

P. 1 • TRIBUNE Pr Daniel Scherman, Directeur de la Fondation Maladies rares • TOURNANT Mobiliser et fédérer grâce à l'innovation thérapeutique • **P. 2** • VOLONTÉ Continuer de transformer la vie des patients atteints de maladies rares • HANDICAP PEAU Cultiver le lien hôpital-ville et privilégier l'implication des patients • PRIORITÉ Militons pour l'équité dans la prise en charge des patients • **P. 3** • MALADIES RARES NEURO-MUSCULAIRES Continuer à oser l'innovation • ENJEU Réduire l'errance diagnostique pour ne pas rater le train du progrès • CŒUR Innover pour les patients et grâce à eux • IMPLICATION Le laboratoire Kyowa Kirin confirme son engagement • **P. 4** • PULMOTENSION Un centre de référence et un réseau national au service de la prise en charge des patients atteints d'hypertension pulmonaire • HTAP Sensibiliser pour combattre l'errance diagnostique • MALADIES RARES ENDOCRINIENNES Une technologie novatrice au bénéfice des patients • RÉVOLUTION THÉRAPEUTIQUE De la recherche aux traitements.

Grand Angle

www.grandanglesante.fr

Spécial Maladies Rares

LA RÉVOLUTION EST EN MARCHÉ



© DR

→ TRIBUNE

Pr Daniel Scherman,
Directeur de la Fondation
Maladies rares.

THÉRAPIES GÉNIQUES : DE L'ESPOIR À LA RÉALITÉ

On dénombre plus de 8 000 maladies rares, dont 80 % sont d'origine génétique, c'est-à-dire causées par la modification d'un gène, appelée « mutation ». A partir de ce constat, la recherche s'est dirigée vers la thérapie génique, qui consiste à agir sur le gène défectueux responsable d'une maladie, une fois que ce gène a été identifié. Une des stratégies de thérapie génique repose sur le remplacement de ce gène muté par un gène fonctionnel, qui est transporté dans les cellules malades via un virus rendu non infectieux par manipulation génétique. D'énormes progrès ont été récemment réalisés sur les plateformes technologiques d'administration des gènes aux patients qui utilisent des virus rendus non infectieux. Cette dynamique est cependant freinée par le coût très élevé de la production des vecteurs viraux modifiés, et par la nécessité de contrôler la réponse immunitaire du patient à ces produits. Une autre approche de thérapie génique repose sur la synthèse de petites molécules appelées oligonucléotides antisens et ARN interférent. Ces médicaments sont utiles lorsque la maladie rare est causée par la production de protéines toxiques, induite par des mutations de l'ADN des patients. Ils sont conçus pour entraîner la dégradation des produits toxiques. Là encore, des progrès extraordinaires ont été obtenus, à tel point qu'il suffit d'une injection sous-cutanée une ou deux fois par an pour obtenir une répression quasi complète du gène pathologique. Grâce à la dynamique de la recherche, plusieurs dizaines de médicaments de thérapie génique sont à ce jour disponibles, ou en étape finale de développement, pour le traitement, notamment des maladies rares graves comme la dystrophie de Duchenne ou l'amyotrophie spinale infantile. Il faut souligner la contribution majeure du laboratoire Généthron de l'AFM-Téléthon à ces découvertes. Dernier point, et non des moindres : certaines thérapies géniques développées contre les maladies rares peuvent aussi traiter des maladies plus fréquentes, voire certains cancers. Ce potentiel bénéfique pour le plus grand nombre amplifie l'espoir de changer un jour radicalement le pronostic des maladies rares. ☘

L'écosystème des maladies rares n'a jamais été si dynamique. Patients, médecins et chercheurs avancent aujourd'hui groupés pour que l'espoir de millions de malades de vivre et de vivre mieux devienne réalité.

Depuis trente-cinq ans, la France est le théâtre d'une formidable aventure dans le domaine des maladies rares. Les filières Maladies rares se structurent, intensifiant le maillage des centres de prise en charge sur notre territoire, faisant du modèle français le meilleur au monde.

Les Plans nationaux Maladies rares se succèdent, s'attaquant à des problématiques prégnantes : optimisation des techniques de diagnostic, réduction de l'errance diagnostique, accélération de la recherche de solutions thérapeutiques, prise en compte de la qualité de vie des patients, etc. Ainsi, les initiatives se multiplient pour aider au diagnostic des maladies rares et réduire l'errance diagnostique des patients : plateformes de séquençage génomique très haut débit, analyse fine des déterminants de l'errance, mise en place de parcours de diagnostic accélérés et optimisation du parcours du patient en ville. L'énergie des associations de patients et la



© Itham - stock.adobe.com / DR

conviction des médecins permettent aujourd'hui de placer les patients au centre de la recherche et développement, en les intégrant dans les protocoles d'études cliniques et en faisant de l'amélioration de leur qualité de vie une priorité. La compréhension des maladies avance et la recherche explose, avec toujours plus de pistes innovantes de traitement pour répondre aux maladies orphelines : thérapie génique, repositionnement de médicaments existants...

