'amélioration ?

Pr Olivier Blin : Le premier plan national Maladies rares (PNMR) a permis une réelle prise en compte de ce secteur très particulier. L'un des premiers avantages du PNMR a été de placer la France sur l'échiquier et de donner de la visibilité aux maladies rares. Cela a également été positif pour l'organisation de la prise en charge des patients dans les hôpitaux français. Le PNMR a permis de créer un système homogène et bien organisé sur le territoire, avec des gens qui se parlent pour une maladie donnée.

Mais il ne faudrait pas que la France s'essouffle et laisse le pas à d'autres pays (Pays-Bas et Italie) qui font de mieux en mieux. On n'a toujours pas réussi à mettre en place des systèmes d'évaluation totalement opérants permettant un accès pérenne des patients aux innovations. Par ailleurs, le principal manque se trouve dans la définition du parcours optimal du patient. Je connais des familles au sein desquelles se trouvent des patients atteints de maladies rares. Quand ils sont localisés dans le circuit organisé, dans leur centre de référence, tout se passe bien. C'est déjà beaucoup. Mais, dès qu'ils

“ Le principal manque se trouve dans la définition du parcours optimal du patient ”

quittent l'hôpital pour retourner chez eux, c'est la désorganisation la plus complète et l'homogénéité n'est plus du tout respectée. Une amie dont le mari souffre d'une maladie rare m'expliquait son désarroi : elle gère dans sa vie civile une société hybride avec des interlocuteurs multiples. Mais, même pour elle, toutes les étapes du parcours patient sont compliquées : les personnes, les services médicaux, sociaux, administratifs, ceux qui ne répondent pas, l'appareillage lié au handicap, les aides à domicile... Le point le plus défaillant concerne la coordination du parcours. Le risque, pour le médecin spécialiste, lié probablement à sa charge de travail ou parce qu'il est dépourvu de moyens, est d'estimer que, quand le patient est sorti de son bureau, son travail est terminé.

Nous avons reçu des retours de parents en ce sens. On voit bien que c'est là le vrai sujet : l'humain. Les professionnels de santé parlent peu du vécu des patients. Vous, vous le mettez tout de suite en avant.

Les points positifs sont très clairs : l'organisation des soins hospitaliers, les financements, la recherche. Autant d'éléments qui se sont mis en place et qui n'auraient pas existé sans le PNMR. Mais il ne faut pas perdre notre

avantage. Il faut garder une position déterminante en Europe. Et passer à la vitesse supérieure pour monter marche après marche, mais sans faiblir.

Vous avez quand même une inquiétude en termes de perte d'avantage compétitif...

Plusieurs pays nous ont dépassés. En termes de recherche clinique, il s'agit des Pays-Bas et de l'Allemagne. Nous n'avons pas pris le train des technologies à temps. Sur le montage de réseaux, nous avons réussi, avec les filières, à organiser une structuration nationale, quand d'autres ont mis d'emblée en place des réseaux européens.

La plupart des réseaux plus informels, et parfois plus opérants en termes de recherche, d'essais cliniques et de confiance envers les industriels, possèdent un pilotage anglo-saxon.

L'échelon de positionnement d'un CHU dépasse rarement le département, et peu de politiques internationales sont menées pour la prise en charge des patients atteints de maladies rares. Et c'est d'autant plus vrai pour les maladies ultrarares. Prenons le cas d'une mère de famille dont la fille souffre d'une maladie neuromusculaire ultrarare. Une soixantaine de familles sont concernées en France. La mère de famille a contacté d'autres centres de pays européens. En quelques mois, elle a monté un réseau européen avec des connexions américaines très fortes. Aujourd'hui, nous n'avons pas les moyens d'organiser des réseaux pour les 7 000 maladies rares. Mais est-ce le rôle des familles d'organiser elles-mêmes le système international que les acteurs publics et privés n'arrivent pas à mettre en œuvre ? Est-ce qu'on ne peut pas inventer un système public-privé-société civile pour répondre aux besoins des patients et des familles à un échelon européen pour les maladies ultrarares ? Sans cela, les patients restent toujours seuls. Une forme de double inégalité se met en place : à la fois territoriale et entre les patients.

Dans les maladies rares, l'hétérogénéité des causes est complexe. 140 maladies rares concernent 80 % des patients. Le dilemme est permanent : vaut-il mieux orienter la recherche vers 80 % des patients en s'intéressant de

près à 140 maladies, ou essaie-t-on, avec des moyens insuffisants, de faire de notre mieux pour l'ensemble de la population, au risque d'une dispersion ?

Alors, que fait-on ? On privilégie les 140 maladies qui concernent 80 % des patients ?

Si je prends mon rôle de pharmacologue, nous sommes incapables aujourd'hui de mettre au point des solutions pour les 7 000 maladies rares. Développons donc des médicaments pour les maladies où on a des idées réalistes et des chances raisonnables... Certaines sociétés se focalisent sur les maladies rares les plus fréquentes. Un problème se pose quand elles se focalisent sur les maladies rares où un traitement existe déjà : en effet, il est plus facile de développer un médicament quand le chemin est déjà tracé que de défricher dans un environnement complexe. Mais on n'a pas de solution pour tout le monde, tout de suite.

Il y a un pari compliqué à relever...

C'est une stratégie qui peut être vue comme spéculative, mais c'est juste du pragmatisme. Allons là où nous avons une chance de succès. Au vu du besoin, toute action positive sera immédiatement utile et donnera envie d'aller plus loin.

Quand on avance sur une maladie rare, est-ce que cela peut produire des effets sur d'autres maladies ?

C'est ce que l'on croit tous. La première fois que j'ai eu une idée de développement pour les maladies rares, j'ai réussi à vendre à l'industriel que le produit développé sur une maladie rare ouvrirait la voie pour des maladies plus fréquentes. Le traitement a été mis au point pour une maladie rare, mais n'a jamais prouvé son efficacité pour une autre maladie. L'essentiel avait cependant été atteint !

Quand on construit un médicament à partir d'un mode d'action, il est possible d'identifier plusieurs maladies susceptibles d'en

bénéficier. On peut imaginer qu'une solution puisse fonctionner pour 2, 3, 10, 20 maladies, y compris celles touchant des organes différents et prises en charge par d'autres réseaux. La mutualisation des techniques innovantes peut permettre d'aller plus vite. On peut utiliser une même plateforme de thérapie génique pour développer des approches pour plusieurs maladies.

Et c'est la même chose pour l'organisation des parcours de soins : si on développe des outils pour une maladie, ils peuvent être déclinés pour d'autres maladies rares.

Imaginons un nouveau PNMR. Par rapport aux patients, que reste-t-il à faire ?

La première étape consiste à identifier les besoins qui ne sont pas encore exprimés. Quelle est l'expérience patient dans les maladies rares ? On s'intéresse beaucoup à l'expérience patient dans les hôpitaux. C'est la première étape. Donner la parole aux patients et pas uniquement aux associations de patients, qui ont déjà priorisé leurs actions et leurs besoins. Il faut faire parler les individus.

Quel est le besoin de partenariats public-privé dans les maladies rares ?

