

Sous le haut patronage de Yaël Braun-Pivet, Présidente de l'Assemblée nationale

À l'invitation de Philippe Berta, Président du groupe d'études maladies rares de l'Assemblée nationale  
et de l'Alliance maladies rares

## **Colloque « Équité et maladies rares »**

Mercredi 3 avril, 14h à 18h

---

### **Actes du colloque**

# COLLOQUE

## « ÉQUITÉ ET MALADIES RARES »

### SOMMAIRE

Ouverture	3
Allocution d'Anne-Sophie Lapointe	5
Parcours de soin et de vie des malades : besoins spécifiques des maladies rares	7
Allocution d'Agnès Linglart	18
Dépistage néonatal : l'urgence française	20
Allocution de Guillaume Canaud	30
Développement et accès aux traitements pour tous	32
Échanges avec la salle et clôture du colloque	39

## OUVERTURE

### Intervenants

- **Philippe BERTA**, Député du Gard et Président du groupe d'études maladies rares à l'Assemblée nationale
- **Hélène BERRUÉ-GAILLARD**, Présidente de l'Alliance maladies rares

### *Philippe Berta*

Bonjour à toutes et tous ! Je remercie Hélène Berrué-Gaillard et l'Alliance maladies rares pour leur confiance et notre travail commun mené depuis un certain temps.

Je remercie aussi la présidente de l'Assemblée nationale, Yaël Braun-Pivet, qui a accepté de parrainer cet après-midi. En règle générale, elle répond positivement à de multiples sollicitations. Nous la sollicitons donc beaucoup, et cela tombe bien car j'ai encore de nombreuses choses à lui demander !

Je salue les participants, et la diversité de cette assemblée – associations, médecins, chercheurs, industriels, pharmaciens, académiciens, orthophonistes, patients... Je vois aussi quelques collègues députés, et je ne peux pas cacher le plaisir de les compter parmi nous. Depuis sept ans que j'ai créé ce groupe d'études maladies rares, c'est la première fois qu'ils sont aussi nombreux. Nous progressons ! La cause, celle de trois millions d'enfants, progresse vraiment.

Quand je suis arrivé dans cet établissement, je peux attester en tant que généticien de formation que le terme « maladies rares » était totalement inconnu. Nous avons vu passer le terme « orphelin », sans bien comprendre de quoi il s'agissait. Mais aujourd'hui, les définitions sont posées et clarifiées, et nous pouvons progresser.

Les maladies rares regroupent plus de 7 000 pathologies. Elles concernent 3 millions de patients et 1 famille sur 20 en France, et entre 35 et 40 millions patients européens. Elles soulèvent des enjeux majeurs, autour des maladies rares mais aussi bien au-delà. En effet, toutes les questions qui se posent dans le monde des maladies abordent des sujets d'avant-garde, qui se poseront dans toutes les autres formes de pathologies : le diagnostic, les thérapies et la médecine personnalisée avec les biothérapies. Les aventuriers, les précurseurs, ce sont les acteurs des maladies rares.

Plus de 2 500 essais de thérapie génique ont actuellement lieu dans le monde. Cela suscite à la fois de nombreux espoirs et de multiples questions. Ce colloque sera l'enjeu d'en discuter. Nous aborderons aussi le sujet du modèle économique qui permettra à nos enfants d'être diagnostiqués le plus précocement possible, pour avoir accès aux thérapies le plus rapidement possible.

### *Hélène Berrué-Gaillard*

Philippe, monsieur le député, nous te remercions de ton accueil. Nous remercions le groupe d'études maladies rares, que tu présides, d'avoir initié ce colloque « Équité et maladies rares » et de nous accueillir au sein de l'Assemblée nationale.

Au nom des 240 associations de l'Alliance maladies rares et des 3 millions de Français touchés par une maladie rare, je remercie également Yaël Braun-Pivet, présidente de l'Assemblée nationale, d'avoir placé ce colloque sous son égide.

Un grand merci aux parlementaires présents aux tables rondes et dans cette salle ! J'adresse aussi mes remerciements chaleureux à tous les intervenants.

Je remercie la professeure Linglart et le professeur Canaud, personnes qualifiées, pour leur présence.

Les travaux menés pour élaborer l'ambitieux 4<sup>e</sup> plan national maladies rares (PNRM4) ont démontré que nous devons continuer à impulser des efforts collectifs importants pour parfaire l'intégration des maladies rares dans notre système de santé.

Je connais le talent de magicien de certains décideurs ou élus à faire disparaître 3 millions de Français dans certains plans d'action santé. Ils ont probablement une baguette magique, mais être atteints d'une maladie rare ne doit pas faire de nous des citoyens invisibles ! Du fait de nos spécificités, nous devons innover et sortir des sentiers battus, sans jamais oublier que le modèle maladies rares ne peut qu'améliorer notre système de soin.

Pourquoi traiter de l'équité ? Nos enfants malades, comme les adultes – 95 % n'ont pas de traitement pour guérir ou endormir leur maladie – sont des citoyens à part entière. Du dépistage au traitement, nous rappelons le principe d'égalité d'accès aux soins partout sur le territoire, sur lequel est fondé notre système de protection sociale. Soyons assurés que le pragmatisme, le bon sens et des mesures simples peuvent changer la qualité de vie des malades et des aidants. Gardons en tête ce principe porté par la communauté des malades, « rien pour nous sans nous », au cœur de la démocratie sanitaire.

Le principe d'équité est également fondé sur la proportionnalité des moyens donnés aux acteurs maladies rares – proportionnalité dans le nombre de malades et proportionnalité dans le temps du soin et dans le temps de vie, notamment en pédiatrie. Je prendrai pour seul exemple la mission maladies rares, si faiblement dotée en ressources humaines pour piloter le parcours de vie de 3 millions Français : ont-ils, eux aussi, des pouvoirs magiques ?

Pour ce colloque, nous avons dû faire des choix parmi de nombreuses thématiques qui nous sont chères, ne donner que quelques exemples des difficultés rencontrées par les malades et leurs aidants et présenter les idées et les solutions. Celles-ci passent parfois par un changement législatif, et nécessitent toujours, pour aboutir aux changements requis, de l'intelligence collective soutenue par une volonté politique forte. Ce n'est qu'une étape.

Mesdames et messieurs les parlementaires, nous avons besoin de vous, aujourd'hui et demain, pour construire ensemble, avec tous les acteurs de la communauté maladies rares, une société plus équitable pour 3 millions de Français atteints d'une maladie rare.

Je vous remercie, et je vous propose d'accueillir Anne-Sophie Lapointe.

***Philippe Berta***

Quand on pense ministère de la santé, quand on pense avenue Duquesne et quand on pense maladies rares, on pense nécessairement Anne-Sophie Lapointe !