La notion d'équité devient centrale dans le parcours patient entre la ville et l'hôpital, tout

comme l'accès aux traitements ou la prise en compte des symptômes des patients. L'aventure continue, car il reste de nombreuses barrières à franchir : gagner en rapidité dans les études cliniques, optimiser les coûts de fabrication des médicaments, rendre les innovations plus accessibles aux patients, trouver des traitements pour les très nombreux malades qui sont en impasse thérapeutique, accentuer la prise en compte de la spécificité des maladies rares par les instances de santé et financer la recherche à la hauteur des besoins. ☘ Sandrine Guinot

Tournant → MOBILISER ET FÉDÉRER GRÂCE À L'INNOVATION THÉRAPEUTIQUE

Quelle est la nature de l'engagement d'Amgen dans les maladies rares ?

Isabelle Gaillard Pionnier des biotechnologies médicales depuis quarante-cinq ans, Amgen allie technologies de pointe et ressources du vivant, en se concentrant sur les besoins médicaux importants. En marge de notre stratégie d'innovation dans le purpura thrombopénique idiopathique ou des formes rares de cancer, nous accélérons la dynamique de notre engagement avec l'acquisition récente d'Horizon Therapeutics. Cette nouvelle orientation étend notre expertise aux maladies rares en immunologie et en ophtalmologie notamment. Notre leitmotiv : concevoir des traitements qui transforment la vie des patients.

Quelle est cette complication rare que vous ciblez aujourd'hui ?

Isabelle Gaillard, Ludovic Dupont Il s'agit de l'ophtalmopathie basedowienne, qui touche de 25 à 40 % des malades atteints de la maladie de Basedow, une pathologie de la thyroïde. Cette maladie auto-immune inflammatoire grave, très invalidante, affecte les tissus orbitaires, provoquant une exophtalmie - l'œil qui sort du globe oculaire - une rétraction de la paupière laissant l'œil

Amgen renforce son engagement dans les maladies rares en s'attaquant à une complication ophtalmique rare d'une maladie thyroïdienne fréquente. Explications d'Isabelle Gaillard, Directrice médicale Cardio-Métabolique et Maladies rares, et Ludovic Dupont, Responsable médical senior Maladies rares Amgen France.



Isabelle Gaillard



Ludovic Dupont

quasi toujours ouvert, et une diplopie - ou vision double. Les malades, principalement des femmes, sont défigurés et leur pronostic visuel peut être engagé à court terme. Les formes modérées à sévères de la maladie concernent un tiers des cas. L'enjeu esthétique est fort, et l'enjeu fonctionnel très impactant sur la qualité de vie des patients.

Quelles sont les particularités du traitement mis au point par votre laboratoire pour prendre en charge l'ophtalmopathie basedowienne ?

Ludovic Dupont C'est à ce jour le seul traitement bénéficiant d'un développement clinique dévolu à cette maladie. Jusqu'à présent, l'approche thérapeutique reposait sur la prise

de médicaments anti-inflammatoires et d'immunosuppresseurs - sans démonstration scientifique robuste de leur efficacité - et sur des procédures chirurgicales lourdes. Nous nous sommes attachés à comprendre les causes de la maladie pour concentrer notre recherche sur des traitements à mécanismes d'actions spécifiques de la physiopathologie de la maladie. Notre médicament - destiné aux formes modérées à sévères de la maladie - bloque la maladie à sa source, c'est-à-dire la cascade inflammatoire, mais aussi les processus de remodelage tissulaires à l'origine des symptômes de la maladie, l'empêchant ainsi de progresser. Autre particularité de notre traitement : son arrivée motive la structuration d'un réseau d'experts de la maladie et catalyse la rencontre entre les associations de patients et le monde du soin. C'est essentiel pour les patients, car cela place leurs symptômes et leur qualité de vie au centre des interrogations et des préoccupations des acteurs de la prise en charge de leur maladie. ☘ S. G.

Information communiquée en collaboration avec le laboratoire Amgen.

Volonté → CONTINUER DE TRANSFORMER LA VIE DES PATIENTS ATTEINTS DE MALADIES RARES

Depuis plus de vingt ans, Vertex poursuit sans relâche son engagement dans la recherche pour répondre aux besoins médicaux non couverts dans les pathologies rares et graves. Son ambition : rendre possible l'impossible et changer la vie des patients. Entretien avec Martin Weiss, Directeur général de Vertex France.

Qu'est-ce qui distingue Vertex dans l'industrie pharmaceutique ?

Chez Vertex, notre stratégie de recherche et développement est unique. Nous ciblons des maladies graves dont nous comprenons les causes biologiques et pour lesquelles nous allons pouvoir tester et valider nos approches thérapeutiques en utilisant des modèles cellulaires d'origine humaine. Nos approches sont donc très diversifiées pour développer la solution thérapeutique la plus efficace, qu'il s'agisse de petites molécules, de thérapies cellulaires, d'édition génétique ou encore d'ARN messenger, et nous permettrons ainsi de maximiser nos chances de succès. Pour soutenir cette ambition, nous consacrons 70 % de nos dépenses d'exploitation à la R&D, un niveau bien supérieur à la moyenne du secteur pharmaceutique. Concrètement, trois collaborateurs sur cinq se consacrent exclusivement à la recherche.