Il faudrait adapter la formation aux besoins réels de l'industrie. Je suis professeur de médecine. J'enseigne des choses qui ne sont pas forcément utiles au quotidien, et les programmes ne couvrent pas l'éventail des besoins de tous les métiers de la santé. Les professionnels de santé pourraient être mieux informés, notamment sur les ressources disponibles. Au niveau industriel, les grands groupes pourraient faire plus que leur propre recherche, sortir de l'image d'une simple relation commerciale. Mais le modèle parfait de collaboration entre académiques, petites sociétés et grands groupes reste à inventer ! Et il faut aussi permettre aux patients d'examiner l'intérêt d'un système public-privé qui fonctionne. Il faut pouvoir leur montrer qu'on arrive à améliorer leur situation.

Est-il vrai qu'une grande partie du suivi des patients n'a pas besoin de spécialistes et pourrait se faire à distance ?

Cela dépend des patients. Certains ressentent le besoin de voir régulièrement leur médecin, sinon ils se sentent abandonnés. Le risque

est alors de perdre les patients, de ne pas avoir la possibilité de les inclure dans les essais cliniques et de les faire bénéficier des meilleurs soins. La notion de « file active » biaise le système. Chaque organisation, chaque professionnel de santé a ce qu'il considère parfois comme ses patients. L'intégration et l'organisation avec la mise au point des outils et des rémunérations nécessaires permettraient d'harmoniser la prise en charge, de partager les données, de favoriser la recherche et le soin. Le domaine du cancer a ouvert la voie dans une certaine mesure : les patients ont un référent qui n'est pas le médecin, car celui-ci ne peut pas se rendre toujours disponible, mais un référent dans le service qui est vraiment dédié. Ce sont des coordinateurs de soins, des infirmières de pratique avancée (IPA)... Il pourrait y avoir des IPA dans les maladies rares. Cela permettrait notamment d'orienter le patient dans le parcours. Aujourd'hui, ce travail est souvent assuré par les associations de patients, mais ce n'est pas suffisant. Cela permettrait aussi de recueillir toutes les données utiles pour les soins et la recherche.

Quelles sont les grandes innovations que vous attendez ?

Je prends tout ce qui arrive. On a des besoins sur tous les fronts : les médicaments, les dispositifs médicaux, l'organisation des soins et le parcours patient, où nous avons besoin de plus d'outils technologiques de pointe. En France, malheureusement, on conçoit l'organisation souvent de manière hiérarchique, avec des tableaux Excel. Idéalement, on voudrait que tout le monde puisse se parler, ce qui repose sur l'information, la communication, la volonté et les outils. Ce sont ces innovations que nous attendons et sur lesquelles nous travaillons.

Un délégué interministériel aux Maladies rares, cela aurait-il du sens ?

La DGOS joue ce rôle, du moins principalement pour les questions de santé. On ne parle pas de la ville, du logement, de la famille, du travail... Cela signifierait pourtant une vraie ambition politique dans les maladies rares. La création d'un institut Maladies rares national, intégré dans un schéma européen, permettrait de franchir un cap.



BRIGITTE CHAMPENOIS,

Administratrice de l' AIRG – Association pour l'information et la recherche sur les maladies rénales génétiques

14 octobre 2022

Serge Guérin : En tant que membre du conseil d'administration d'une association de patients, quel est votre regard sur la perception des maladies rares en France ?

Brigitte Champenois : Nous possédons des dispositifs qui me semblent intéressants en termes d'accès aux soins comme la reconnaissance en Affection longue durée (ALD). Mais toute la difficulté est dans le titre : les maladies rares sont des maladies que les gens connaissent peu.

J'ai certainement une déformation professionnelle, mon métier consistant à travailler pour des groupes de protection sociale. Je trouve que la vie professionnelle, pour les personnes atteintes de maladies rares, peut être très complexe en fonction de leur statut : si elles sont salariées dans un grand groupe ou au dans une PME ou si elles exercent une profession libérale, les niveaux de protection sont totalement différents, ce qui se traduit par des possibilités de se soigner totalement différentes.

La protection de la mutuelle et les arrêts de travail peuvent être vraiment discriminants dans la gestion des maladies rares : un commerçant ne fermera pas sa boutique, alors

que les salariés de grands groupes peuvent plus facilement accéder à des dispositifs et des aménagements spécifiques pour prendre soin de leur santé, gérer leur maladie. Donc entre un salarié et un auto-entrepreneur qui perd du chiffre d'affaires chaque fois qu'il doit se rendre à un rendez-vous médical, il y a de profondes disparités. Lorsqu'on choisit son scénario de vie, on ne peut pas prévoir une maladie rare, mais cela change l'ensemble du parcours de vie professionnelle.

Dans ce contexte, quel est le rôle des associations de patients, comme celle que vous représentez ?

Incontestablement, il y a des différences géographiques, des différences liées à la capacité d'accès aux professionnels de santé experts dans le domaine. Faire partie d'une association de patients permet d'être mieux accompagné. Sans association, le patient aura plus de difficultés à avoir cet accès.

Je fais partie d'une association qui regroupe différentes maladies génétiques. Je suis atteinte par la maladie la plus représentée au sein de cette association, mais les patients atteints d'une maladie plus rare bénéficient des mêmes services proposés par l'association. Au total, nous sommes 800

adhérents et plus de 1 000 contacts épaulés par un conseil scientifique composé d'une quinzaine de médecins sur l'ensemble du territoire national, ce qui permet de mener des actions (comme l'organisation d'une journée annuelle consacrée aux maladies rénales génétiques), de soutenir la recherche, de maintenir un comité scientifique et de nourrir un dialogue avec des spécialistes.

En appartenant à une association ombrelle qui accompagne également des patients atteints de maladies très rares, vous vous positionnez sur une aide plus globale, plus solidaire. C'était votre ambition quand vous avez choisi de rejoindre l'association ?

Nous sommes dans une vision solidaire. Je fais partie du conseil d'administration de l'association et j'effectue des travaux en tant que bénévole au bénéfice du groupe. Je considère qu'il est important de bénéficier des avantages d'une association, mais aussi d'y participer et de s'engager.

Mon engagement est en lien avec ce que je fais du point de vue professionnel, mais aussi en lien avec un parcours en parallèle que j'ai entamé, celui du diplôme universitaire de référent handicap. Dans la pensée philosophique, les groupes de protection sociale sont là pour protéger l'individu quand il ne travaille pas. En réalité, il faut penser à travailler même lorsqu'on est malade, pour pouvoir conserver un rôle dans la société. Il faut absolument intégrer les personnes en situation de handicap dans le monde professionnel, et davantage que les 6% minimaux fixés par l'État.

Compte tenu de votre engagement, vous avez certainement un avis sur la validation des acquis de l'expérience (VAE), qui peut être intéressante pour valoriser les parents ou les personnes touchées.

L'expérience patient peut être valorisée, en effet. Être malade nous apprend des choses que nous pouvons partager et mettre à profit de la population générale. Je n'ai pas eu la même vision sur mon métier d'assureur le jour où j'ai été diagnostiquée atteinte d'une maladie rare. Je suis donc évidemment

favorable à la VAE, autant pour les parents que pour leurs proches. Ne serait-ce que dans l'organisation d'une prise en charge, ce rôle demande une coordination des médecins, des journées de travail, des soins... À mon avis, ces capacités d'organisation et de coordination peuvent être valorisées à travers la VAE.

