

Sensibilisation → POUR UN MEILLEUR DIAGNOSTIC DES ENFANTS ATTEINTS DE MALADIES RARES

Pour diminuer l'errance diagnostique, l'établissement d'un diagnostic précoce se révèle primordial en vue de mettre en place un traitement rapidement, s'il existe.

DE NOMBREUSES PATHOLOGIES sévères de l'enfant affectent le neuro-développement. Les neuropédiatres travaillent donc de concert avec les généticiens pour un diagnostic précoce et une prise en charge de ces petits patients. « Les parents et leur enfant sont confrontés à la difficulté du diagnostic des maladies rares et à l'accès à des consultations hyper spécialisées dans les centres de référence, fait remarquer le Pr Isabelle Desguerre, professeur de neuropédiatrie, à l'hôpital Necker-Enfants malades (Paris). D'une part, le délai pour obtenir un rendez-vous dépasse souvent six mois, en neuropédiatrie par exemple. D'autre part, nous, professionnels de santé, sommes en permanence dans la gestion de l'urgence, en priorisant les demandes. » Certes, la création des filières maladies rares et des centres de référence a structuré l'offre de soins en France mais le corollaire est que la demande de consultations auprès de ces établissements a considérablement augmenté. L'offre de soins hyper spécialisés (des maladies rares ou complexes, neurologiques ou neurogénétiques) se révèle insuffisante pour faire face à la forte demande, d'autant que les pédiatres en ville ne connaissent pas ou peu ce type de maladies.

« Dans notre centre de référence, nous menons un travail d'éducation, de transmission, d'alerte pour donner les clés aux médecins de ville afin qu'ils évoquent le diagnostic, hiérarchisent les urgences



et orientent le plus vite possible les patients dans les bons services, précise Isabelle Desguerre. Notre but : sensibiliser toute une génération de professionnels de santé au dépistage de ces maladies rares pour éviter

l'errance diagnostique et l'attente, en vue de pouvoir traiter les enfants le plus tôt possible. » Parallèlement, les outils de diagnostic en imagerie cérébrale et en génétique ont connu d'importantes avancées, ces dernières années, non sans difficultés d'interprétation. En effet, il ne suffit pas de trouver une mutation, encore faut-il interpréter cette découverte et

« Le délai pour obtenir un rendez-vous dépasse souvent six mois, en neuropédiatrie par exemple. D'autre part, nous, professionnels de santé, sommes en permanence dans la gestion de l'urgence, en priorisant les demandes. »

Pr Isabelle Desguerre

accompagner les patients concernés. Pour Isabelle Desguerre, « les familles des enfants et les adultes non diagnostiqués ne doivent pas hésiter à consulter à nouveau. La maladie dont ils souffrent a peut-être été iden-

« DÉJÀ 7 300 JOURS AU SERVICE DES PATIENTS »

« VINGT ANS, dans la vie d'un laboratoire, c'est toute une histoire. Traduire la recherche scientifique en médicaments, répondre à des besoins médicaux non satisfaits et modifier le cours de la maladie pour changer la vie des patients, voici comment est né le laboratoire PTC Therapeutics. Fêter cette année les 20 ans de PTC, c'est fêter 20 ans de ténacité et d'expertise dévouées à leur service. C'est en pionnières que les équipes de PTC et du professeur Stuart Peltz se sont lancées dans la recherche sur la régulation de la biologie de l'ARN, laquelle permet maintenant de mieux comprendre aussi le fonctionnement de la biologie fonda-

mentale. Espérer modifier le cours de maladies rares et négligées et changer la vie des patients donne au travail des chercheurs un but incroyable. C'est le moteur de leur ténacité. Car travailler sur des maladies comme la dystrophie musculaire de Duchenne, l'oncologie et l'amyotrophie spinale place les chercheurs devant les patients et leurs familles, autant que face aux défis que ces familles affrontent au quotidien. Chaque jour compte pour les patients et leurs familles. C'est ce qui fait de PTC une cause autant qu'une entreprise, et ce qui résume 7 300 jours au service des patients et de leur avenir, pour leur laisser la chance d'écrire leur histoire. »

tifiée depuis leur dernière consultation. Etablir le diagnostic précis permet un conseil génétique ciblé et la transmission transgénérationnelle de l'information. Par ailleurs, l'un des enjeux à venir

est la transition à l'âge adulte qui consistera désormais à poursuivre une bonne prise en charge de ces enfants, mieux diagnostiqués et soignés, dont la survie a considérablement augmenté. © C. C.