Comment cette stratégie a-t-elle été mise en pratique dans la mucoviscidose ?

L'amélioration continue observée dans la prise en charge de la mucoviscidose est une illustration tangible de notre modèle de recherche unique. Depuis plus de vingt ans, nous avons concentré nos efforts sur la compréhension approfondie de cette maladie grave et sur la

cause identifiée de la mucoviscidose, la protéine CFTR défectueuse. Cela nous a permis par la suite de développer et de concevoir plusieurs médicaments qui ciblent la protéine CFTR, une approche complètement nouvelle. Aujourd'hui, nos médicaments traitent déjà plus de 68 000 personnes dans plus de 60 pays, dont les 27 pays de l'Union européenne, ce qui représente environ deux tiers des personnes diagnostiquées avec la mucoviscidose dans le monde. Notre objectif est de rendre accessibles nos médicaments au plus grand nombre de patients possible dans le monde entier. En France, nos médicaments dans la mucoviscidose sont disponibles pour tous les patients éligibles à partir de l'âge d'un mois pour l'un d'entre eux, ce qui représente un peu plus de 5 000 patients. Nous continuons d'investir dans la R&D et les essais cliniques pour permettre à tous ceux qui en ont besoin, y compris les plus jeunes ou porteurs de mutations génétiques très rares, d'en bénéficier. En parallèle, nous poursuivons la recherche pour améliorer encore la prise en charge avec des modulateurs du CFTR de nouvelle génération, et pour aussi apporter une solution aux 10 % de patients atteints de mucoviscidose qui ne produisent pas la protéine CFTR et ne sont donc pas éligibles aux modulateurs.



« Nous consacrons 70 % de nos dépenses d'exploitation à la R&D, un niveau bien supérieur à la moyenne du secteur pharmaceutique. »

Martin Weiss

Quels sont les futurs axes de développement de Vertex ?

Notre engagement va désormais bien au-delà de la mucoviscidose, avec un pipeline très développé et un large programme de développement clinique. Nous avons notamment franchi une étape historique avec la première autorisation mondiale d'une thérapie génique basée sur la technologie CRISPR/Cas9, pour la prise en charge des formes sévères de deux maladies génétiques qui affectent les globules rouges : la bêta-thalassémie dépendante des transfusions, qui provoque une anémie sévère nécessitant des transfusions sanguines très fréquentes, et la drépanocytose sévère, la première maladie génétique rare en France qui provoque des crises douloureuses sévères et des lésions d'organes, pour laquelle le dépistage néonatal est systématique en France depuis le 1^{er} novembre 2024. Il existe un besoin urgent de nouveaux traitements pour les personnes atteintes de drépanocytose, dont l'espérance de vie est encore considérablement réduite par rapport à la population générale. En France, l'âge moyen du décès de ces patients est inférieur à 50 ans. Les thérapies géniques modifient profondément le paradigme de la prise en charge des patients atteints de formes sévères et sont porteuses d'espoir. Nous faisons face, comme

« Nous ciblons des maladies graves dont nous comprenons les causes biologiques. » Martin Weiss

d'autres acteurs de l'industrie pharmaceutique, à un environnement complexe, où la volonté d'ouvrir la prise en charge de ces thérapies innovantes semble plus fortement questionnée que dans d'autres pays européens. Notre objectif étant d'assurer un accès durable pour tous les patients éligibles en France, comme c'est déjà le cas dans d'autres pays, nous sommes pleinement mobilisés pour assurer une bonne compréhension de l'apport thérapeutique de ces nouvelles thérapies. Vertex est également engagé dans la prise en charge de la douleur pour cibler directement la cause sous-jacente de la douleur, une approche inédite dans ce domaine qui n'a pas connu de solutions thérapeutiques depuis plus de deux décennies. Nous explorons aussi des thérapies cellulaires pour le diabète de type 1, ainsi qu'une molécule prometteuse dans différentes pathologies rénales. Notre raison d'être est toujours portée par la même ambition : transformer la vie des patients atteints de maladies graves, grâce à des innovations thérapeutiques de rupture. **S. G.**

Handicap peau → CULTIVER LE LIEN HÔPITAL-VILLE ET PRIVILÉGIER L'IMPLICATION DES PATIENTS

La prise en charge des maladies rares dermatologiques (MRD) doit évoluer vers la considération globale du vécu des patients et la continuité des soins. Le point avec le Pr Christine Bodemer, coordinatrice de la Filière santé Maladies rares dermatologiques (Fimarad) et du réseau européen sur les MRD (ERN-Skin).

Que sont les MRD et leur impact sur la vie des malades ?

Ces maladies, d'origine génétique ou immunologique, s'observent à tout âge, parfois dès la naissance. Elles sont chroniques, sans traitement curatif et ont en commun de « s'afficher », excluant trop souvent socialement le sujet et sa famille. Les soins complexes et coûteux conduisent à des effets collatéraux souvent ignorés (baisse du temps de travail, adaptation du domicile, crise dans le couple ou parental). L'atteinte cutanée est source de démanagements, surinfections et de douleurs importantes, voire de cancérisation. Le retentissement est donc physique et psychologique.

Comment la prise en charge de ces maladies est-elle organisée ?