Les informations sur l'organisation des soins ont-elles changé votre positionnement par rapport aux professionnels de santé ?

Absolument. Cela m'a permis de parler d'adulte à adulte avec les médecins, d'être capable de choisir mon spécialiste, d'être plus exigeante et de moins subir. Je peux donc apporter aux autres patients cette notion de l'exigence : il ne faut pas se dire qu'on ne sait pas et qu'on ne peut pas discuter. Dans la maladie que je vis, il existe un aspect médical, qui se voit sur les résultats d'analyses, et un aspect mécanique, une gêne physique. Cet aspect mécanique était moins pris en compte avant que les associations ne militent en ce sens. Or quand vous êtes gêné pour faire vos lacets à cause de kystes dans le ventre, cet aspect n'est pas anodin et doit être pris en compte. Le médecin se limite parfois aux aspects

plus « médicaux », mais il faut réaliser qu'il y a d'autres choses à prendre en compte.

La maladie dont vous êtes porteuse est-elle visible ? On remarque que l'impact des maladies invisibles peut être très particulier.

C'est une maladie invisible, en effet. Les symptômes ne se voient pas. Dans la vie professionnelle, il faut alors être capable d'assumer cette maladie, mais également de comprendre que nos collègues ne peuvent pas la voir. Ma maladie ne se voit pas et j'ai l'air en forme. Je pourrais donc ne rien dire et ne jamais prendre mes aménagements de travail. Mais si l'on veut travailler dans la durée, il faut ménager sa monture et connaître ses limites. Il ne faut pas tout prendre sur soi.

Encore aujourd'hui, dans les entreprises, on envisage beaucoup la maladie sur un temps court : le patient quitte l'entreprise temporairement, se soigne et revient. Mais ce n'est pas du tout un schéma compatible avec les maladies rares. Souvent, mes collègues

me demandent si je vais mieux. Cela part d'une bonne volonté, mais n'a aucun sens. La maladie qui ne s'arrête pas n'est pas appréhendée par la majorité des personnes. Notre traitement ne résout pas tous les problèmes.

L'entreprise pour laquelle vous travaillez fait-elle de la sensibilisation sur les maladies rares ? De façon plus générale, pensez-vous qu'il serait pertinent de viser à mieux sensibiliser la société à la problématique des maladies rares ?

J'ai pu constater qu'en général, on intègre les maladies rares dans le sujet du handicap. Dans le cadre de mon diplôme universitaire, j'ai fait une enquête sur les patients atteints de maladies rares et ceux qui avaient fait la démarche de travailleur handicapé. Beaucoup de patients associaient le handicap au fauteuil roulant et nombreux étaient ceux qui trouvaient le terme « handicapé » stigmatisant. Résultat : alors même que ces patients auraient eu besoin d'aménagements, ils ne les demandaient pas. Je militerais pour trouver un autre mot que « handicapé », un terme moins stigmatisant pour que tout le monde puisse se reconnaître et se sentir intégré.

Pour ce qui est de mon entreprise, j'ai constaté que depuis que je suis dans un groupe à but non lucratif, il y a nettement plus de travail de sensibilisation.

En termes de prise en charge des maladies rares, voyez-vous des éléments qui pourraient l'améliorer ?

Une meilleure utilisation des tickets modérateurs de frais de santé. Un patient qui n'a pas de mutuelle risque de ne pas se rendre à suffisamment de rendez-vous médicaux, ce qui est une véritable perte de chances. Personnellement, je suis suivie par un spécialiste de Paris mais je vis à Cannes. Je peux prendre du temps pour me rendre à ce rendez-vous. Ce n'est pas le cas pour tous les patients, certains n'ont ni le temps ni les moyens. Je pense qu'il faudrait un équivalent d'ALD en termes d'arrêt de travail. Selon le droit du travail, un employeur est obligé d'accorder le temps nécessaire à son employé en ALD pour se soigner, mais il n'est pas obligé de rémunérer ce temps. Libérer du temps c'est déjà un plus, mais il faudrait maintenir la rémunération, sinon le patient peut renoncer.

“ Je militerais pour trouver un autre mot que “ handicapé ”, un terme moins stigmatisant pour que tout le monde puisse se reconnaître ”



Pr ROMAIN MARIGNIER,

Neurologue et professeur
à l'hôpital neurologique de Lyon

Directeur du centre de référence pour les
maladies inflammatoires rares du cerveau
et de la moelle épinière (MIRCEM)

31 août 2022

Serge Guérin : Quelle dynamique constatez-vous dans les maladies rares ? Où en sommes-nous aujourd'hui ?

Pr Romain Marignier : Avant tout, nous faisons face à un manque d'informations. Auprès des patients, des aidants et des médecins. Dans les maladies rares, c'est la double peine : une fois que le diagnostic est posé, il est soit mal, soit peu écouté, ce qui crée une anxiété double. Les patients ont l'impression de souffrir d'une maladie que personne ne connaît. Cela évolue grâce aux centres de référence et aux réseaux de centres, mais il y a encore des choses à faire.

Par ailleurs, un neurologue ne peut pas être expert de l'ensemble des maladies rares. Comment faire pour que le patient comprenne que son médecin ne peut pas tout connaître, mais plutôt qu'il est un relais pour une prise en charge plus spécifique ? L'intérêt, dans les maladies rares, c'est qu'il y a une interaction rapide avec les associations de patients et les malades. La confiance se met en place rapidement.

Pour autant, la France reste pionnière dans la prise en charge des maladies rares. Nous ne nous sommes donc pas si mal débrouillés ! Au niveau institutionnel, des moyens sont mis en

place pour les maladies rares. Évidemment, il reste beaucoup à accomplir, mais jusqu'où aller ? L'objectif n'est pas non plus de faire de chacune des maladies rares existantes un enjeu de santé publique.

Pensez-vous que le fait d'utiliser le terme de « maladies rares » ait un impact sur l'intérêt qu'on leur porte ?

J'aime bien le terme « maladies rares » : ce qui est rare est plutôt précieux. Il ne s'agit pas de maladies orphelines : nous sommes beaucoup à nous intéresser aux maladies rares, mais nous pourrions créer encore plus de dynamiques avec plus de visibilité.

Peut-on considérer les maladies rares comme un terrain d'expérimentation pour des maladies plus courantes ?

On me dit parfois que je coûte cher pour un tout petit nombre de patients. On le dit aussi aux malades, et cela les culpabilise. Je n'avais pas pensé à une concurrence dans la santé, mais il y en a une. Les maladies rares sont parfois un modèle pour les maladies plus fréquentes. Un modèle que l'on peut tester sur une échelle plus petite. En cas de réussite, on applique alors le modèle sur des

maladies plus fréquentes. Nous devrions améliorer notre communication sur ce point : la maladie rare n'est pas une histoire de niche. Les réussites obtenues dans les maladies rares doivent pouvoir s'appliquer à des maladies plus fréquentes.

La recherche aussi est un domaine de compétition. Le fait d'être leader dans la recherche sur les maladies rares est positif pour la vision académique et le financement que l'on obtient. Cela nous permet d'être valorisés par les institutions.