Sanofi Genzyme → UN PIONNIER ET ACTEUR ENGAGÉ

A l'occasion de la Journée internationale des maladies rares, Sanofi Genzyme, qui s'engage à poursuivre sa recherche pour lutter contre celles-ci, soutient un spectacle-débat inédit en France sur le thème du regard des autres.

AU-DELÀ DES TRAITEMENTS, c'est une nouvelle mobilisation originale de Sanofi Genzyme pour les patients qui s'associe à AnDDI-Rares, filière de santé maladies rares animée par le Pr Laurence Faivre à Dijon, et aux autres centres de référence Anomalies du développement et Syndromes malformatifs. Lors d'une tournée dans toute la France, un patient partagera sur scène son parcours. L'artiste évoque avec humour et poésie le regard des autres, les difficultés liées à la maladie et toutes les contraintes liées au handicap, annonce Anne-Sophie Chalandon, responsable des Affaires publiques de Sanofi Genzyme France. Ce spectacle sera suivi d'un débat avec les professionnels de santé. Son objectif : échanger, nourrir et sensibiliser le grand public au handicap pour casser les clichés. Cette tournée théâtre-débat*, gratuite et accessible à tous, se tiendra du 26 février au 14 mars 2018, dans 6 villes françaises : Lille, Dijon, Rennes, Bordeaux, Tours et Lyon (informations sur le site

www.anddi-rares.org). Actif depuis de longues années pour la Journée internationale des maladies rares, Sanofi Genzyme porte, une nouvelle fois cette année, la cause des patients dans une démarche collaborative.

LA RECHERCHE, THÉMATIQUE DE LA JOURNÉE INTERNATIONALE Pionnier dans les maladies rares, Sanofi Genzyme continue à être précurseur en apportant des traitements et en poursuivant ses recherches, soit avec des enzymes recombinantes de nouvelle génération (maladies de Pompe et Niemann-Pick B), soit avec des molécules par voie orale (maladies de Gaucher, de Fabry, de Parkinson...). Parallèlement, en hémophilie, son partenariat avec Alnylam ainsi que l'intégration prochaine de la société de biotechnologie américaine Bioverativ favoriseront la mise au point de nouvelles molécules (protéines recombinantes, thérapies à base d'ARN ou d'ADN). « Une des voies de recherche de la prise en charge des maladies



rars consistera à trouver, en effet, des molécules qui puissent s'adapter, non pas à une seule maladie, mais à des dysfonctionnements semblables du code génétique », explique Anne-Sophie Chalandon. En outre, au sein du comité maladies rares du Leem, Sanofi Genzyme travaille avec l'ensemble des acteurs publics et privés sur le 3^e Plan Maladies rares, qui devrait aboutir à la fin du premier trimestre. Cette étape, très attendue par les patients et par les professionnels de santé, s'inscrit dans une dynamique nécessaire pour poursuivre les initiatives en termes d'optimisation du délai et du parcours de diagnostic, d'amélioration du chemin de vie des patients et favoriser la recherche pour ces pathologies. © C. C.

* « Ecoute donc voir... », autour du hashtag #RegardDesAutres.

→ ADVICENNE MET AU POINT DES MÉDICAMENTS ADAPTÉS AUX ENFANTS

Pour répondre aux besoins non satisfaits dans les maladies orphelines néphrologiques et neurologiques, cette société de biopharma a mis au point son premier traitement.

DANS LES MALADIES RARES, l'approche d'Advicenne apparaît unique. « Les médicaments, lorsqu'ils sont disponibles, n'ont pas été conçus spécifiquement pour les enfants touchés par les maladies rares. Nous sommes donc partis des besoins exprimés par les cliniciens pour développer des formes spécifiquement dédiées à ces jeunes patients et adaptées à tous les âges de la vie, souligne Caroline Roussel, directrice des opérations, directrice générale déléguée et cofondatrice de la biotech. Dans la première tubulopathie ciblée par Advicenne, l'acidose tubulaire rénale distale (ATRD), les enfants doivent avaler des solutions buvables au goût désagréable de 4 à 6 fois par jour, y compris la nuit. Il n'existe actuellement aucun médicament enregistré le « médicament idéal ». » Advicenne l'a développé, en travaillant pendant plusieurs années, en vue d'identifier les principes actifs appropriés, la cinétique de libération, les dosages, les formulations optimales afin de mettre au point un candidat médicament sous la forme de mini-comprimés, en deux prises par jour.