Depuis 2005, des Plans nationaux Maladies rares successifs ont permis la labellisation de centres de référence et de compétence, puis de filières de soins et de recherche structurées, coordonnant les actions du réseau d'établissements de soins et des profession-

nels concernés. Fimarad est la filière des MRD. Lorsque le patient entre dans ce réseau, le



« On ne mesure hélas pas suffisamment le "handicap peau" dans toutes ses dimensions physiques, psychologiques, économiques et sociétales. »

Pr Christine Bodemer

diagnostic est plus rapide et la prise en charge adaptée suit. D'où l'importance du lien ville-hôpital pour que l'orientation du patient se fasse le plus rapidement possible vers Fimarad.

Quels sont aujourd'hui les défis de la prise en charge des maladies rares dermatologiques ?

Je citerai ces enjeux majeurs :
- reconnaître et diminuer le fardeau du patient et de sa famille. Pour ce, il est crucial que la prise en charge paramédicale (infirmières, psychologues, kinésithérapeutes...) puisse se poursuivre en ville ;
- associer à la recherche scientifique une démarche tenant compte avant tout des symptômes qui gâchent la vie des patients. Cette approche doit

intégrer les ressentis et attentes du patient dans les protocoles d'études cliniques ;
- renforcer la connexion de Fimarad avec le réseau ERN-Skin en amplifiant ainsi une expertise partagée et une recherche clinique au bénéfice concret des patients. **S. G.**

Priorité → MILITONS POUR L'ÉQUITÉ DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS

Le laboratoire Sanofi, pionnier dans le domaine des maladies rares, place l'équité au cœur de ses actions. Aymeric Duvivier, Directeur médical Maladies rares chez Sanofi France, partage sa vision.

« Les maladies rares touchent seulement 1 personne sur 2 000, mais avec 7 000 maladies répertoriées, elles concernent de fait près de 3 millions de patients en France », souligne

Aymeric Duvivier. Cette année, la Journée mondiale des Maladies rares met l'accent sur l'équité. Mais qu'en est-il concrètement ? Pour Sanofi, l'équité se manifeste à plusieurs niveaux : diagnostic, accès aux traitements, accompagnement et visibilité.

« Depuis quarante ans, nos efforts d'innovation se renforcent dans les maladies lysosomales et hématologiques rares. L'enjeu majeur est de rendre nos traitements accessibles en France ainsi que dans tous les pays, y compris pour les plus démunis », précise le Directeur. L'équité, c'est aussi écouter et impliquer les patients le plus tôt possible dans la recherche.

« Il est important d'intégrer les associations dès le début des études cliniques, ajoute Aymeric Duvivier. Par ailleurs, un diagnostic précoce à destination des professionnels de santé est tout aussi crucial. Notre outil d'IA accelRare*, lancé en France il y a un an, vise à orienter plus rapidement les patients vers des centres experts. » Au quotidien, Sanofi s'engage à améliorer la vie des patients atteints de maladies rares. **« Nous réfléchissons avec**



« Reconnaître la spécificité des maladies rares reste essentiel pour faciliter l'accès aux traitements, pilier de l'équité. »

Aymeric Duvivier

les équipes soignantes à une meilleure prise en charge, autour de services à domicile par exemple, lorsque cela est possible », explique Aymeric Duvivier. Les enjeux d'équité se tra-

duisent souvent par des défis de tous les jours, comme l'accès aux soins pour les personnes éloignées des centres hospitaliers ou la possibilité de vivre normalement sans stigmatisation. **« La sensibilisation du public est donc importante, poursuit le Directeur. C'est pourquoi nous avons créé cette année, en collaboration avec les associations Alliance Maladies Rares et Vaincre les Maladies Lysosomales, une minisérie intitulée "Pas si Rares" diffusée sur France Télévisions. Elle aborde des thèmes essentiels tels que l'intégration sociale, éducative et professionnelle, le combat associatif et l'errance diagnostique. Chez Sanofi, nous sommes plus que jamais mobilisés, conclut Aymeric Duvivier. La France bénéficie d'un système de prise en charge enviable. Pour conserver cette avance, nous devons poursuivre nos efforts. Reconnaître la spécificité des maladies rares reste essentiel pour faciliter l'accès aux traitements, pilier de l'équité. »** **S. G.**

*accelRare utilise l'outil medvir, certifié dispositif médical de classe I.

Maladies rares neuromusculaires → CONTINUER À OSER L'INNOVATION

PDG de Biogen France, Marina Vasiliou revient sur l'impact de la R&D menée avec succès par cette biotech pionnière et sur la nécessité de mieux reconnaître le progrès thérapeutique pour faciliter l'accès aux innovations.

Biogen est engagée dans la prise en charge des maladies rares neuromusculaires. Quelles solutions apportez-vous aux patients ?