Quel est votre avis sur les PNMR ? Qu'attendez-vous des prochains ?

Les PNMR ont permis de structurer les maladies rares par leur mise en valeur et la constitution d'un réseau. Orphanet a permis de structurer un catalogue des maladies rares. Le problème principal des PNMR, ce sont les financements. Et c'est ce qui nous inquiète avec le prochain plan : le financement est important, mais l'enveloppe veut couvrir un nombre énorme de maladies rares. En voulant aider tout le monde, on n'aidera personne. Mais c'est toujours mieux que rien.

Concernant le nouveau plan, il ne faut pas changer ce qui fonctionne. Les centres de référence sont efficaces, il n'est pas nécessaire d'en ajouter d'autres. En revanche, il y a des aspects sous-dotés, donc nous espérons que les arbitrages financiers seront cohérents. Le problème vient surtout des financements académiques : un plan finance un projet de recherche sur trois à cinq ans, mais il est très difficile de renouveler le financement. Donc, nous avons mis en place un mécanisme qui fonctionne, mais nous ne pouvons pas le pérenniser faute de financement. Nous constatons aussi une dérive dans l'utilisation des financements. Il faudrait avoir le courage d'arbitrer : ne pas vouloir tout soutenir, mais plutôt pérenniser ce qui fonctionne. Il est impossible de subventionner toutes les équipes de toutes les maladies rares au même niveau.

Est-ce qu'il y a, en interne de l'État, les compétences pour vous suivre ?

Nous rencontrons des personnes très compétentes, et d'autres qui sont loin de comprendre nos sujets. Ce n'est pas lié aux institutions, c'est très individuel. Des outils existent, par exemple, la Banque nationale de données maladies rares (BNDMR). Mais c'est un outil pour les politiques, qui ne nous est pas utile. Cet outil va fournir des données quantitatives, mais pas du tout qualitatives, et nous constatons déjà que nous ne pourrions rien faire des données que l'on nous demande de collecter.

Quelles sont les attentes des patients pour une meilleure prise en charge ?

La vraie difficulté concerne l'errance diagnostique et le fait que la maladie soit peu connue des médecins. Notre objectif principal consiste donc à faire connaître la maladie auprès des patients, associations de patients, neurologues, urgentistes, etc. Lorsque l'on nous dit que la communication n'est pas suffisante, c'est difficile à entendre, mais cela signifie que nous devons en faire plus. Les patients sont en colère, et on ne peut leur enlever cette colère. Donc, nous devons faire davantage.

Nous avons mis en place un dispositif d'annonce du diagnostic. C'est un moment très important pour les patients. Nous devons séparer cette annonce en plusieurs temporalités pour que le patient l'intègre bien. D'abord, le diagnostic est posé par un médecin. Il est ensuite repris par un binôme infirmier-psychologue. Cela nécessite du temps et du personnel, mais c'est un vrai plus pour lutter contre le sentiment d'abandon des patients.

Les efforts sur l'éducation thérapeutique des patients (ETP) sont également précieux : ils

“ Les maladies rares sont parfois un modèle pour les maladies plus fréquentes. Un modèle que l'on peut tester sur une échelle plus petite ”

permettent au patient de devenir acteur de sa maladie. Mais construire un programme d'ETP prend du temps. Demander l'autorisation à l'ARS, c'est compliqué. Il faudrait nous donner des facilités pour développer des programmes sur les maladies rares. Souvent, nous utilisons les modules ETP de maladies fréquentes pour y intégrer nos patients. Certains nous reprochent alors de ne pas considérer que nos patients sont atteints d'une maladie rare. C'est une façon de nous demander d'intégrer à leur identité qu'ils sont bien des patients souffrant de telle maladie spécifique, et pas de n'importe quelle autre.

Qu'attendez-vous en termes d'évolution technologique ?

Aujourd'hui, on ne guérit pas les maladies rares. On les stabilise. Notre objectif c'est de guérir la maladie. Ce que nous attendons, c'est que les laboratoires pharmaceutiques trouvent des traitements permettant de guérir ou, au moins, d'apporter une stabilisation prolongée sans besoin de poursuivre le traitement. Nous en arrivons de plus en plus aux enjeux des maladies chroniques. Aujourd'hui, nous espérons obtenir un médicament permettant une rémission prolongée de la maladie, comme on peut le voir dans le cancer. C'est pour cela que nous accompagnons les laboratoires.

“ Il reste beaucoup à accomplir, mais jusqu'où aller ? L'objectif n'est pas non plus de faire de chacune des maladies rares existantes un enjeu de santé publique ”

“ Il faudrait avoir le courage d'arbitrer, ne pas vouloir tout soutenir, mais plutôt pérenniser ce qui fonctionne ”



D^r BERNARD AVOUAC,

Ancien président de la Commission de la Transparence de la HAS (de 1991 à 1998), spécialiste en évaluation du médicament

22 septembre 2022

Serge Guérin : Pouvez-vous nous expliquer brièvement l'accès aux médicaments en France ?

D^r Bernard Avouac : Je suis rhumatologue de formation. J'ai exercé au sein de l'hôpital Henri-Mondor, et j'ai également contribué aux travaux de la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de santé (HAS), dont j'ai été le président pendant près de dix ans. Le système français d'évaluation des médicaments a plus de quarante ans et il a été copié par les Allemands.

La commission de la transparence est l'instance qui évalue les médicaments. C'est à l'époque où je la présidais que nous avons créé l'ASMR (amélioration du service médical rendu), qui évalue le progrès des nouveaux médicaments et guide l'évaluation des prix. Le principe est le suivant : ce qui est supérieur à qui existe peut prétendre à un prix plus élevé, et ce qui est identique ou inférieur doit être moins coûteux. Au fil du temps, la Cour des comptes nous a fait remarquer que, avec cette doctrine, il n'était pas possible de refuser un médicament. C'est la raison pour laquelle nous avons établi un autre critère permettant de refuser un produit s'il ne présente pas une valeur thérapeutique suffisante, le SMR (service médical rendu). Il faut d'abord franchir l'étape du SMR, démontrer que l'intérêt du médicament est suffisant, pour ensuite évaluer le progrès et négocier le prix.

En cela, le système français est très particulier : ce n'est qu'en cas d'accord après la négociation sur le prix que le produit est réellement mis à disposition. Le remboursement d'un médicament ne reflète que l'accord dans une négociation entre l'industriel et le Comité économique des produits de santé (CEPS). Le système s'est ensuite complexifié à l'excès, et notamment depuis que la HAS veut jouer un rôle dans le processus d'élaboration du prix, ce qui complexifie les critères et les procédures.

Est-ce que quand c'est mieux, c'est toujours plus cher ?

En général, oui.

Comment jugez-vous la dynamique de santé publique autour des maladies rares ?

L'idée essentielle, c'est l'accès des patients aux traitements. Aux médicaments, mais aussi aux autres interventions thérapeutiques. En France, il est possible de ne pas avoir accès à un nouveau médicament. C'est le seul pays qui peut dire non. Si on dit oui, la difficulté de l'accès est liée à la complexité des procédures permettant d'aboutir à la mise à disposition d'un médicament. La négociation du prix et l'accès étant compliqués, on a inventé des procédures comme les accès précoces (qui s'appelaient ATU auparavant) ou le futur accès direct. Ce fut là la réponse du politique. Le

principe de ces accès est le suivant : l'industriel doit rembourser la différence entre le prix pratiqué durant la période d'accès précoce et le prix final négocié.