Caroline Roussel

Advicenne est aujourd'hui la seule biotech française qui a finalisé une phase clinique avancée (III) dans les maladies rares en vue du dépôt de la demande d'AMM cette année. ADV7103 a, en effet, obtenu des résultats positifs dans l'ATRD et dispose de la désignation de médicament orphelin en Europe. ADV7103 est également développé dans une autre maladie génétique rénale, la cystinurie. Les développements cliniques aux Etats-Unis démarreront cette année. La démarche d'Advicenne devrait être, à l'avenir, déclinée à d'autres médicaments et pathologies. © C. C.

Généthon, un leader mondial de la thérapie génétique pour les maladies rares

Le laboratoire, créé et financé par l'AFM-Téléthon, vient d'annoncer un nouvel essai clinique de thérapie génique.

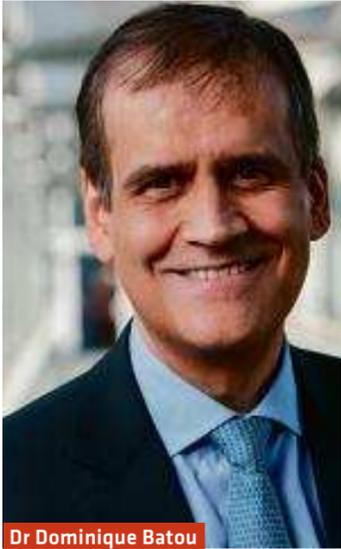


Frédéric Revah

« CE PREMIER ESSAI pour une maladie du foie métabolique chez l'enfant en Europe inclura 17 patients atteints de la maladie de Crigler-Najjar dans trois pays européens. C'est le fruit de cinq ans de travail des équipes de Généthon, avec un savoir-faire de vingt ans de recherche en thérapie génique », précise Frédéric Revah, DG du laboratoire. Sept produits, issus de la recherche de Généthon ou développés en collaboration avec des partenaires sont aujourd'hui en phase d'expérimentation clinique, en Europe et aux Etats-Unis, pour la myopathie myotubulaire, le syndrome de

Wiskott-Aldrich et la granulomatose chronique (des déficits immunitaires), des maladies du sang, comme l'anémie de Fanconi et bientôt la drépanocytose, ou de la vision... Cette multiplication des essais marque une véritable explosion de la thérapie génique, qui obtient en Europe et aux Etats-Unis ses premières autorisations de mise sur le marché. Elle pose également la question cruciale de la bioproduction. Pour répondre à cette accélération, l'AFM-Téléthon et ses laboratoires ont créé avec Bpifrance, en 2016, YposKesi, une plateforme industrielle de production de

médicaments de thérapie génique et, à terme, de thérapie cellulaire. Ce nouvel acteur pharmaceutique, qui emploie 160 experts, développe et produit des lots de médicaments pour les essais de Généthon mais aussi des sociétés de biotechnologie et pharmaceutiques. En pleine croissance, YposKesi entend relever les défis technologiques posés par ces thérapies innovantes complexes et devenir un acteur incontournable de leur production à l'échelle mondiale. © www.genethon.fr - www.orpha.net Maladies Rares Info Services au 01 56 53 81 36



Dr Dominique Batou

Accompagnement → AU-DELÀ DU MÉDICAMENT, AMÉLIORER LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS

Leader mondial des biotechnologies dans les maladies rares, Shire s'engage non seulement à mettre au point des traitements innovants, mais également à améliorer la prise en charge et la qualité de vie des patients. Le point avec le Dr Dominique Batou, président de Shire France.

LA RECHERCHE de Shire est-elle concentrée sur les pathologies rares ? Tout à fait. Notre portefeuille en développement est aujourd'hui essentiellement centré sur les maladies rares (76 % de nos traitements). Nos efforts se concentrent sur les percées scientifiques majeures, ainsi que sur de nouvelles options de traitement dans ces maladies, pour lesquelles il n'existe actuellement aucune thérapeutique. La plupart des médicaments que nous mettons au point sont des innovations, qui contribuent à prolonger et à améliorer la vie des patients (enfants, adolescents et adultes). Ainsi, en 2016, deux de nos traitements contre des troubles gastro-intestinaux rares ont été reconnus comme innovations de rupture par les autorités américaines (*Breakthrough Therapy*). En outre, l'entreprise oriente sa recherche en thérapie génique notamment dans le domaine de l'hémophilie, au travers d'essais menés en France. Au total, plus de 40 programmes d'études cliniques, conduites dans le monde, incluent 17 000 patients dont 20 % d'enfants.

