

P. 1 • TRIBUNE de Laurence Tiennot-Herment, Présidente de l'AFM Téléthon • INNOVATION Préparer l'arrivée des thérapies géniques • P. 2 • ENGAGEMENT Un pionnier de l'innovation • EXIGENCE La recherche de l'excellence • ZOOM Quand le partage d'expériences porte le patient • PARCOURS DU PATIENT Pour une innovation au cœur de l'humain • P. 3 • ERRANCE DIAGNOSTIQUE Un 4^e Plan national, ambitieux et doté de réels moyens, est une impérieuse nécessité • CONTINUITÉ DES SOINS Assurer le succès des innovations • ENJEU Donner toutes ses chances au patient • PRIORITÉ Traiter pour alléger la vie du malade.

Grand Angle

www.grandanglesante.fr

Spécial Maladies rares

UNE NOUVELLE ÈRE POUR LES MALADIES RARES

La prise en charge des maladies rares inspire, et s'inspire des maladies plus courantes pour une approche gagnant-gagnant.

L'excellence de notre filière de soins dans les maladies rares est unanimement reconnue par les pays du monde entier, qui la dupliquent ou nous l'envient. Aujourd'hui, tous les acteurs de l'écosystème des maladies rares - chercheurs, médecins, laboratoires pharmaceutiques, associations de patients, patients - sont en ordre de marche pour faire avancer la recherche et la prise en charge de façon spectaculaire. Rien n'est trop ambitieux : plateformes de recherche, innovations de rupture, modalités avancées d'exploitation de données en vie réelle, cohortes de patients transnationales... Le mot d'ordre est le même pour toutes les parties prenantes : « rare » ne doit pas être synonyme de peu ou de secondaire. Ainsi, le meilleur de la recherche et de l'accompagnement du patient est consacré aux maladies rares, comme pour conjurer le sort longtemps



terrible de ces maladies et de ces patients à part. Bien sûr, il reste toujours une marge de progression dans le nombre de maladies rares restant à comprendre et à traiter, la précocité du diagnostic, l'accès aux traitements, la continuité des soins (le continuum hôpital-ville) et l'infor-

mation du grand public... Mais l'écosystème a changé de dimension, animé par la volonté de faire des maladies rares des maladies aussi dignes d'attention que les maladies courantes. Pour que ni le patient ni sa maladie ne soient plus une exception. © Sandrine Guinot-Mosetti



© Francis Bouchard / AFM-Téléthon / DR

→ TRIBUNE

Laurence Tiennot-Herment, Présidente de l'AFM-Téléthon

FITURARE, UN FONDS INDISPENSABLE POUR SOUTENIR LE DÉVELOPPEMENT DES TRAITEMENTS POUR LES MALADIES RARES

85 % des 7 000 maladies rares concernent moins d'une personne sur un million et la quasi-totalité ne dispose d'aucun traitement. Après une période d'investissements importants, on assiste à un recentrage sur les maladies offrant le plus de perspectives de retour sur investissement, au détriment des plus rares et des plus complexes. Pourtant, des thérapies innovantes ont montré leur efficacité dans de premières maladies rares, ouvrant la voie pour d'autres voire pour des maladies plus fréquentes.

Face à cette situation, il est nécessaire que les pouvoirs publics reprennent la main. Pionnière d'une politique dévolue aux maladies rares comme dans l'accès précoce aux traitements, la France doit aujourd'hui concevoir un mécanisme financier permettant le développement et l'accès aux traitements pour les maladies sans modèle « commercial ». Pour des milliers de patients concernés par ces maladies le plus souvent mortelles, il n'y a pas de plan B !

Pour répondre à cet enjeu de santé publique, l'AFM-Téléthon propose de créer Fiturare, un fonds public d'intervention et d'innovation pour les traitements de maladies ultra-rares sans perspectives de rentabilité commerciale. Ce fonds interviendrait en finançant des projets ciblés sur des besoins thérapeutiques spécifiques en évaluant immédiatement le potentiel thérapeutique et la faisabilité d'une mise à disposition des traitements. Son financement pérenne pourrait provenir de l'Assurance-Maladie - il s'agit bien de soigner des patients atteints de maladies graves - mais aussi de l'industrie pharmaceutique pour compenser la défaillance du marché.