Dans les maladies rares, la notion d'essai thérapeutique semble compliquée parce que les patients ne peuvent pas attendre. Comment gérer cela ?

Trois instances entrent en jeu dans ces procédures : l'Agence européenne du médicament (EMA), qui approuve le médicament, la commission de la transparence de la HAS (qui établit la valeur thérapeutique) et le CEPS (qui négocie les prix). Pour les maladies rares, l'EMA a en partie réglé le problème en proposant que, dans le cas d'une situation clinique nécessitant un traitement, on instaure une procédure pour donner l'AMM très vite. Il s'agit alors d'une AMM conditionnelle ou adaptive pathway.

De son côté, la commission de la transparence propose aussi de mener des évaluations conditionnelles. En attendant, la commission délivre un rapport indiquant un doute concernant l'intérêt du médicament et le progrès thérapeutique qu'il permet. Comment le CEPS peut-il négocier sur la base d'un tel rapport ?

En Allemagne, le produit est immédiatement mis sur le marché. J'ai présenté le système français au Bundestag. Après la réforme Amnog, pour les maladies rares, on estime que le bénéfice thérapeutique additionnel est impossible à évaluer. L'accès aux médicaments est garanti et, seulement ensuite, la négociation de prix intervient – généralement, sur une base élevée. En Allemagne, tous les médicaments que l'EMA approuve sont mis à disposition sans discussion.

Une vraie disparité existe entre les pays européens, et cette situation risque de durer longtemps.

On a l'impression que notre système est compliqué et réducteur...

Compliqué, en effet. En plus, nous avons introduit dans le système une grande

subjectivité et une non-prédictibilité de l'avenir. La commission de la transparence évalue cinq critères, mais la HAS peut revoir ces critères. Dès lors, quand un industriel demande un accès précoce, on ignore s'il peut l'obtenir. La décision finale, aléatoire, dépend de la définition du comparateur, de l'existence d'un traitement approprié mal défini, ainsi que de la définition du caractère innovant ou non. Or, comme nous n'avons toujours pas défini ce qu'est l'innovation, la HAS décide à l'intuition. Et, si la HAS n'est pas d'accord sur tous les critères, l'accès précoce est refusé.

“ Le système français est très particulier : ce n'est qu'en cas d'accord après la négociation sur le prix que le produit est réellement mis à disposition ”

Le système anglo-saxon applique une démarche plus globale : on évalue les Qaly (quality-adjusted life year), l'amélioration de la qualité de vie apportée par le médicament, et on estime un prix sur la base des Qaly gagnés. Les Anglais ont une démarche collective, alors qu'en France, elle est très

individualiste. Les médecins anglais intègrent et acceptent qu'on refuse la mise à disposition d'un médicament au regard du coût par Qaly.

Quelle est la place des patients dans l'évaluation des médicaments ?

Tous les dossiers, et c'est particulièrement important pour les maladies rares, sont transmis aux associations de patients en amont de leur évaluation. Les associations de patients peuvent donner leur point de vue, leur opinion est lue et rapportée en séance, au moment de l'évaluation.

Historiquement, les commissions d'évaluation étaient multipartites et les représentants des industriels pouvaient y participer. Mais après les scandales sanitaires, les représentants des industriels ont été éliminés et remplacés par des représentants des patients. Puis on a confirmé la dimension « qualité de vie » dans les évaluations. Cependant, les exigences de démonstration de qualité de vie se situent à un tel niveau (mesures dans un essai randomisé en double aveugle, notamment) que le critère de qualité de vie n'a pas réellement d'impact dans les évaluations.

On ne peut pas affirmer que l'on prive les patients de traitements en France. Dans les maladies rares, les médicaments sont rarement refusés.



Où est le problème dans l'accès aux médicaments en France ?

Ce qui caractérise la France, c'est la longueur de temps dans la décision de remboursement. L'un des inconvénients de l'accès précoce est que quand il est accordé, c'est souvent pour une toute petite partie de la population : les cas les plus sévères. Citons un exemple : dans la myopathie de Duchenne, un médicament est sous accès précoce (ancienne ATU) depuis plusieurs années en attendant qu'aboutisse la négociation finale. Or celle-ci semble impossible, notamment parce que la commission de la transparence a donné une évaluation misérable à cause de critères non satisfaisants.

Si la commission affirme que le progrès apporté par le médicament est nul, et qu'elle attribue une ASMR 5 alors qu'aucun traitement n'est disponible, cela n'a aucun sens ! Cela revient à mettre le patient et l'industriel dans l'impasse.

Il faudrait qu'une commission différente évalue les médicaments innovants dans les maladies rares, parce que les critères d'évaluation ne peuvent pas être les mêmes que pour les autres maladies. J'aime l'idée que l'on pourrait défendre un principe de précaution à l'envers : si la tolérance évaluée par l'EMA est bonne et si, considérant les critères intermédiaires d'efficacité, le seul risque est que le médicament soit plus efficace que celui qui existe... dans ce cas, le vrai risque est de ne pas faire bénéficier le patient d'un nouveau traitement. Cette démarche est acceptée par les familles, mais refusée par les commissions d'experts. Dans le domaine du médicament, l'application du principe de précaution revient à refuser tout traitement.

Y a-t-il une spécificité, en France, de l'accès au marché dans les maladies rares ?

Oui. Les négociations concernant les maladies rares sont encore plus longues que la moyenne des négociations en France. Dans les maladies rares, l'EMA accélère la mise à disposition du médicament, estimant qu'il existe un besoin thérapeutique. On pourrait penser que l'EMA a sécurisé la mise à disposition. Mais si la HAS a donné une évaluation catastrophique au médicament, bien que celui-ci soit nécessaire, la négociation sera très longue par la suite. D'autant que le laboratoire

pharmaceutique demande un prix prohibitif au vu de l'évaluation de la commission de la transparence. Dans les maladies rares, le coût par patient peut être très élevé, l'impact budgétaire s'avère limité pour la société étant donné le petit nombre de patients.

La solution consisterait à mettre en place un vrai remboursement conditionnel. Mais il faudrait que la commission de la transparence accepte de reconnaître que le médicament est intéressant et apporte un bénéfice clinique potentiel dans un contexte d'incertitude. Le CEPS pourrait donner un prix qui serait, lui aussi, conditionnel. L'EMA le fait. Des signes existent attestant que les comités interministériels seraient d'accord (le contrat de gestion de l'incertitude dans l'accord-cadre par exemple), mais la HAS refuse de concrétiser l'évaluation conditionnelle de la valeur thérapeutique. Une solution ? Créons l'ASMR innovation et acceptons de revoir le dossier quelques années plus tard. Aujourd'hui, on parle de créer une agence pour l'innovation en santé. Il y a quelques années, un délégué national à l'Innovation a été nommé, mais sans conséquence.

Comment expliquer que l'EMA soit ouverte pour négocier dans l'incertitude, mais pas la France ?