## ALLOCUTION

### Intervenante

- **Anne-Sophie LAPOINTE**, Cheffe de projet mission maladies rares à la Direction générale de l'offre de soins

Notre assemblée impressionnante ressemble à une réunion de famille. Ce n'est pas un hasard si j'emploie cette image : c'est une réunion de famille ! J'ai connu nombre d'entre vous dans mes deux précédentes vies, et maintenant dans la troisième. Vous êtes tous importants. Autour du patient, au cœur, nous avons besoin des aidants, des associations de patients, des chercheurs, des cliniciens et des politiques.

Je propose de compléter le terme d'équité, retenu pour le titre de ce colloque. Outre l'équité, en effet, les valeurs anglo-saxonnes de l'éthique en santé sont l'autonomie, la bienfaisance et la non-malfaisance. Nous avons besoin de chacune d'entre elles pour porter nos plans maladies rares (PNMR).

Nous bénéficions de vingt années d'activisme dans le bon sens du terme, avec trois PNMR. Nous pouvons remercier Simone Veil et l'AFM-Téléthon d'avoir embarqué, dans les années 1990, toutes les petites associations – jusqu'à la création de l'Alliance maladies rares en 2000. Ce qui anime la politique maladies rares, c'est ce travail étroit de vous tous avec nous tous, dans un dialogue constant.

### L'autonomie : le choix des patients

La première vertu de l'éthique est l'autonomie. En l'occurrence, l'accompagnement de l'autonomie des patients pose la question du choix. Comment accompagner, dans les parcours de vie comme dans les parcours de recherche, la question du choix des patients ? Comment accompagner le bouleversement de l'arrivée d'un enfant porteur d'une maladie rare dans les familles ? Comment accompagner l'entrée de ces enfants devenus adultes dans le monde du travail ? Comment accompagner des parcours professionnels parfois chaotiques ? Cette question de parcours et de choix est au cœur de toutes nos actions.

Quelques mesures permettent d'exprimer ce libre arbitre. Le PNMR3, par exemple, a financé de l'éducation thérapeutique du patient (ETP), qui facilite les échanges entre pairs et construit les parcours dont les patients ont besoin. Les associations sont essentielles pour accompagner cette autonomie, mieux expliciter et traduire les propos des médecins. Nous avons besoin d'elles dans nos centres de référence, dans nos plans maladies rares, dans nos groupes de travail et dans nos comités de pilotage. Je remercie d'ailleurs les associations de patients qui ont siégé au comité stratégique et au comité opérationnel du PNMR3, mais aussi dans le comité de pilotage des filières maladies rares. Pendant six ans, vous avez fixé le cap à suivre et tenu la barre, et vous nous avez donné la cohérence nécessaire pour porter notre politique de santé.

### La bienfaisance : les diagnostics et les traitements

La deuxième vertu de l'éthique est la bienfaisance, qui peut être abordée sous l'angle des diagnostics et des traitements. Trop souvent, les diagnostics sont tardifs. Comment y répondre ? Pour nous, l'un des enjeux du PNMR4 est l'amont des centres de référence maladies rares : comment sensibiliser la médecine de ville et les spécialistes aux maladies rares ?

Nous menons un travail étroit avec nos filières de santé maladies rares, nos plateformes d'expertise maladies rares, les dispositifs d'appui à la coordination, les communautés professionnelles territoriales de santé (CPTS) et tous les acteurs du terrain. À l'échelle nationale, la question du diagnostic est abordée au travers de l'articulation avec le plan France médecine génomique 2025. De trop nombreuses maladies restent sans diagnostic. Pour y remédier, nous devons accompagner la révolution de la médecine génomique, et articuler les plans existants, en amont et en aval, avec le plan France médecine génomique.

Le PNMR3 a accompagné le financement des protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS) publiés sur le site de la Haute Autorité de santé (HAS). Il est essentiel de s'assurer de la bonne coordination des parcours de diagnostic et du référencement des traitements, notamment ceux hors AMM (autorisation de mise sur le marché), très fréquents dans nos maladies rares.

Les réponses commencent à s'ébaucher, et le PNMR4 en apportera de nouvelles.

Par ailleurs, alors que 95 % de maladies n'ont toujours pas de traitement, nous devons collecter davantage de données, renforcer le lien avec la Banque nationale des données maladies rares (BNDMR) et accompagner le développement d'Orphanet avec les ORPHAcodes. Le PNMR4 vise aussi à embarquer les bioproductions, la direction générale des entreprises et nos startups si dynamiques, pour construire un leader français et porter la parole à l'Europe.

#### La non-malfaisance : la formation et la réutilisation des données pour la recherche

La non-malfaisance passe par la formation, face au développement des nouveaux métiers.

Comment impliquer les patients dans la formation initiale des études de médecine ? Comment reconnaître ce temps de travail, le dédommager et le financer ? La DGOS et son bureau des usagers se sont beaucoup impliqués dans la notion de patients partenaires, mais aussi dans la formation initiale.

La non-malfaisance, c'est aussi savoir que faire des données collectées. Or, l'un des enjeux des maladies rares est la réutilisation des données de santé – au niveau national et au niveau européen. Il est important de remercier et d'accompagner les personnes qui ont accepté que leurs données soient utilisées pour la recherche. Nous devons avoir à cœur de réutiliser ces données dans les protocoles de recherche. C'est fondamental pour nos maladies rares.

#### L'équité : une notion multidimensionnelle

L'équité, c'est notamment l'équité territoriale. Grâce à la dernière labellisation des centres de références, 162 d'entre eux sont sur les territoires et les autres en Île-de-France. Nous avons également financé plus de 35 % de centres supplémentaires dans les outre-mers.

L'équité, c'est aussi la meilleure articulation du sanitaire, de la santé et du médicosocial – dont dépend tout le parcours de vie.

Il faut aussi rendre nos documents faciles à lire et à comprendre, pour les rendre accessibles et donner le choix aux patients.

Je vous remercie de m'avoir donné la possibilité de présenter ce que nous dessinerons dans le PNMR4 en matière d'éthique. Le bureau et la mission maladies rares restent ouverts. Cette mission interdirectionnelle de l'administration centrale et interministérielle s'appuie sur des bureaux métiers, pour faire remonter les problématiques des patients. C'est ce qui donne sens et cohérence à notre action.

Sans politique, on n'y arrivera pas !