Créée il y a près de cinquante ans par deux Prix Nobel, Biogen est une entreprise de biotechnologie pionnière, avec un ancrage fort dans l'innovation thérapeutique consacrée aux maladies rares et sans solutions. Nous sommes fiers d'apporter des thérapies répondant à des besoins urgents dans plusieurs maladies rares neuromusculaires. C'est le cas pour l'amyotrophie spinale : sans traitement, les enfants atteints de la forme la plus sévère décèdent généralement avant l'âge de 2 ans. Nous avons mis à disposition le premier traitement autorisé dans cette pathologie. Grâce aux nouvelles thérapies, le cours de la maladie a radicalement changé. Nous sommes aussi engagés dans l'ataxie de Friedreich, ainsi que dans une forme génétique ultra-rare de la maladie de Charcot. Dans ces maladies, nous sommes à l'origine des premiers traitements autorisés en Europe.

Quelles sont les spécificités de la R&D dans le domaine des maladies rares ?

Aujourd'hui, seulement 5 % des maladies rares disposent d'un traitement spécifiquement conçu pour elles. Cela signifie que 95 % restent sans solution ! Les obstacles sont nombreux, notamment la faible taille des populations dans les études cliniques, conséquence de la faible prévalence des pathologies. De plus, la compréhension des mécanismes à l'origine de ces affections est encore incomplète et complique le processus. Dans le cadre des maladies rares, la recherche fait face à un double enjeu : éthique et rapidité. Les patients ne peuvent pas se permettre d'attendre des années avant de disposer de traitements. Dans certains cas, comme la sclérose latérale amyotrophique (SLA), l'espérance de vie après l'apparition des premiers symptômes ne dépasse pas en moyenne trois à cinq ans. Ce délai rend complexe la réalisation d'une étude clinique classique avec placebo et donc l'obtention de



© vybnaiek.com - Biogen / DR

résultats pouvant être pris en compte avec la méthodologie actuelle d'évaluation des traitements.

Quel regard portez-vous sur l'innovation dans les maladies rares en France ?

La France dispose de réels atouts. Grâce aux ambitieux plans nationaux qui ont structuré l'écosystème,

à l'excellence des 23 filières Maladies rares et à l'engagement des cliniciens et représentants des patients, notre pays a de solides ressources du stade de la recherche jusqu'à l'expérience patients. Cette dernière étape est essentielle pour poursuivre l'évaluation des traitements dans la vraie vie, via le recueil des données des accès précoces ou en vie réelle. Là aussi, la France innove. Nous déployons, par exemple, le premier partenariat public-privé entre un industriel et la Banque Nationale des Données dans les Maladies Rares (BNDMR) dans le cadre d'un accès précoce, pour accroître la collecte et l'analyse des données et améliorer la prise en charge.

Pour autant, on critique souvent le dispositif d'évaluation des thérapies...

Il est nécessaire de mieux adapter l'évaluation des traitements aux spécificités des maladies rares, notamment en prenant davantage en compte les données en vie réelle issues des accès précoces et des registres. Par ailleurs, il est complexe

de mener dans les maladies rares des études sur le modèle standardisé de la recherche clinique en raison du faible nombre de patients et de données, de critères d'efficacité et d'évaluation peu adaptés, et du manque de traitements comparateurs. En conséquence, les avancées apportées par les nouvelles thérapies ne sont pas suffisamment reconnues en France, alors même que l'Agence européenne des médicaments a pu autoriser ces traitements, notamment sur la base de critères exploratoires. Un Comité de Transparence spécifique aux maladies rares pourrait être une solution, ainsi qu'un modèle identique à celui de l'Allemagne, qui permet de reconnaître un bénéfice clinique difficile à quantifier. L'évaluation européenne commune (EUHTA) est une chance de garantir un accès équitable aux traitements pour tous les patients européens. C'est une condition *sine qua non* pour que la France conserve son attractivité pour la recherche dans les maladies rares. **© Pierre Mongis**

Enjeu → RÉDUIRE L'ERRANCE DIAGNOSTIQUE POUR NE PAS RATER LE TRAIN DU PROGRÈS



© Filmemus / DR

La filière de santé Maladies rares neuromusculaires Filmemus livre une analyse approfondie des déterminants de l'errance diagnostique et des réponses à y apporter. Echange avec le Pr Shahram Attarian, coordinateur de Filmemus.

Parlez-nous de la filière Filmemus.

Le champ des maladies neuromusculaires rares - environ 400 maladies et 60 000 malades suivis - couvre les maladies musculaires, de la transmission neuromusculaire, du nerf périphérique, du neurone

moteur et mitochondriales. Mise en place en 2014, la filière Filmemus comprend 68 centres labellisés qui assurent le diagnostic, le soin et, pour certains, l'enseignement et la recherche dans le domaine. La force de Filmemus réside notamment dans le maillage très homogène des centres de prise en charge, qui permet à n'importe quel patient français un accès à l'un de ces centres.

On sait qu'une mise sous traitement retardée est une perte de chance pour le patient. L'errance diagnostique est-elle importante dans les maladies neuromusculaires rares ?

Depuis 2020, nous assistons à une révolution dans la découverte de traitements innovants : repositionnement de thérapies classiques, nouvelles molécules créées par intelligence artificielle, médicaments qui agissent sur l'ARN, thérapies géniques, etc., et le diagnostic est essentiel pour que les patients puissent bénéficier de ces traitements. Le nombre et l'hétérogénéité des maladies neuromusculaires rares rendent le domaine d'expertise complexe, ce qui favorise l'errance. Un énorme tra-

vail d'analyse de 47 000 dossiers de patients au sein de la quasi-totalité des centres du réseau Filmemus a montré qu'un patient sur cinq était en errance diagnostique pendant huit à dix ans. C'est inacceptable, tant pour les patients que pour les médecins qui les soignent.