Quels seront vos prochains lancements ?

En France, nous espérons pouvoir lancer plus de 10 médicaments d'ici à 2020, avec des indications ou des extensions d'indications, dans nos domaines de prédilection : la gastro-entérologie, l'angio-œdème héréditaire, l'hématologie (notamment un traitement pour la maladie de Willebrand), l'hypoparathyroïdie, l'immunologie (une immunoglobu-

line polyvalente sous-cutanée dans les déficits immunitaires primitifs) et l'oncologie. Parallèlement, nous allons lancer la première molécule d'une nouvelle classe thérapeutique dans le traitement de l'œil sec. Shire va se positionner en ophtalmologie où d'autres molécules seront attendues dans le futur.

Comment limiter l'errance thérapeutique ?

Nous allons poursuivre notre implication auprès des professionnels de santé et des patients pour améliorer

Microsoft et d'Eurordis (organisation européenne pour les maladies rares). Les résultats des premiers travaux de cette commission, coprésidée par le CEO de Shire, Flemming Ornskov, seront dévoilés début 2019.

Comment accompagnez-vous les patients au quotidien ?

Nous mettons à leur disposition des solutions thérapeutiques qui prolongent et améliorent leur qualité de vie, en réduisant la fréquence d'administration (d'une injection hebdomadaire à une injection mensuelle) dans

experts à l'Université des patients et a développé l'application « Mon suivi - La vie par un fil » pour une meilleure prise en charge de la maladie et l'amélioration de la qualité de vie. Dans les maladies rares, les traitements s'orientent aussi vers une personnalisation, notamment en hémophilie, via des combinaisons médicament-dispositif médical, pour tenir compte des caractéristiques propres à chaque patient (activité, profil pharmacocinétique...).

Comment favoriser la génération de données en vie réelle, l'un des enjeux du futur 3^e Plan Maladies rares ?

Pour soutenir l'innovation, les autorités de santé doivent tenir compte des spécificités des médicaments orphelins et de notre difficulté à recruter un nombre de patients suffisant pour démontrer un effet significatif. Or démontrer la création de valeur induite par les thérapeutiques est clé, notamment dans les maladies rares. En effet, diminuer le niveau d'incertitude par la mise en place d'études en vie réelle est complémentaire des essais cliniques compte tenu du faible nombre de patients. Ainsi, dans le cadre de RaDiCo, programme national de cohortes sur les maladies rares piloté par l'Inserm, Shire souhaite contribuer à l'optimisation de la prise en charge des patients atteints de la maladie de Hunter. L'objectif de ce partenariat : faire avancer l'état des connaissances sur cette maladie.

Christine Colmont

« En France, nous espérons pouvoir lancer plus de 10 médicaments d'ici à 2020, avec des indications ou des extensions d'indications, dans nos domaines de prédilection. »

Dr Dominique Batou

le dépistage, l'information médicale et la formation des médecins généralistes, en vue de favoriser le diagnostic précoce, la diminution de l'errance et la prise en charge des patients atteints de maladies rares. A l'échelle internationale, Shire a mis en place dans les maladies de surcharge lysosomale, un service favorisant l'accès aux tests diagnostiques, préconisé en France par le 2^e Plan national Maladies rares.

Le groupe vient également d'annoncer sa participation à la création d'une Commission internationale visant à mettre fin à l'errance diagnostique chez les enfants, aux côtés de

les déficits immunitaires, par exemple, ou encore en diminuant le volume de nutrition parentérale nécessaire dans le cas de syndrome du grêle court, pouvant aller jusqu'à un total sevrage. D'ailleurs, notre nouveau traitement du syndrome du grêle court représente une innovation de rupture pour les adultes et les enfants de plus de 1 an, en allégeant, totalement ou partiellement, leur prise en charge lourde et contraignante, sur le long terme. Il a été récompensé par le prix Galien 2017. Autres initiatives pour accompagner ces patients atteints du syndrome du grêle court : Shire soutient la formation de patients

Engagement → PFIZER ET LES MALADIES RARES

Errance diagnostique, accès à l'innovation, accompagnement des malades... Pfizer s'engage sur tous les fronts. Le point avec Valérie Rizzi-Puechal, directrice du groupe Maladies Rares chez Pfizer France.

QUELLE EST LA PLACE des maladies rares chez Pfizer ?