## PARCOURS DE SOIN ET DE VIE DES MALADES : BESOINS SPÉCIFIQUES DES MALADIES RARES

### Intervenants

- **Éric HACHULLA**, Coordonnateur de la filière santé maladies rares FAI2R
- **Nicolas GIRAUD**, Président de l'Association Française des Hémophiles
- **Amélie BEAUX**, Co-Présidente de l'association Assomast
- **Céline GRECO**, Cheffe du service de médecine de la douleur et palliative, Hôpital Necker
- **Ana RATH**, Directrice de l'US14-Orphanet de l'Inserm
- **Sylvie ODENT**, Coordinatrice centre maladies rares, CHU de Rennes – Plateforme Rares Breizh
- **Christophe MARION**, Député du Loir-et-Cher
- **Sophie METTE**, Députée de la Gironde, membre du groupe d'études maladies rares à l'Assemblée nationale

Table ronde animée par **Cécile FOUJOLS**, Vice-Présidente de l'Alliance maladies rares.

### *Cécile Foujols*

Bonjour ! Je suis vice-présidente de l'Alliance maladies rares et présidente de l'association française du syndrome de Klippel-Feil, dont je suis atteinte.

Je suis ravie d'animer cette table ronde, qui traitera du parcours de soin et du parcours de vie des personnes touchées par une maladie rare, ainsi que de leurs besoins spécifiques. C'est un sujet crucial, qui mérite toute l'attention collective.

Le parcours de soin des personnes atteintes d'une maladie rare est caractérisé par des interrogations uniques liées au diagnostic, à l'accès aux soins spécialisés, à la coordination des soins et à l'accessibilité au traitement.

Le parcours de vie inclut le parcours de soin et l'ensemble des événements, des transitions et des expériences que traversent une personne atteinte de maladie rare tout au long de sa vie, avec sa famille, ses proches et ses aidants. Il englobe la vie et sa gestion au quotidien. Il est marqué d'incertitudes, de défis et, souvent, d'isolement. C'est aussi un parcours empreint de courage, de résilience et d'espoir de vivre une vie aussi pleine et épanouissante que possible, au quotidien – ce qui nécessite une approche holistique.

Les interventions qui vont suivre exploreront en détail les différents aspects de ces problématiques – de l'éducation thérapeutique du patient (ETP) à la scolarisation, la gestion de l'errance diagnostique et thérapeutique et l'utilisation appropriée des médicaments, en passant par l'intégration des technologies numériques et la coordination des soins au niveau territorial.

Pour une meilleure prise en charge, l'ETP offre aux personnes atteintes de maladie rare, à leurs familles et à leurs proches, les outils nécessaires pour comprendre et gérer leur maladie au quotidien.

Professeur Éric Hachulla, vous êtes coordinateur de la filière de santé FAI2R, maladies auto-immunes et inflammatoires rares. Quels avantages l'ETP apporte-t-elle aux personnes atteintes de maladies rares ? Quelles sont les améliorations nécessaires, au point de vue réglementaire et dans le cadre du PNMR4 ?

## **Éric Hachulla**

Imaginez que vous consultez votre médecin ORL car vous rencontrez un problème auditif ou une perte auditive. Ce médecin vous prescrit une IRM complémentaire et vous annonce qu'il pense que vous avez un syndrome de Cogan, en précisant que c'est la première fois de sa vie qu'il rencontre ce syndrome. Paniqué, à peine sorti de son cabinet, vous allez voir sur internet ce qu'il en est. Or, sur internet, on trouve le pire : risque de cécité, risque de perte de l'audition, risque de dissection aortique. Vous prenez donc rendez-vous chez votre médecin traitant, qui vous indique qu'il n'a jamais entendu parler de ce syndrome de Cogan. Vous appelez un ami médecin qui n'en a pas non plus entendu parler. Vous retournez alors voir votre médecin, qui se rend sur internet et, avec lui, vous découvrez Orphanet et l'information consacrée au syndrome de Cogan – information qui ne vous rassurera pas vraiment, car elle ne sera pas accompagnée d'un spécialiste qui connaît la maladie. Toutefois, toujours sur internet, votre médecin verra aussi qu'il existe un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS), rédigé par des centres de référence, et une filière qui s'occupe de cette maladie très rare – la filière FAI2R que j'ai la chance de coordonner depuis une dizaine d'années. Il verra aussi tous les spécialistes qui s'occupent de cette maladie, notamment les 33 d'entre eux qui coordonnent un centre de référence, dont deux en Île-de-France et 25 qui s'occupent des adultes. Vous vous rendez dans celui qui se trouve proche de votre domicile.

La première phase sera celle du rejet et du déni. Puis, tout doucement, le traitement vous équilibrera. Tout doucement, vous accepterez cette maladie et, tout doucement, vous vous direz que peut-être est venu le moment où vous voudrez en connaître plus et trouver des solutions pour avoir des capacités d'auto-soin et d'adaptation.

Capacités d'auto-soin et d'auto-adaptation : c'est cela, l'ETP.

Au départ, il faut un diagnostic éducatif. Pendant une heure, il s'agit d'échanger avec un spécialiste de santé – médecin ou non –, pour savoir ce que le patient sait de sa maladie et de ses traitements, mais aussi quel est l'avenir et le pronostic de cette maladie. Cet entretien permet d'établir les besoins du patient pour une meilleure connaissance de sa maladie et de ses traitements. Le médecin spécialiste du centre de référence proposera ensuite un programme d'ETP, et choisira avec le patient les ateliers qui lui seront les plus utiles : « gérer ma fatigue », « gérer mes traitements », « prévenir les infections », « préparer une grossesse », « ma sexualité », etc.

Au cours de ces ateliers, vous verrez peut-être d'autres patients atteints de la même maladie que vous. La BNDMR en recense 83 en France. Pour les former, il est possible de les réunir physiquement ou à distance, grâce à l'e-ETP. En 2019 et 2020, la DGOS a lancé de nombreux appels à projets pour aider les centres de référence à créer des programmes d'ETP destinés aux patients éloignés et isolés, pour les rassembler. Au cours de cette période, 170 programmes ont été financés par la DGOS, dont certains destinés à l'e-ETP, mais aussi aux aidants.

De fait, les aidants sont essentiels dans l'ETP. En novembre 2023, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) les a reconnus comme une cible importante des séances d'ETP.

Or les aidants et l'ETP ne figurent pas dans la loi HPST (hôpital, patients, santé, territoires) de 2009. Vous devez changer cela, et faire reconnaître l'aidant comme un membre actif et concerné par l'ETP ! Vous pouvez le faire. Pensez aux aidants ! Pensez à l'e-ETP, et faites du patient un partenaire de soins !

## **Cécile Foujols**

Merci, professeur, d'avoir mis la réalité en image et pointé l'importance de l'ETP.

Venons-en à l'épineuse question de l'école. Trop souvent, les enfants atteints de maladie rare sont confrontés à des difficultés dans le système éducatif, en raison du manque de sensibilisation et de compréhension. Nicolas Giraud, vous êtes président de l'Association française des hémophiles.