La HAS assure le secrétariat de la commission de la transparence, mais elle n'a aucun rôle direct. Elle a été chargée d'une mission médico-économique pour étudier le critère coût-efficacité des traitements. De son côté, la commission de la transparence fonctionne selon des décrets très anciens et des critères qui n'ont pas changé. Ces critères restent pérennes, mais un système appliqué à l'innovation dans les maladies rares serait nécessaire. Confier cette tâche à la même commission conduirait à un échec. En effet, la commission de la transparence deviendrait schizophrène si elle devait gérer ces deux types de dossier avec les mêmes critères. Il est certain qu'elle ne peut fonctionner tantôt en mode innovation, et tantôt en mode remboursement de droit commun avec les mêmes outils d'évaluation.

Il faudrait donc créer une structure dotée d'une culture différente ?

Exactement. Il faut savoir qui définit l'innovation et identifier des critères en harmonie avec la voie rapide. On ne peut pas toujours freiner la procédure parce que les critères ne sont pas adaptés.

Savez-vous ce que le politique en pense ? Comment faire avancer ce sujet ?

Le monde politique s'abrite derrière ce qu'il a créé. Pour le politique, la HAS est extraordinaire. Elle permet de botter en touche dès qu'un problème de santé se présente. Le ministre peut utiliser la HAS et se reposer sur elle. Le politique pense d'ailleurs que c'est la HAS qui négocie.

Les méthodologistes qui défendent la preuve absolue par l'essai randomisé sont les meilleurs alliés de l'administration et de la DSS. Si un médicament est défendu par les cliniciens et les patients, le méthodologiste peut invalider le dossier en avançant simplement que la preuve ne s'est pas révélée rigoureuse grâce à une démarche « hypothético-déductive » !

“ Il faudrait qu'une commission différente évalue les médicaments innovants dans les maladies rares, parce que les critères d'évaluation ne peuvent pas être les mêmes que pour les autres maladies ”

PRÉSENTATION DES TÉMOINS INTERVIEWÉS

D^r Bernard Avouac

Rhumatologue de formation, le Docteur Bernard Avouac a d'abord exercé comme praticien hospitalier à l'hôpital Henri-Mondor de Créteil. En 1991, il devient Président de la Commission de la Transparence rattachée à la Haute Autorité de santé (HAS). Cette Commission est chargée d'évaluer en vue de leur remboursement les médicaments mis sur le marché en France. À ce poste jusqu'en 1998, il est l'un de ceux qui créent les indicateurs de Service médical rendu (SMR) et d'amélioration du service médical rendu (ASMR) qui régissent encore aujourd'hui les conditions de l'octroi du remboursement des médicaments. Le Docteur Bernard Avouac est aujourd'hui consultant en market access et accompagne les industriels du médicament dans leur dossier de demande de remboursement auprès des autorités de santé.

Adel Ayad

Depuis février 2022, Adel Ayad est président de l'association HPN France - Aplasie médullaire, une association créée en 2004 par un groupe de jeunes patients, leur famille, ainsi que des professionnels de santé, qui compte aujourd'hui entre 250 et 350 membres. Par ses actions, cette association accompagne les patients français concernés par les maladies rares du sang, participe à améliorer la connaissance sur ces maladies hématologiques et contribue au financement de la recherche en organisant des collectes de dons.

P^r Philippe Berta

Professeur en biochimie et pharmacologie, Philippe Berta a commencé sa carrière comme chercheur au CNRS avant de devenir directeur de recherche en génétique du développement à l'Inserm. Il rejoint par la suite l'université de Nîmes pour y créer la filière Sciences de la vie, avant de développer l'Institut méditerranéen des métiers liés à la longévité. En 1998, il fonde également l'École de l'ADN de Nîmes, qu'il préside toujours et participe au développement d'activités en biotechnologie-santé. Il cofonde et vice-préside le pôle de compétitivité santé PACA-Occitanie Eurobiomed. Depuis 2017, Philippe Berta est également député du Gard, sous l'étiquette Mouvement Démocrate (MoDem), membre de la commission des Affaires culturelles et de l'Éducation. Réélu en 2022, Philippe Berta est parvenu à reconduire à l'Assemblée nationale le groupe d'études Maladies rares qu'il a fondé et préside depuis 2017.

P^r Olivier Blin

Titulaire d'un doctorat en biologie humaine, Olivier Blin est professeur de Pharmacologie à l'Université d'Aix-Marseille. Il est actuellement chef du service de pharmacologie clinique et de pharmacovigilance de l'hôpital de la Timone (APHM). Le Professeur Olivier Blin a été/ est en responsabilité au sein des instances décisionnelles ou consultatives de nombreuses institutions (pôle de compétitivité, IHI, HAS, cabinet ministériel, sociétés savantes...). Il est à l'initiative de projets structurants et d'envergure dans les maladies rares et les maladies neurodégénératives. Il coordonne le Réseau d'expertise FCRIN dédié aux Maladies Rares OrphanDev.



Brigitte Champenois

Brigitte Champenois est administratrice de l'association AIRG France, association pour l'information et la recherche sur les maladies rénales génétiques. C'est après que sa fille a été diagnostiquée d'une polykystose hépato-rénale qu'elle a appris être elle-même porteuse d'une mutation génétique qu'elle avait transmise à ses enfants. Pour trouver des réponses à ses questions, Brigitte Champenois se tourne vers les associations de patients et rejoint l'association AIRG. Au-delà de son engagement associatif, Brigitte Champenois travaille pour des groupes d'assurance et de protection sociale et est, de ce fait, particulièrement concernée par l'impact des maladies chroniques sur la vie professionnelle.



Olivier Coustere

C'est à l'âge de 16 ans qu'Olivier Coustere est diagnostiqué d'une insuffisance rénale aiguë, une maladie qui évolue rapidement et l'oblige à être dialysé puis transplanté d'un rein. En 1989, Olivier Coustere fonde l'Association Trans-Forme, Association fédérative française des Sportifs transplantés et dialysés. Il est l'initiateur des Jeux Mondiaux d'hiver des Transplantés dont la première édition a lieu à Tignes (73) en 1994, il coordonne les 14^{es} Jeux Mondiaux des Transplantés en 2003 à Nancy (54), et il dirige la Course du Cœur depuis 1998, des projets majeurs pour la communauté des receveurs, donneurs et préleveurs. Par ses actions, Trans-Forme veut avant tout améliorer la qualité de vie des patients.



Pr Romain Marignier

Titulaire d'un doctorat en neurosciences fondamentales de l'Université Claude Bernard (Lyon 1), le professeur Romain Marignier est neurologue et professeur à l'hôpital neurologique de Lyon. Il est expert des pathologies neuro-inflammatoires du système nerveux central, parmi lesquels les maladies rares comme les maladies du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) et les pathologies associées aux anticorps anti-MOG. Il est le coordinateur de la cohorte et biobanque nationales française sur la NMOSD et dirige, depuis 2017, le centre de référence pour les maladies inflammatoires rares du cerveau et de la moelle épinière (MIRCEM).