Une place importante puisqu'un cinquième de nos programmes de recherche mondiaux leur est consacré ! Notre engagement date de plus de trente ans et il se matérialise en France par six traitements disponibles dans les domaines de l'hémophilie, la neurologie et l'endocrinologie. Mais il reste beaucoup à faire : sur 7 000 maladies rares recensées dans le monde, seules 5 % environ bénéficient d'un traitement⁽¹⁾.

Quelles sont les conséquences de ce besoin thérapeutique ?

Du fait de leur rareté, ces pathologies sont peu connues des professionnels de santé, ce qui peut engendrer une errance diagnostique importante, d'en moyenne quatre ans en France⁽²⁾. Pendant cette période peuvent se succéder absence ou mauvais diagnostic et prescriptions inadaptées, lesquels peuvent aggraver la maladie. Cette situation est très difficile à vivre pour le patient. Pour lutter contre cette errance, Pfizer développe des outils digitaux pour les professionnels de santé et contribue à l'information des équipes médicales. Nous avons ainsi lancé en 2017 une application



© Toby Phillips photography.co.uk - Pfizer / DR

« Avec le cancer, les maladies rares sont l'une des priorités de notre recherche mondiale... »
Valérie Rizzi-Puechal

destinée à faciliter le diagnostic de la polyneuropathie amyloïde à TTR.

Où en est la recherche chez Pfizer sur les maladies rares ?

Avec le cancer, les maladies rares sont l'une des priorités de notre recherche mondiale car les besoins médicaux non couverts sont immenses. En outre, la R&D dans les maladies rares est une excellente chambre d'expérimentation qui bénéficie à d'autres pathologies non rares et chroniques. Notre R&D mondiale se structure par de la recherche interne, des acquisitions et des partenariats avec des biotechs et des acteurs publics comme

l'Inserm ou l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière. Ainsi nous sommes très actifs sur les prometteuses thérapies géniques, dans la myopathie de Duchenne avec Bamboo Therapeutics et dans l'hémophilie A avec Sangamo Therapeutics. Pour l'hémophilie B les résultats de notre travail avec Spark Therapeutics pourraient, nous l'espérons, apporter des changements dans la vie des patients.

Jusqu'où va votre engagement ?

Notre engagement est global, accélérer l'accès précoce à l'innovation pour les patients atteints de maladies rares et adapter l'évaluation de ces innovations aux spécificités des maladies rares sont des priorités que nous soutenons. Nous accompagnons les associations de patients dans leur mission d'information qui se révèle d'autant plus nécessaire que nous sommes sur des communautés de malades restreintes. Nos Prix Patients Pfizer en novembre 2017 ont récompensé deux formidables associations de patients dans les maladies rares, signe qu'elles sont créatives et dynamiques.

Gézabelle Hauray

(1) Lemm - « L'engagement du Leem pour les maladies rares »

(2) Maladies Rares Info Services - Enquête de l'Observatoire des Maladies Rares 2015

Coordination → UN MAILLAGE NATIONAL ET EUROPÉEN POUR OPTIMISER LA COORDINATION DES SOINS

Les centres de référence se sont organisés depuis 2004 pour mieux coordonner les soins des maladies rares sur tout le territoire. L'exemple de celles de la peau illustre bien cette volonté et le dynamisme d'un réseau.

SIMPLIFIER LE PARCOURS de soins, diminuer le délai d'accès à un diagnostic, accroître la formation à des soins spécifiques, faire porter à la connaissance de tous la complexité et le fardeau souvent sous-évalué des maladies rares, tels sont les objectifs de l'organisation mise en place

la continuité de la prise en charge des patients et de promouvoir les avancées thérapeutiques», explique le Pr Christine Bodemer (Hôpital Necker-Enfants malades), animatrice de la Filière des maladies rares dermatologiques (Fimarad) ainsi que du Réseau européen sur les mala-



Pr Christine Bodemer

dies rares de la peau (ERN-Skin). La filière, quant à elle, coordonne, sur le plan national, toutes les activités des centres de référence et de compétences pour un même organe (la peau). Sa finalité étant de permettre aux différents soignants de se connecter au réseau Fimarad pour adresser un malade atteint d'une maladie rare de

« La mission de ces centres de référence : constituer la tête de pont, hautement spécialisée pour la prise en charge, le diagnostic et la recherche d'un réseau de compétences dans toutes les régions, de manière à permettre la diffusion des protocoles de soins, d'assurer

la peau à un centre, en vue de lui faire bénéficier des meilleurs soins possibles. Le médecin traitant ou le dermatologue pourra alors rester en contact avec l'établissement de référence de son patient. C. C.

www.fimarad.org