Comment faciliter l'inclusion de ces enfants dans les écoles et dans le périscolaire, pour éviter les difficultés actuelles – y compris celles liées à la crainte des responsabilités des structures, qui peut conduire à l'éviction des enfants ?

### *Nicolas Giraud*

Il est difficile de répondre à cette très épineuse question !

Le milieu scolaire ne se résume pas à l'école : il faut inclure le périscolaire, les temps de pause, la cantine, le temps après l'école, le temps d'accueil de la petite enfance, celui des vacances, etc. Cet ensemble fait partie de la vie et de l'éducation de tout enfant, notamment ceux atteints de maladie rare. En outre, au-delà des enfants, il faut inclure les familles.

Quand on est concerné par une maladie rare, on naît avec dans la plupart des cas, on vit avec et on meurt avec. Telle est la réalité. Or c'est en étant inclus dans le milieu scolaire que chacun se construit, grandit, se compare aux autres, joue avec eux, développe des connaissances, une expertise et des capacités physiques et mentales. Cela étant, les personnes atteintes d'une maladie rare n'entrent pas dans une boîte correspondant à la norme, et le système ne peut pas s'adapter à elles. La question des modalités de leur inclusion est essentielle pour permettre leur épanouissement et leur intégration, donc éviter qu'elles se sentent exclues.

Je citerai une situation particulière, liée à un changement récent d'équipe municipale dans une petite ville du sud-est de la France – étant entendu que c'est la mairie qui est en charge des temps de pause, de déjeuner et d'accueil avant et après l'école, mais aussi du temps de garderie et de centre aéré.

Dans cette ville, un enfant porteur d'une maladie hémorragique rare bénéficie d'une thérapeutique et vit très bien. En effet, contrairement à 95 % des maladies rares, nous avons la chance, dans nos maladies hémorragiques rares, de disposer de thérapeutiques innovantes et même très innovantes. Les trente dernières années ont permis des évolutions incroyables. C'est le jour et la nuit ! Bref, cet enfant prend ses traitements prophylactiques sans problème, mais les représentations que l'on se fait des maladies du sang conduisent à le mettre à l'écart pour qu'il ne fasse pas d'activité physique : pas de foot avec les copains si le ballon est dur, pas de vélo pour ne pas risquer la chute, pas de sortie scolaire – cette sortie se situant sur une île, que se passerait-il en cas d'accident ? Ces exclusions répétées, pour le bien-être de l'enfant, l'empêchent de se sentir inclus et de se développer. Il devient rebelle envers lui-même, sa famille et sa pathologie. Et ce n'est là qu'un exemple parmi des milliers d'autres. Sur les 3 millions de patients déjà évoqués, 15 000 sont atteints d'une maladie hémorragique rare, dont 20 à 30 % d'enfants – et autant de familles.

En outre, les familles aussi doivent s'adapter aux difficultés rencontrées, en passant à mi-temps ou en renonçant à la pause déjeuner pour éviter que l'enfant aille à la cantine. Ces effets « boule-de-neige » constituent un frein majeur à l'inclusion des enfants atteints de maladie rare.

Au total, les difficultés évoquées, le manque de médecins et d'infirmières scolaires, la méconnaissance des maladies rares, l'invisibilité du handicap et le manque d'intégration des enfants concernés impactent leur développement dans la durée.

L'une des solutions pour remédier à ces situations consiste à sensibiliser, à former, à informer et à communiquer. Certes, c'est très chronophage. Il faut aussi cibler de très nombreux acteurs et, dans le contexte actuel il est difficile de demander plus de moyens. En revanche, il est possible d'utiliser ce qui existe, notamment les services civiques et les associations des patients atteints de maladies rares. Tous ensemble, nous pourrions travailler sur un plan de communication et d'information qui se déploierait année après année pour impulser une intégration réelle des enfants atteints de maladies rares afin de leur permettre de se développer de façon normale, comme les autres, de réaliser leurs projets, d'être intégrés et de contribuer à la communauté.

## **Cécile Foujols**

Merci. L'école est un lieu essentiel pour les enfants, car l'exclusion ne leur permet pas de grandir et de s'épanouir.

Nous allons maintenant passer à l'errance diagnostique et thérapeutique. Cette errance représente souvent un défi majeur pour les patients qui naviguent à travers un labyrinthe médical, à la recherche de réponses et, parfois, de traitement. Amélie Beaux, vous êtes coprésidente d'Assomast. Pouvez-vous nous parler de l'errance diagnostique et de son impact sur votre vie ?

## **Amélie Beaux**

Je suis coprésidente d'Assomast, mais aussi patiente puisque j'ai une mastocytose. Je fais partie de ceux qui ont eu de la « chance », parce que mon errance diagnostique n'a duré que trois ans, ce qui n'est pas grand-chose par rapport à d'autres. J'ai eu cette chance parce que mon mari, cancérologue, n'a rien lâché et s'est battu à mes côtés pour que l'on puisse savoir ce que j'avais.

Entre-temps, la situation a été vraiment compliquée. Je pense notamment à l'importance de la notion de non-malfaisance. Par exemple, j'ai été hospitalisée pour une urgence vitale d'origine rénale. J'étais alors assez maigre, en raison de la maladie. On m'a dit : « Nous savons que vous avez pris des diurétiques. Le test sanguin nous le confirmera, mais si vous nous le dites maintenant, nous pourrions peut-être vous sauver. » Je savais que je n'en avais pas pris et que le test serait négatif, mais dans la mesure où l'on ne me croyait pas, j'ai pensé que j'allais mourir. Quand le test est revenu négatif, j'ai eu droit à de vagues excuses qui n'ont pas compensé l'angoisse que j'avais subie. Ensuite, j'ai eu la chance d'être prise en charge par une femme extraordinaire de compétences et d'humanité, dans un service de médecine interne. C'est elle qui a réussi à me diagnostiquer et à m'envoyer dans un centre de référence dans lequel je suis incroyablement bien prise en charge.

En résumé, j'ai eu un parcours chanceux, mais l'errance diagnostique a quand même été très dure, psychologiquement et physiquement. Cette peur de mourir et de ne pas pouvoir être aidée est un traumatisme durable.