Comment expliquer cette errance et comment y remédier ?

Le parcours du patient en ville prend beaucoup de temps, car les médecins de première ligne ne sont pas formés sur les maladies neuromusculaires rares. Dans nos centres spécialisés, la durée de diagnostic est allongée du fait de la complexité et de la multiplicité des examens que le patient doit subir, des délais de rendez-vous et de la surcharge de travail des soignants. Pour autant, les progrès sont très rapides sur le front des moyens diagnostiques et des traitements. Il est impératif que notre écosystème soit capable d'y accéder, de les intégrer et de les adopter. Cela implique de disposer de personnel et de le former en conséquence. Le système français dans les maladies rares est pionnier dans le monde et doit le rester. **© S. G.**

Cœur → INNOVER POUR LES PATIENTS ET GRÂCE À EUX

La filière Cardiogen développe activement la médecine personnalisée dans les maladies rares cardiaques héréditaires. Précisions du Pr Philippe Charron, coordonnateur de la filière Cardiogen, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris.

Créé en 2014, Cardiogen coordonne, anime et structure l'ensemble des acteurs de la prise en charge des maladies cardiaques héréditaires : cardiomyopathies, troubles du rythme cardiaque et cardiopathies congénitales complexes, causes majeures de mort subite et d'insuffisance cardiaque du sujet jeune. La filière coordonne notamment un plan de développement d'outils d'éducation thérapeutique en collaboration avec les associations de patients. Cette personnalisation de la prise en charge permet l'autonomisation nécessaire à une autogestion pérenne de la maladie. Une plateforme numérique innovante à destination des médecins et des patients mutualise ces outils et permet partage et homogénéisation des pratiques en France. Nous avons créé un centre national de ressources psychologiques pour aider à l'égalité d'accès des patients aux psychologues et sensibiliser les soignants à l'impact psychologique de ces maladies. Autre innovation à l'actif de la filière : le développement d'un test génétique d'urgence permettant d'identifier rapidement un risque de mort subite chez un patient, pour décider la mise en place d'un défibrillateur en urgence. Enfin, la recherche avance sur de nouvelles classes de médicaments, dans lesquelles la thérapie génique tient toute sa place. **© S. G.**



© DR

Pr Philippe Charron
filière nationale de santé
maladies cardiaques héréditaires ou rares

www.filiere-cardiogen.fr

Implication → LE LABORATOIRE KYOWA KIRIN CONFIRME SON ENGAGEMENT

En septembre 2024, la filiale française du groupe japonais Kyowa Kirin a franchi une étape clé en devenant société à mission. Ce statut, introduit en France par la loi Pacte de 2019, permet aux entreprises d'intégrer des objectifs sociaux et environnementaux à leur stratégie, dépassant la simple recherche de rentabilité.

Pour les laboratoires spécialisés dans les maladies rares, il s'agit presque d'une évidence : redéfinir leur rôle dans la société. Kyowa Kirin l'illustre avec sa raison d'être, centrée sur les patients atteints de maladies rares, à travers trois piliers qui guident son action :

1 PATIENTS : entre errance diagnostique, fragmentation de la prise en charge, isolement social et impact financier, les patients sont au cœur de la feuille de route du laboratoire.

2 INNOVATION : Kyowa Kirin s'engage pour une innovation médicale, mais aussi dans la recherche de solutions pragmatiques pour améliorer la prise en charge au quotidien.

3 INTÉGRITÉ : en tant que laboratoire, c'est à la fois dans ses pratiques externes mais aussi envers ses collaborateurs que le laboratoire promeut la transparence, l'éthique, le respect et la responsabilité collective.

L'entreprise s'est dotée d'un comité de mission mixte, avec des repré-



© Kyowa Kirin / DR

sentants de la société (médecins, association de patients, pharmaciens) et des collaborateurs internes pour préparer et assurer le suivi de ces engagements. « Ce statut marque une évolution majeure pour notre filiale qui aspire à bâtir un avenir plus équitable et durable, en plaçant les patients au cœur de nos priorités », déclare Emilie Bugeat-Toussaint, Présidente de Kyowa Kirin Pharma. **© S. G.**

PulmoTension → UN CENTRE DE RÉFÉRENCE ET UN RÉSEAU NATIONAL AU SERVICE DE LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS D'HYPERTENSION PULMONAIRE

Qu'est-ce que l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et comment le réseau de sa prise en charge est-il organisé en France ?

Bien qu'elle soit une forme rare d'hypertension pulmonaire - elle touche de 15 à 50 sujets par million d'habitants en France - l'HTAP est une maladie pour laquelle plusieurs thérapies sont disponibles. Elle est causée par une modification de la structure des petits vaisseaux pulmonaires, qui s'obstruent progressivement. En résulte une élévation progressive de la pression artérielle pulmonaire pouvant avoir des répercussions cardiaques. Diagnostic, parcours de soins et coordination des équipes multidisciplinaires sont organisés par le Centre de référence PulmoTension au sein de la filière des Maladies rares respiratoires (RespiFIL). Ce centre s'appuie sur un maillage territorial permettant aux patients de bénéficier de l'expertise de spécialistes et d'accéder aux innovations thérapeutiques.