Nadège Rallu-Planchais

Infirmière de formation, Nadège Rallu-Planchais est maman de deux enfants, dont un garçon de 7 ans atteint d'hypophosphatasie, une maladie osseuse rare qui concernerait, en France, entre 80 et 100 patients. En 2020, elle devient présidente de l'association de patients atteints de cette maladie, Hypophosphatasie Europe, créée en 2004. Au sein de cette association, elle accompagne les familles de patients ou patients eux-mêmes et milite pour une meilleure coordination des professionnels de santé autour des patients et un meilleur accompagnement des familles.



Pr Éric Rondeau

Le professeur Éric Rondeau est néphrologue, ancien chef du service des Urgences néphrologiques et Transplantation rénale à l'hôpital Tenon de Paris et membre du Centre national de référence Microangiopathie Thrombotique. Il est aujourd'hui professeur émérite de Sorbonne Université et spécialiste du syndrome hémolytique et urémique atypique de l'adulte.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier chaleureusement toutes les personnes qui ont eu la générosité de participer à ce travail et à Serge Guérin pour la qualité de ses analyses.

L'Observatoire Alexion des maladies rares a vocation à être un forum, une place que nous voulons publique pour que tous ceux qui ont des messages, des recommandations ou des savoirs à partager sur les maladies rares, y trouvent un écrin bienveillant et un écho certain.

Serge Guérin a mené un travail approfondi d'enquête et d'interview. Dans ce cadre, il a rencontré les témoins dont vous avez pu lire les témoignages érudits, ambitieux et poignants.

Ce travail au service de l'intérêt général de tous ceux qui sont concernés par les maladies rares, va croître et s'améliorer encore.

Nous allons continuer à faire porter leurs voix et faire se croiser les regards.

CÉLINE KHALIFÉ,
DIRECTRICE GÉNÉRALE D'ALEXION FRANCE

P^r OLIVIER BLIN
COORDINATEUR DU RÉSEAU ORPHANDEV





SOURCES

1. "Les maladies rares", DGOS Mission Maladies rares, selon les mises à jour au 15 septembre 2022. <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/les-maladies-rares>
2. "L'offre de soins", DGOS Mission Maladies rares, selon les mises à jour au 13 septembre 2022. <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/l-offre-de-soins#:~:text=Pour%20un%20maillage%20de%20proximit%C3%A9,CRMR%20dont%20il%20d%C3%A9pend%20fonctionnellement%60>
3. Plan national maladies rares 2005-2008, "Assurer l'équité pour l'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge", Ministère de la Santé et des Solidarités
4. Plan national maladies rares 2018-2022, "Partager l'innovation, un diagnostic et un traitement pour chacun", Ministère des Solidarités et de la Santé
5. "ERRADIAG, l'errance diagnostique dans les maladies rares - Enquête de l'Alliance maladies rares", Alliance Maladies rares, Février 2016
6. "Errance et impasse diagnostiques", Filière de santé Maladies rares immuno-hématologiques, <https://marih.fr/banque-nationale-de-donnees-maladies-rares/errance-impasse-diagnostiques/>
7. "Rapport d'horizon scanning sur les maladies rares", Les entreprises du médicament (LEEM), Avril 2022
8. "100 questions - Le médicament et son apport aux patients", Les entreprises du médicament (LEEM), mise à jour de Février 2022
9. "Rare diseases : specific challenges for sustainable accessibility of treatments for patients", Cortial et al. Rare Dis
10. "La commission européenne devrait présenter une proposition de révision de la législation sur les médicaments orphelins", EURACTIV, 9 novembre 2022
11. "Comité de l'EMA : comité des médicaments orphelins (COMP)", Eupati. <https://toolbox.eupati.eu/resources/comites-de-lema-comite-des-medicaments-orphelins-comp/?lang=fr>

LES ANNEXES

LES 23 FILIÈRES MALADIES RARES

AnDDI-Rares

Anomalies du développement déficience intellectuelle de causes rares

BRAIN TEAM

Maladies rares à expression motrice ou cognitive du système nerveux central

Cardiogen

Maladies cardiaques héréditaires

DéfiScience

Maladies rares du développement cérébral et déficience intellectuelle

FAI2R

Maladies auto-immunes et auto-inflammatoires systémiques rares

FAVA-Multi

Maladies vasculaires rares avec atteinte multisystémique

FILFOIE

Maladies hépatiques rares de l'enfant et de l'adulte

FILNEMUS

Maladies neuromusculaires

FILSLAN

Sclérose latérale amyotrophique

FIMARAD

Maladies rares en dermatologie

FIMATHO

Malformations abdomino-thoraciques

FIRENDO

Maladies rares endocriniennes

G2M

Maladies héréditaires du métabolisme

MaRIH

Maladies rares immuno-hématologiques

MCGRE

Maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse

MHEMO

Maladies hémorragiques constitutionnelles

MUCO/CFTR

Mucoviscidose et affections liées à une anomalie de CFTR

NeuroSphinx

Complications neurologiques et sphinctériennes des malformations pelviennes et médullaires rares