Par ailleurs, quand on est malade et qu'on n'a pas de diagnostic, la société nous prend pour un fou ou pour un marginal. Nous nous en rendons compte au travers de petites remarques ou de « blagues ». À mon travail, par exemple, quelqu'un avait dit qu'on ne saurait ce que j'ai que le jour de mon autopsie, et tout le monde avait ri. Même si j'appréciais mes collègues et si j'avais envie de rire avec eux, je n'y étais pas parvenue. On me disait aussi que j'avais un travail stressant, ou que j'étais fatiguée car je me levais tôt le matin. J'avais donc toujours le sentiment de ne pas être crue. J'ai d'ailleurs en quelque sorte perdu une de mes sœurs, qui ne m'a pas crue. Elle avait même affirmé, à l'époque, que je « faisais mon intéressante ». Cela témoigne à quel point la vie est difficile quand on est dans l'errance diagnostique. En ce sens, le diagnostic est vraiment une libération, même si c'est celui d'une maladie que l'on ne voulait pas avoir – on ne choisit pas !

Il existe aussi une errance thérapeutique. Dans les maladies rares, outre les médicaments classiques ou les biothérapies expérimentales, on a souvent besoin de préparations magistrales. Ces préparations spécialisées sont effectuées en officine. Dans ma pathologie, par exemple, j'ai besoin de deux préparations magistrales : le cromogliclate de sodium avant de prendre un repas, pour éviter que je fasse un choc anaphylactique – l'enjeu est donc vital pour moi – et le cannabidiol à des dosages très élevés, prescrits par l'hôpital, pour limiter les antidouleurs épuisants sans risque d'intolérance grave ou d'accoutumance.

En l'occurrence, ces préparations magistrales me permettent de n'être qu'en invalidité partielle. Si je n'en bénéficiais pas, je serais en invalidité totale. Or, quand on est malade, on n'a pas envie d'être un poids pour la société. Je suis donc heureuse de pouvoir continuer à travailler, ne serait-ce qu'à temps

partiel. C'est aussi la raison pour laquelle nous ne comprenons pas pourquoi certaines caisses d'assurance maladie refusent la prise en charge des préparations magistrales. Nous ne comprenons pas non plus pourquoi nous devons batailler sans cesse contre les résistances de ces caisses, alors que nos efforts devraient être consacrés à la lutte contre la maladie. Enfin, nous ne comprenons pas pourquoi l'on ne nous garantit pas une prise en charge uniforme sur le territoire. Comme le disait Anne-Sophie Lapointe, l'équité c'est avant tout une application uniforme des mesures sur le territoire, pour une égalité de prise en charge.

### **Cécile Foujols**

Merci. Cela fait la transition vers une autre préoccupation majeure, celle du mésusage des médicaments chez les enfants. Les maladies rares nécessitent souvent des traitements spécifiques, dont une utilisation inadéquate peut avoir des conséquences irréversibles.

Professeure Céline Greco, vous êtes cheffe de service en médecine de la douleur à l'hôpital Necker. Vous avez une grande expérience en préparation pédiatrique. Pouvez-vous dresser l'état des lieux des conséquences de certaines pratiques liées aux prescriptions de formes adulte et sans équivalence pédiatrique – comme le fait d'écraser des comprimés pour donner le bon dosage aux enfants ?

### **Céline Greco**

Effectivement, je suis responsable du service de médecine de la douleur périnatale, pédiatrique et adulte de l'hôpital Necker. Nous prenons en charge de nombreux bébés, enfants en bas-âge, enfants et adolescents qui souffrent de maladies rares, dont beaucoup engendrent des douleurs difficilement traitables.

En l'absence de préparation magistrale, nous prescrivons aux enfants des médicaments pour les adultes. En 2024, en médecine de la douleur, seules trois molécules ont une AMM chez le petit enfant : le Doliprane, l'Ibuprofène et l'Orampoph – débrouillez-vous avec ça ! D'abord, nous prescrivons donc quasiment tout hors AMM. Ensuite, nous devons choisir le médicament qui sera le plus facilement adaptable à un petit poids. Il arrive donc que les parents doivent piler des comprimés sur la table de la cuisine. Vous avez tous déjà pris des comprimés sécables, et vous savez que ce n'est pas pratique. Imaginez donc ce qu'il en est quand ils ne sont pas sécables. Les parents ne savent pas exactement ce qu'ils donnent à leur enfant. Parfois, à Necker, des enfants arrivent en réanimation en raison de sous ou surdosage. En outre, quand on pile des comprimés sur une table, il peut rester de la poudre qui sera ingérée par d'autres enfants, voire par des animaux domestiques. Dans mon service, des animaux ont eux aussi fini en réanimation pour avoir léché des restes de comprimés !

Il est insupportable de demander à des parents de faire cela.

Par ailleurs, le risque de perte d'observance est réel. Quand les mères, les pères, les frères et sœurs, les grands-parents ou les tantes passent dix minutes à essayer de piler un comprimé, à l'insérer dans une seringue ou à le diluer dans l'eau, ils finissent par ne plus en pouvoir.

D'autres conséquences doivent être mentionnées, du côté des médecins : s'ils ne savent pas qu'ils peuvent prescrire en préparation magistrale ou s'ils craignent qu'elle ne soit pas remboursée, ils s'autocensurent et évitent de prescrire un traitement dont ils savent pourtant qu'il aurait pu être efficace. Le Neurontin, par exemple, est un antiépileptique utilisé dans la douleur neuropathique. Le premier dosage disponible sur le marché est de 100 milligrammes. Il ne convient donc pas à un bébé de six mois, ni même à un enfant de deux ans. Si je ne peux pas le prescrire en préparation magistrale ou si j'ignore que je peux le faire, je ne le prescrirai pas et je choisirai un autre médicament qui existe en gouttes, par exemple le Laroxy, même si je sais qu'il est plus neurodélétère sur le développement de l'enfant. Cette situation nous conduit à faire des choix par défaut, du fait que le médicament n'existe pas.

Nous avons la chance, à Necker, de pouvoir travailler avec la pharmacie de l'hôpital, qui est très soutenante, et avec le préparatoire Delpech, qui est très soutenant lui aussi. Avec eux, globalement, rien n'est impossible : quand nous avons besoin d'une préparation magistrale adaptable à un bébé ou à un enfant petit, nous l'avons. Nous sommes donc privilégiés.

Je suis également responsable du D.U « Expertise en médecine de la douleur et palliative », à l'université Paris-Cité. J'observe que de nombreux médecins n'ont pas été formés aux préparations magistrales et ignorent qu'il est possible d'en faire, ce qui les conduit à restreindre leurs possibilités thérapeutiques. Le besoin de formation à la faculté est réel. Pour ma part, j'ai découvert les préparations magistrales en pratique, sans y avoir été formée.

Nous devons aussi avoir la garantie, quand on prescrit une préparation magistrale, que le patient sera remboursé. Quand des patients m'informent du contraire, et qu'ils n'ont pas les moyens financiers pour suivre ces traitements prescrits, cela m'insupporte et je n'en dors pas la nuit ! Je ne peux pas supporter que des patients soient bien pris en charge dans certains territoires et pas dans d'autres.