Le parcours du patient qui consulte pour un essoufflement inexplicable est souvent de longue haleine. Il comprend plusieurs étapes avant d'arriver à un spécialiste, le plus souvent cardiologue ou pneumologue, qui prescrira une échographie cardiaque permettant de dépister une hypertension pulmonaire. Il est alors essentiel que



Le Pr Marc Humbert, Chef du service de Pneumologie et Soins intensifs respiratoires de l'hôpital Bicêtre AP-HP, Coordonnateur du Centre de référence de l'hypertension pulmonaire (PulmoTension), Directeur du laboratoire Hypertension pulmonaire : physiopathologie et innovation thérapeutique (université Paris-Saclay/ Inserm), revient sur la dynamique de la recherche et sur l'importance du parcours de soins du patient.

le professionnel de santé contacte un centre spécialisé du réseau afin d'évaluer le patient, et de confirmer le diagnostic d'HTAP via un cathétérisme cardiaque droit et d'autres examens complémentaires. Il est donc crucial que les médecins généralistes et spécialistes soient sensibilisés aux causes rares d'essoufflement pour orienter les patients le plus rapidement possible dans le circuit de prise en charge spécialisé.

Quelle est la trajectoire d'innovation poursuivie pour l'HTAP ?

Les traitements actuellement disponibles ciblent efficacement les mécanismes de contraction et de dilatation des vaisseaux. Plus récemment, une solution thérapeutique ciblant le remodelage pathologique des vaisseaux a été développée.

Les résultats cliniques obtenus avec ce traitement ont montré une amélioration significative de l'état des patients et permis son AMM européenne. La communauté de patients, de scientifiques et de professionnels de santé fédérée autour de l'HTAP est particulièrement engagée, ce qui permet une recherche riche et dynamique, dans le but d'améliorer la prise en charge de cette maladie rare. **S. G.**

En partenariat avec MSD - FR-CMM-00789 - Février 2025

HTAP → SENSIBILISER POUR COMBATTRE L'ERRANCE DIAGNOSTIQUE

Maggy Surace, Présidente de l'association HTaPFrance, met en lumière les pièges du parcours de soins du patient atteint d'hypertension artérielle pulmonaire.



Maggy Surace

Quelles sont les particularités du parcours de soins du patient atteint d'HTAP ?

Au début de son parcours, le patient va consulter son médecin traitant pour des symptômes tels qu'un essoufflement inexplicable, un œdème des membres inférieurs ou de la fatigue. Du fait du caractère non spécifique des principaux symptômes, qui peuvent être attribués à de l'asthme, du surpoids voire une dépression, le diagnostic est alors retardé. Ensuite, le patient va éventuellement être adressé vers un cardiologue ou un pneumologue. Là encore, soit le spécialiste ne pense pas à l'HTAP et l'errance diagnostique s'installe, soit il doute et à juste titre prescrit une échographie cardiaque à son patient, qui permettra de confirmer la suspicion d'HTAP. Mais faut-il encore que le spécialiste connaisse le réseau de prise en charge de la maladie pour pouvoir y orienter son patient. Nous avons en effet la grande chance d'avoir en France un réseau d'excellence de prise en charge des hypertensions pulmonaires rares et notamment de l'HTAP, appelé PulmoTension, et plusieurs traitements pouvant améliorer significativement la qualité de vie des patients. Il est donc crucial que nous, malades, puissions y accéder et ce le plus précocement possible.

Quelles sont les principales actions mises en place par votre association HTaPFrance pour aider le patient dans son parcours ?

L'association, créée en 1996 par une patiente, avait pour objectif de rompre son isolement en entrant en contact avec d'autres patients, avant qu'elle se développe autour de plusieurs missions : apporter conseils et information aux personnes atteintes d'HTAP et à leurs aidants, accompagner les patients HTAP en attente de greffe bipulmonaire et soutenir la recherche. Notre enjeu phare est de sensibiliser cardiologues et pneumologues de ville à la maladie, pour qu'ils pensent à orienter rapidement vers le réseau de prise en charge spécialisé les patients pour lesquels ils ont un doute face à une dyspnée inexplicable. Nous sommes présents sur tous les réseaux sociaux pour toucher à la fois médecins, patients et aidants et disposons d'un secrétariat avec accueil téléphonique. **S. G.** **Site Internet : <http://www.htapfrance.com/new.asp>**

En partenariat avec MSD - FR-CMM-00789 - Février 2025

Maladies rares endocriniennes → UNE TECHNOLOGIE NOVATRICE AU BÉNÉFICE DES PATIENTS

Le groupe danois Ascendis Pharma ouvre une nouvelle voie dans la prise en charge de l'hypoparathyroïdie. Entretien avec Carol Brucker, Directrice générale d'Ascendis Pharma France & Benelux.