ORKID

Maladies rénales rares

OSCAR

Filières des maladies rares de l'os et du cartilage

RESPIFIL

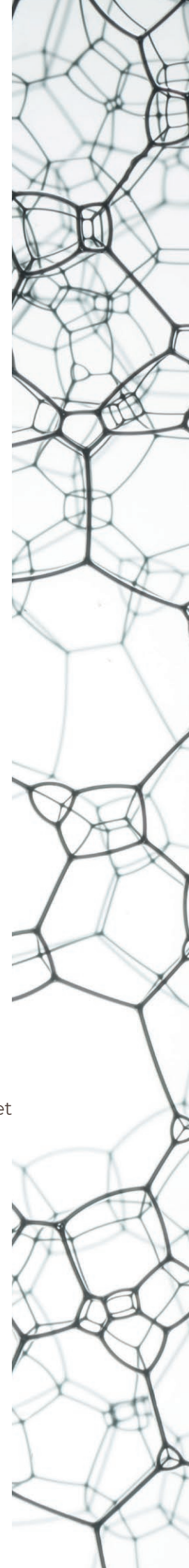
Maladies respiratoires rares

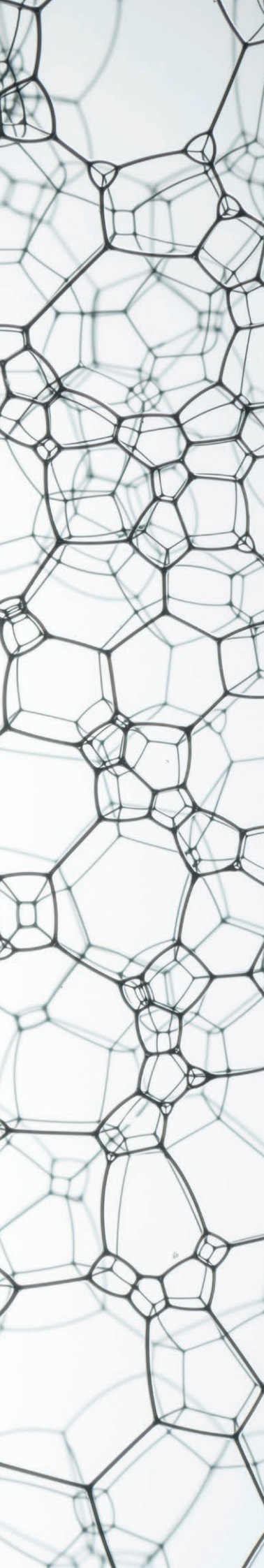
SENSGENE

Maladies rares sensorielles

TÊTE COU

Maladies rares de la tête, du cou et des dents





GLOSSAIRE

- AMM : Autorisation de mise sur le marché
- ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament
- ASMR : Amélioration du service médical rendu
- ATU : Autorisation temporaire d'utilisation
- BNDMR : Banque nationale des données maladies rares
- CCMR : Centre de compétences maladies rares
- CEESP : Commission d'évaluation économique et de santé publique
- CEPS : Comité économique des produits de santé
- CHU : Centre hospitalier universitaire
- CNR : Centre national de référence
- COMP : Comité des médicaments orphelins
- CRMR : Centre de référence maladies rares
- DGOS : Direction générale de l'offre de soins
- EMA : European medicines agency (agence européenne du médicament)
- FMR : Filière maladies rares
- FSMR : Filière de santé maladies rares
- HAS : Haute Autorité de santé
- IPA : Infirmière de pratique avancée
- MDPH : Maison départementale pour les Personnes handicapées
- OMS : Organisation mondiale de la santé
- PFMG : Plan France médecine génomique
- PNDS : Protocoles nationaux de diagnostic et de soins
- PNMR : Plan national maladies rares
- Qaly : Quality-adjusted life year
- R&D : Recherche et Développement
- SMR : Service médical rendu
- UNCAM : Union nationale des caisses d'assurance maladie
- VAE : Validation des acquis de l'expérience

Table des matières

1

ÉDITORIAUX

- 05 | **Céline Khalifé**, Directrice générale d'Alexion France
- 06 | **P^r Olivier Blin**, Coordinateur du réseau OrphanDev
- 07 | **P^r Philippe Berta**, Député du Gard, Président du groupe d'études Maladies rares à l'Assemblée nationale

2

MALADIES RARES, DE QUOI PARLE-T-ON ?

- 08 | Les maladies rares en chiffres
- 10 | L'enjeu crucial du diagnostic
- 13 | Les médicaments et la recherche
- 16 | Maladies rares et politiques publiques de santé
- 18 | La prise en charge dans les maladies rares : l'exception française

3

REGARDS CROISÉS SUR LES MALADIES RARES

Pistes et réflexions sur les enjeux sociaux, sociétaux et culturels de la prise en soin des maladies rares

- 20 | et culturels de la prise en soin des maladies rares
- 22 | **A. Qualité de vie dans les maladies rares : un enjeu majeur pour les patients et leurs proches**
- 23 | Rechercher un meilleur confort de vie au quotidien pour les personnes touchées par une maladie rare
- 24 | Mieux prendre en compte les enjeux autour des effets dits secondaires des traitements mobilisés
- 25 | Rechercher le meilleur dialogue possible avec les parents d'enfants touchés par les maladies rares
- 25 | Mieux prendre en compte l'entourage du patient atteint d'une maladie rare
- 26 | Interroger le manque de représentation des malades ou de leur entourage dans les instances de gouvernance de centres nationaux de référence
- 26 | S'adapter à l'allongement de la vie des personnes touchées par une maladie rare
- 27 | **B. Faire progresser la recherche et la prise en charge médicale**
- 27 | L'enjeu central de l'évaluation des médicaments
- 28 | La question de l'information des médecins concernant les maladies rares
- 28 | L'importance du fléchage des financements hospitaliers
- 29 | L'accès aux données

- 30 | **C. Propositions de pistes d'amélioration pour les années à venir**
- 30 | Renforcer la sensibilisation sur les maladies rares et leurs enjeux
- 31 | Améliorer et diversifier les sources d'information sur les maladies rares
- 32 | Reconnaître l'expertise des patients et de leurs aidants pour leur permettre de la mettre au service de la société
- 34 | Des choix politiques ambitieux et nécessaires pour soutenir les patients

- 36 | **D. En guise de conclusion**

4

ET MAINTENANT ?

- 38 | Renforcer la sensibilisation sur les maladies rares et leurs enjeux
- 38 | Améliorer et diversifier les sources d'informations sur les maladies rares
- 39 | Reconnaître l'expertise des patients et des aidants pour leur permettre de la mettre au service de la société
- 39 | Des choix politiques ambitieux et nécessaires pour soutenir les patients atteints de maladies rares

5

ENTRETIENS

- 42 | **Nadège Rallu-Planchais**, maman d'un jeune patient atteint d'hypophosphatasie et présidente de l'association de patients Hypophosphatasie Europe
- 45 | **P^r Philippe Berta**, député du Gard, président du groupe d'études "Maladies rares" à l'Assemblée nationale
- 47 | **P^r Olivier Blin**, coordinateur du réseau OrphanDev, chef de service à l'hôpital de la Timone à Marseille
- 50 | **Brigitte Champenois**, administratrice de l'AIRG – Association pour l'information et la recherche sur les maladies rénales génétiques
- 53 | **P^r Romain Marignier**, neurologue et professeur à l'hôpital neurologique de Lyon Directeur du centre de référence pour les maladies inflammatoires rares du cerveau et de la moelle épinière (MIRCEM)
- 56 | **D^r Bernard Avouac**, ancien président de la Commission de la Transparence de la HAS (de 1991 à 1998), spécialiste en évaluation du médicament

-
- 60 | PRÉSENTATION DES TÉMOINS INTERVIEWÉS
 - 62 | REMERCIEMENTS
 - 63 | SOURCES

ANNEXES

- 64 | Les 23 filières maladies rares
- 65 | Glossaire

Sociologue, spécialiste du vieillissement et des sujets en lien avec les théories du care, Serge Guérin s'est vu confier le soin de recueillir les témoignages et réflexions d'acteurs clés du monde des maladies rares.

Patients, soignants, aidants et industriels livrent une photographie de la situation en France et partagent des propositions innovantes.

Grâce à ces « Regards croisés », Serge Guérin propose une approche inédite, globale et transversale des maladies rares.

Cette approche sociologique ouvre des perspectives enrichissantes pour la valorisation de la dimension humaine dans la prise en charge de ces maladies et des enjeux sociétaux autant que médicaux et scientifiques qui les entourent.

Coordination éditoriale : Boury Tallon et associés



SERGE GUÉRIN

Professeur à l'Inseec GE. Directeur scientifique du Pole RH et Santé, Inseec MSc & MBA, Paris. Docteur HDR en sciences de l'information et de la communication, il travaille sur les enjeux du vieillissement, du care et de l'intergénération, sur les rapports de la société aux questions de santé, de prévention, et d'innovation sociale.

Il a publié une quarantaine d'ouvrages dont La Silver économie pour les nuls, avec Dominique Boulbès, First, 2023 ; La société résiliente, avec Valérie Fournier, Fauves, 2022 ; Les Art-Thérapies. Les 20 questions, (co-dir) Michalon, 2022 ; Au service de la vie. Les métiers du service à la personne, Fauves, 2021 ; Médecines Complémentaires et Alternatives. Pour ou Contre ?, (co-dir) Michalon, 2019 ; Les Quincados, Calmann-Lévy, 2019...