Nous avons besoin d'une homogénéisation, d'une meilleure formation des médecins et de la garantie que quand la prescription d'une préparation magistrale émane d'un centre de maladies rares, elle soit prise en charge. Je ne m'amuse pas à prescrire des sirops de Neurontin ou d'autres préparations magistrales ! Je le fais parce que je n'ai pas le choix, et parce que je sais que cela soulagera mon patient.

### **Cécile Foujols**

En dehors de l'AMM, les préparations magistrales sont donc d'un grand secours pour les malades, adultes comme enfants ?

### **Céline Greco**

Exactement. En médecine de la douleur, trois molécules ont une AMM chez le petit. Pour les adultes, il n'y en a pas beaucoup plus. La liste des médicaments disponibles comporte de nombreux opioïdes. Sans les préparations magistrales, nous prescrivions d'abord du Tramadol puis, très rapidement, de la morphine – avec les conséquences que l'on sait. Et dans les douleurs neuropathiques, c'est simple, il n'y a aucune molécule à visée anti neuropathique avec AMM chez l'enfant ! Le Laroxyl n'a pas l'AMM pour les douleurs neuropathiques chez l'enfant. Et les antiépileptiques n'ont pas d'AMM chez l'enfant pour les douleurs neuropathiques. Cela veut que l'on n'a rien pour les enfants qui ont des douleurs neuropathiques. Or, dans les maladies rares, ces douleurs sont pourtant très fréquentes

En somme, on se retrouve avec trois molécules ayant une AMM et ces molécules sont dangereuses. La crise des opioïdes aux États-Unis en témoigne, et elle arrive en France. Prescrire du Laroxyl à un petit, c'est prendre des risques pour son neurodéveloppement. Cela peut aussi conduire à des troubles cognitifs.

Un exemple : une jeune fille en classe de seconde m'a été adressée pour une maladie de Fabry. Alors qu'elle était sous Tégrétol, elle avait de réelles difficultés de concentration, se trouvait en échec scolaire et ne faisait plus de sport, c'était un zombie. Grâce à une préparation magistrale de Cannabidiol synthétique (sans THC), cette jeune a repris une vie normale. Le père de cette jeune fille m'a dit, en pleurs, « vous m'avez rendu ma fille ! ».

On a des préparations magistrales pour transformer un médicament en sirop parce que l'enfant a des troubles de la déglutition ou que le comprimé n'est pas adapté au poids de l'enfant. Mais nous avons un second type de préparation magistrale : les préparations magistrales de repositionnement de molécules. Je vous donne l'exemple d'enfants atteints d'Érythermalgie. Dans cette maladie, les enfants ont des poussées extrêmement douloureuses sur les extrémités : bout du nez, oreilles, mains et pieds. Elles deviennent tout d'un coup très rouges, très chaudes, et extrêmement douloureuses. Pour vous

donner une idée, cela équivaut à mettre vos mains sur un fer à repasser sans pouvoir les enlever. Avant ces enfants étaient traités par morphine, méthadone, du Rivotril, du Laroxyl, du Neurontin : bref, un cocktail qui tuerait n'importe qui dans cette salle. On a pu repositionner le Laroxyl et la mepyramine en préparation magistrale, en topique. La crème étant appliquée sur des endroits précis du corps, les mains et les pieds, ceci évite le passage systémique et ne présente pas de risque pour le développement de l'enfant. Aujourd'hui la cohorte d'enfants atteints de cette maladie et suivis à Necker reçoivent du Cannabidiol et du Laroxyl ou de la mepyramine en topique. On a pu arrêter ainsi tous les opioïdes, les antiépileptiques et les antidépresseurs. Comme on le voit dans cet exemple, il y a aussi une recherche à faire d'innovation thérapeutique sur les préparations magistrales en repositionnement de molécules. C'est essentiel.

Concernant la prise en charge, nous avons des préparations magistrales qui peuvent être remboursées sur certains territoires et pas dans d'autres. Ce n'est pas admissible. Il faut que ces préparations magistrales prescrites dans le cadre de maladies rares soient remboursées partout en France.

### **Cécile Foujols**

Il faut vraiment une équité territoriale. Merci !

Venons-en au parcours de soin numérique, qui représente une opportunité pour améliorer la prise en charge des malades. La technologie, comme les applications de suivi de symptômes, peut fournir un soutien précieux aux patients et faciliter la communication avec des professionnels de santé. Ana Rath, vous êtes directrice de l'US14-Orphanet de l'Inserm. Amélie Beaux nous a parlé des conséquences de l'errance diagnostique. Pouvez-vous nous dire en quoi l'application RDK (*Rare Disease Knowledge*), codéveloppée par Orphanet, est un espoir pour les malades ? Comment la diffuser ? Ne devrions-nous pas parler de moyens financiers pérennes pour soutenir ces initiatives et aider les médecins et les malades ?

### **Ana Rath**

L'errance diagnostique, qui a été parfaitement illustrée par le témoignage d'Amélie Beaux, concerne au moins 1,5 million de personnes atteintes de maladie rare en France. De fait, sur 3 millions de patients, moins de 1,5 million sont enregistrés dans les centres de référence et de compétences. Ce n'est donc pas un « petit problème ». Pourtant, même après trois PNMR, nous peinons toujours à le résoudre.

Nous sommes partis de ce constat, de celui que les médecins qui ne sont pas spécialistes des maladies rares ne peuvent pas connaître les plus de 6300 maladies rares, mais aussi de celui selon lequel les médecins de ville ou des hôpitaux de proximité connaissent mal les dispositifs d'expertise maladies rares en France. Pour apporter notre pierre à l'édifice, nous avons codéveloppé, avec une startup, une application bénéficiant de toute la richesse de la base Orphanet et mise à disposition de tous les médecins, sans nécessité de connaître Orphanet, le PNMR ou les maladies rares. Cette application vise à permettre l'orientation d'un patient à partir d'un symptôme, d'une présentation clinique ou d'un tableau clinique, et pouvoir orienter rapidement le malade vers le centre maladies rares le plus proche. C'est ensuite à ce centre de réaliser le travail et d'orienter vers le patient vers le centre maladies rares le plus à même de prendre en charge le diagnostic de ce patient.

Cette application reprend aussi les PNDS, qui aident les médecins de proximité à prendre en charge un patient atteint d'une maladie rare.

Nous essayons aujourd'hui de diffuser cet outil le plus largement, mais le problème du financement se pose. Bien qu'Orphanet ait déjà 7 ans d'existence, il n'a toujours pas de financements publics pérennes.