Présentez-nous Ascendis Pharma. Nous sommes une société biopharmaceutique danoise spécialisée dans les maladies rares, sur la base de notre technologie innovante Transcon®. Présent aux Etats-Unis

et dans plusieurs pays européens, Ascendis compte aujourd'hui plus de 1000 collaborateurs et des partenariats qui permettent de servir les patients dans plus de 50 pays. Avec 413 millions d'euros investis en R&D en 2023, notre portefeuille en endocrinologie comporte une hormone de croissance et des traitements pour l'hypoparathyroïdie et l'achondroplasie.

Qu'est-ce que l'hypoparathyroïdie ? C'est une maladie rare, grave et invalidante pouvant engager le pronostic vital. Elle provient d'une déficience des glandes parathyroïdes et de sécrétion de l'hormone parathyroïdienne (PTH). Des symp-

tômes tels que troubles cognitifs et moteurs, fourmillements, spasmes bronchiques, troubles cardiaques, complications rénales, osseuses et hypocalcémies sévères peuvent affecter le quotidien des patients et conduire à des hospitalisations. Environ 15 000 personnes sont touchées en France, majoritairement à la suite d'une chirurgie de la thyroïde, plus rarement pour des causes génétiques ou auto-immunes. Malgré une supplémentation en calcium et en vitamine D active, 30% des patients ne parviennent pas à contrôler cette maladie.

Quels sont les bénéfices attendus de cette technologie Transcon® et

en quoi cela peut-il changer la donne pour les patients ?

Transcon® est une technologie visant à prolonger la durée d'action d'une molécule dans l'organisme à des niveaux sûrs et efficaces. Chaque molécule Transcon® est construite autour de trois composantes : un médicament parent non modifié, un porteur inerte qui le protège et un linker qui lie temporairement les deux. Contrairement aux médicaments traditionnels, Transcon® délivre une pharmacocinétique « sur mesure » grâce au linker qui permet une libération très prolongée et prévisible, pouvant ainsi apporter de multiples bénéfices thérapeutiques en termes d'efficacité, de sécurité



Carol Brucker

et de qualité de vie. Notre filiale française est engagée pour développer la recherche clinique, mettre à disposition ces traitements et contribuer à améliorer les parcours de soins des patients sur le territoire. **S. G.**

Révolution thérapeutique DE LA RECHERCHE AUX TRAITEMENTS

La thérapie génique des maladies rares représente une épopée qui change déjà le destin de nombreux malades. Explications de Serge Braun, ancien Directeur scientifique de l'AFM-Téléthon, Directeur de la stratégie neuromusculaire de Généthon.

Nous fonctionnons grâce à 23 000 gènes et un seul défaut dans l'un de ces gènes peut provoquer une maladie. Quatre-vingts pour cent des maladies rares sont d'origine génétique. Dans ce domaine, la thérapie génique est une révolution qui va changer le cours de la vie de nombreux malades. Pour délivrer un gène sain dans un organe ou un organisme malade, on utilise des transporteurs, ou vecteurs, qui sont souvent des virus désactivés et donc inoffensifs. Ces vecteurs pénètrent dans les cellules pour y livrer leur matériel génétique qui va les réparer. On parle ainsi de « gène médicament ». Les premiers essais ont été menés pour une maladie rare immunitaire - les bébés-bulles - à la fin des années 1990, avec une technique consistant à prélever de la moelle osseuse aux enfants, à modifier génétiquement les cellules et à les leur réadministrer. La technologie a continué d'évoluer, avec, dès les années 2010, l'injection de gènes médicaments directement dans l'organe malade, avec de premières applications en ophtalmologie. Aujourd'hui, grâce notamment aux recherches de notre laboratoire Généthon, on peut administrer un gène-médicament dans le sang pour atteindre des organes, comme les muscles ou les neurones moteurs de la moelle épinière. Une première thérapie génique pour une maladie



Serge Braun

neuromusculaire, l'amyotrophie spinale, mortelle avant l'âge de 2 ans pour sa forme la plus grave, est disponible et a sauvé la vie de plus de 4 000 enfants dans le monde. Par ailleurs, Généthon a conçu une thérapie génique pour la myopathie de Duchenne, la plus fréquente des maladies neuromusculaires de l'enfant, qui a montré une efficacité remarquable chez les enfants traités à la plus forte dose dans le cadre d'un essai de phase I/II, mené en France et en Angleterre. Nous devons, pour confirmer ces résultats, lancer sa phase pivotale qui inclura une soixantaine d'enfants. Comme pour beaucoup de maladies rares, l'enjeu aujourd'hui est le financement de la poursuite de cet essai : plus de 100 millions d'euros sont nécessaires pour aller jusqu'à la mise sur le marché. Et il s'agit d'un essai parmi beaucoup d'autres, qui sont aujourd'hui en clinique ou prêts à y entrer. Il est donc plus que jamais urgent pour la France, et plus largement l'Europe, de mettre en place l'écosystème qui permettra de développer sur notre territoire les innovations nées dans nos laboratoires, tout en permettant aux maladies rares d'en bénéficier. Quatre-vingt-quinze pour cent des maladies rares restent sans traitement. Et derrière ces milliers de maladies, il y a des millions de malades qui attendent. **Propos recueillis par S. G.**