La création de Fiturare ne pose pas de problème juridique ni technique. C'est un outil pragmatique, complémentaire des dispositifs existants, pouvant rapidement apporter des solutions thérapeutiques à des malades dont la vie est menacée un peu plus chaque jour. Il suffit juste d'une volonté politique. ©



Valérie Rizzi-Puéchal

A quelle étape est le développement des thérapies géniques ?

Après plusieurs décennies de recherche, nous sommes désormais dans la phase « pratique ». Pfizer a trois thérapies géniques en phase III de développement clinique, dans les hémophilies A et B et la myopathie de Duchenne. Plusieurs centres hospitaliers français participent à ces essais. Les thérapies géniques permettent de traiter la cause d'une maladie, et non plus ses conséquences ou ses symptômes.

Comment les thérapies géniques agissent-elles ?

Le gène devient une cible thérapeutique. Pour cela, différents vecteurs viraux ou non viraux sont utilisés. Pfizer travaille sur des thérapies géniques *in vivo*, qui permettent d'importer la copie d'un gène fonctionnel directement dans l'organisme, pour qu'elle s'y exprime et aboutisse à la production de la protéine qui fait défaut. Pfizer a fait le choix d'utili-

ser des vecteurs viraux AAV (*adeno-associated virus*). Ils permettent de cibler spécifiquement certains tissus et de limiter la réponse immunitaire trop forte⁽²⁾. Chez les patients hémophiles, les TG ciblent le foie où sont produits les facteurs de coagulation VIII (hémophilie A) et IX (hémophilie B). Dans la myopathie de Duchenne, le challenge est de cibler l'ensemble des muscles.

Quels sont les nouveaux défis à relever ?

Les thérapies géniques sont des traitements personnalisés de haute précision. Avant l'administration de la TG utilisant des vecteurs viraux, plusieurs examens sont à réaliser, comme un test biologique pour rechercher la présence d'anticorps chez le patient. Cela permet d'identifier les patients les plus à même de répondre au traitement. Le suivi du patient est également un défi. Tout est à inventer et il faut se préparer dès maintenant : le rôle des différents acteurs dans le suivi du patient, la collecte et l'analyse des données... Ces informations seront essentielles pour évaluer la sécurité et l'efficacité des TG à long terme, et donc leur financement. De leur côté, les Agences Régionales de Santé (ARS) doivent se mobiliser pour accréditer les centres qui pourront adminis-

trer les thérapies géniques, afin de permettre un accès équitable sur l'ensemble du territoire. Beaucoup de questions restent aujourd'hui encore en suspens.

Au-delà des traitements, comment l'innovation peut-elle améliorer la prise en charge des maladies rares ?

La première problématique rencontrée dans les maladies rares est l'errance diagnostique. L'innovation, notamment digitale, peut contribuer à la réduire. C'est l'objectif que nous nous sommes fixé en soutenant la plateforme digitale RDK (*Rare Disease Knowledge™*). Cette plateforme s'appuie sur la base de données open data d'Orphanet qui recense plus de 7 000 maladies rares. A partir d'une recherche de symptômes, elle oriente vers un premier niveau de potentielles maladies rares et les centres experts habilités à prendre en charge ces patients.

Comment Pfizer prépare-t-il l'avenir de la prise en charge des maladies rares ?

On travaille désormais en plateformes, telles que la thérapie génique, l'ARN messager, le « *gene editing* ». Ce sera grâce aux mécanismes d'action étudiés et choisis que nous pourrions espérer un

(1) PNMR 2018-2022
(2) Kumar SRP, et al. Mol Ther Methods Clin Dev. 2016
(3) SOS Globi
(4) Inserm
(5) HAS - drépanocytose. Avis du 10/11/2022