### *Cécile Foujols*

Vous avez co-animé l'un des quinze groupes de travail du PNMR4. Comment, grâce au développement de Mon Espace Santé, améliorer le parcours de soin et le parcours de vie de 3 millions de malades ?

### *Ana Rath*

Mon Espace Santé est un outil de coordination et de continuité des soins. Il permet à tout un chacun de prendre en main sa santé et sa maladie – rare ou pas.

Nous devons utiliser ce dispositif dans les maladies rares, en suivant trois pistes. D'abord, entrer le code Orpha qui signe précisément le diagnostic d'une maladie rare, afin que le malade ou ses aidants n'aient pas à réexpliquer systématiquement la maladie, la situation. Ensuite, permettre au dossier patient informatisé sous la forme d'un dossier médical partagé d'être mis dans Mon Espace Santé par les centres de compétences et de référence. Enfin, intégrer à Mon Espace Santé les services de confiance comme Orphanet. Ce faisant, il s'agit de donner aux médecins la possibilité de comprendre la maladie, mais aussi la situation particulière de chaque patient, et de renforcer leurs connaissances.

Au total, Mon Espace Santé est un outil au service de la continuité des soins et de la connaissance.

### *Cécile Foujols*

Merci !

Nous allons maintenant parler des plateformes territoriales dédiées aux malades, qui jouent un rôle essentiel dans le soutien entre la ville et l'hôpital. Elles permettent une coordination efficace des soins et offrent un soutien adapté aux besoins locaux. Professeure Sylvie Odent, vous êtes médecin généticien, coordinatrice du centre de référence maladies rares Anomalies du développement au CHU de Rennes, et coordinatrice médicale de la plateforme Rares Breizh. Que doit apporter le PNMR4 en région pour améliorer l'équité territoriale et le lien ville-hôpital ?

### *Sylvie Odent*

Le temps est loin où Philippe Berta était seul, avec son assistante parlementaire, lorsque j'étais allée leur présenter le troisième plan national maladies rares et où il n'avait pas réussi à mobiliser d'autres députés. Je suis impressionnée !

Je pourrais résumer mon intervention en une phrase : faciliter la vie des personnes malades et de tous les acteurs des maladies rares, y compris en lien avec le médicosocial.

Le terme « territoires » est très important.

L'une des réponses pour améliorer l'équité territoriale consiste à pérenniser et à renforcer les plateformes d'expertise maladies rares en région. Celles-ci sont devenues des actrices incontournables pour faire le lien entre les centres de référence et de compétence. Il faudra certainement que cela continue hors plan, par exemple en l'inscrivant systématiquement dans les plans régionaux de santé des ARS.

Il est nécessaire aussi de stabiliser les équipes existantes, qui sont parfois précaires. En Bretagne, par exemple, il y a un demi-poste d'assistant social et un demi-poste d'infirmière à Rennes et à Brest, où se trouve aussi une coordinatrice administrative. Les médecins donnent de leur temps avec beaucoup de cœur, bénévolement. Il faut stabiliser ces équipes, d'autant qu'elles sont très motivées et souvent débordées.

Une autre réponse consiste à homogénéiser et à harmoniser les pratiques, qui divergent parfois d'une plateforme à l'autre.

Permettez-moi de citer l'exemple d'une famille de quatre enfants que nous accompagnons. Trois des enfants sont atteints d'une maladie rare d'origine génétique héritée de la maman, qui entraîne des troubles du neurodéveloppement et des troubles du comportement majeurs. Cette famille vit dans un hôtel après contact du 115. En l'occurrence, nous avons été interpellés par le médecin pédiatre qui a vu les enfants. Comment faire le lien pour que toute la famille soit prise en charge sur le plan à la fois sanitaire et médicosocial ? Comment mettre les acteurs autour de la table – alors même que nous avons appris qu'il y avait probablement des violences intrafamiliales ? Notre plateforme permet de réunir tous les acteurs du territoire à impliquer pour avancer, en lien avec les relais Handicaps rares.

Enfin, il faudrait avancer vers un guichet unique en région, avec une spécificité maladies rares, pour accompagner les patients et les professionnels et aussi organiser des événements. La semaine prochaine, par exemple, nous organiserons une journée patients-chercheurs dont le succès dépasse nos espérances avec une centaine d'inscrits. Il est important aussi de travailler des sujets comme celui de l'annonce d'une maladie rare.

### *Cécile Foujols*

Merci.

Nous accueillons maintenant Christophe Marion, député dans la troisième circonscription du Loir-et-Cher, et Sophie Mette, députée dans la neuvième circonscription de la Gironde. Comment percevez-vous les obstacles qui existent actuellement ? Qu'est-ce qui pourrait faire évoluer les choses ?

### *Christophe Marion*

Contrairement aux intervenants précédents, je ne peux me présenter comme un expert des maladies rares. En revanche, je peux me présenter comme un député élu dans une circonscription très rurale où la désertification médicale est grandissante et le parcours de soin des malades de plus en plus difficile. Je suis aussi un député de la commission des affaires culturelles et de l'éducation sensible aux enjeux de formation, de sensibilisation et d'éducation. C'est donc par ces deux prismes particuliers que je vais modestement participer à cette réflexion sur les améliorations à apporter au parcours de soin et de vie des patients atteints de maladies rares.

Comme cela a été très bien décrit avant moi (par Madame Beaux notamment), le parcours de soin d'un patient atteint par une maladie rare est un vrai parcours du combattant parce qu'il est empêché par l'errance diagnostique.

Celle-ci pourrait se réduire de deux manières : par une meilleure formation des personnels soignants et par un meilleur maillage territorial des centres de référence et de compétence.

En effet, il faudrait que la formation de nos personnels de santé leur permette de développer des réflexes afin qu'ils fassent plus rapidement le lien entre symptômes inhabituels et maladies rares. Nos étudiants en santé devraient être formés, non au diagnostic des maladies rares ce qui serait complexe, mais a minima, au parcours de soins des patients atteints de maladies rares afin que chaque étudiant ait connaissance, à la sortie de ses études de santé, des centres de référence et de compétence présents dans sa région.

Il faut d'ailleurs développer encore davantage ces centres de référence et de compétence car plus ils seront éloignés des patients et de leurs médecins moins ceux-ci y auront recours et plus tard le diagnostic sera posé. Tous les territoires devraient en bénéficier pour garantir une égalité de traitement entre tous les patients de France et sensibiliser le plus de personnels soignants possibles aux maladies rares.

Les centres de référence et de compétence ont déjà été bien développés par les PNMR (Plan National Maladies Rares) 2 et 3 mais le 4ème devra aller encore plus loin. C'est aussi ce que préconise le Haut Conseil de la Santé Publique et le Hcéres dans leur rapport d'évaluation du PNMR 3 : « territorialiser l'offre pour organiser la réponse en fonction des besoins et non en fonction de la disponibilité et de la

répartition des compétences et des capacités techniques ». Leur rapport révèle en effet que les centres de référence et de compétence ont été labellisés là où l'expertise était déjà existante donc principalement en Ile-de-France. Si la téléexpertise peut rapprocher les patients des centres de références, il faut aussi que ces centres se rapprochent des patients.

J'observe déjà sur mon territoire que le PNMR 4 ira dans ce sens et je m'en réjouis. En effet, le 29 décembre dernier, 3 centres de compétence maladies rares ont été labellisés au sein de l'hôpital non universitaire de Blois. Avant cela, le Loir-et-Cher n'en avait aucun, les plus proches étaient situés au CHU de Tours. La distance étant un frein au diagnostic comme au soin, cette nouvelle stratégie de labellisation me semble utile à poursuivre.

Pour faciliter le parcours de soin et le diagnostic, il m'apparaît aussi indispensable de lutter contre la désertification médicale actuelle et à venir. En effet, la crise démographique qui s'est amorcée risque d'aggraver la situation préoccupante que l'on connaît déjà. Or, il ne nous faut pas un personnel soignant de moins dans nos territoires ! Les patients atteints de maladie rare ont besoin de leur médecin mais aussi des personnels paramédicaux et sociaux qui les accompagnent ou encore des personnels de laboratoires. Or, beaucoup de ces professions manquent malheureusement de personnels. Il nous faut donc réussir à renforcer l'attractivité de l'ensemble de ces métiers et des territoires ruraux. Les députés y travaillent : je suis par exemple membre du groupe de travail transpartisan lancé par M. GAROT pour lutter contre la désertification médicale, groupe qui formule des propositions pour attirer de nouveaux étudiants en santé. Le Gouvernement devra aussi intégrer cet objectif d'attractivité des professions de santé au PNMR 4 pour, par exemple, disposer de bio-informaticiens, de généticiens, d'aidants supplémentaires.

Pour faciliter le parcours de soin et de vie des malades, je pense qu'il faudrait aussi améliorer la culture médicale des Français. Car il est vrai que les maladies rares sont mal connues et mal comprises par nos concitoyens et donc par les personnels de nos écoles, de nos structures associatives voire par nos médecins eux-mêmes. Pour lutter contre cette méconnaissance qui peut générer l'exclusion des personnes atteintes de maladies rares, il faut davantage sensibiliser et informer sur ces maladies. La journée internationale des maladies rares, qui avait lieu il y a un peu plus d'un mois, ainsi que le Téléthon sont des occasions importantes de nos agendas pour le faire. Mais ils sont ponctuels. Les personnels soignants, enseignants, aidants ou sociaux devraient pouvoir bénéficier d'une sensibilisation plus régulière voire d'une formation. Cela pourrait ainsi éviter l'errance diagnostique, l'exclusion sociale des malades et la charge administrative pesant sur leurs aidants familiaux. »

### **Sophie Mette**

Je ne suis pas non plus spécialiste du sujet, mais la façon dont vous en avez parlé est très éclairante et je vous en remercie. Je ferai la synthèse de tout ce que j'ai entendu.

Nous ne pouvons tous qu'être d'accord quant au besoin d'équité et d'égalité sur le territoire français. Toute personne malade doit pouvoir profiter des mêmes soins.

Vous nous avez donné une feuille de route, en quelque sorte. Vous avez pointé du doigt le besoin d'information et de formation des médecins de proximité. Vous avez parlé des aidants, qu'il faut mieux soutenir et former. Vous avez parlé de l'errance du diagnostic, en qualifiant ce dernier de libération. C'est un sujet primordial. Le délai est trop long, pour prendre connaissance d'une maladie. Il est aujourd'hui de trois ans en moyenne, et il faudrait le raccourcir à un an.

Vous avez également évoqué le problème de l'inclusion scolaire. Christophe Marion et moi-même faisons partie de la commission des affaires culturelles et de l'éducation. Tout enfant, qu'il soit en situation de handicap ou qu'il ait une maladie rare, doit être inclus de la même façon que les autres à l'école. Ce doit être un vrai sujet pour nous aussi.

Nous devons également pouvoir faire avancer le sujet de la préparation magistrale. Il existe une mécompréhension ou une mauvaise interprétation de ce que peut être une préparation magistrale,

par les médecins de proximité – ce qui pose à nouveau la question de l’information et de la formation des médecins sur ce sujet. Vous avez aussi parlé du problème de remboursement, qui relève également de l’équité territoriale. Quand on est malade, on l’est quel que soit l’endroit où l’on vit. Une démarche législative ou réglementaire mérite d’être engagée.

Enfin, vous avez abordé le sujet des plateformes, qu’il faut absolument pérenniser. Nous sommes entièrement d’accord sur ce point.

En somme, vous nous avez donné énormément de pistes. Nous allons retrousser nos manches et vous aider à avancer !

Je vous remercie.

*Cécile Foujols*

Merci.

## ALLOCUTION

### Intervenante

- **Agnès Linglart**, personne qualifiée PNMR4, cheffe du service d'Endocrinologie et diabète de l'enfant chez AP-HP, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Mesdames et messieurs les députés, chers tous, je suis ravie d'être là aujourd'hui !

J'ai l'honneur, le plaisir et le privilège de participer à la construction du 4<sup>e</sup> plan national maladies rares (PNMR4) aux côtés du professeur Guillaume Canaud qui prendra la parole tout à l'heure. Je suis également présidente de la société française de pédiatrie. Nous avons vu les enjeux que soulève la santé des enfants – des enjeux pédiatriques, mais pas seulement. Alors que la plupart des symptômes commencent dans l'enfance et que, dans nos registres maladies rares, la majorité des patients sont des enfants, on peut se demander où sont les adultes. Cela nous ramène à la question de l'errance diagnostique chez les adultes, enjeu d'importance lui aussi.

Je remercie tous les acteurs – 15 groupes de travail et plus de 300 personnes – qui ont participé à la construction du PNMR4. Un vrai travail collectif et collaboratif a été effectué pour élaborer un plan qui se veut ambitieux, parce que nous sommes en France et nous souhaitons rester les leaders dans le domaine des maladies rares, avec l'organisation territoriale en centres de référence, filières de santé et plateformes d'expertise maladies rares qui a été présentée et qui a significativement amélioré la qualité des soins pour les patients atteints de maladies rares.

C'est aussi un plan innovant, car la recherche nous permet de découvrir de nouvelles thérapies, des biothérapies, des moyens diagnostics et de la thérapie génique. Nous espérons qu'il le sera aussi dans son organisation, ou sur le plan législatif et réglementaire. Nous devons innover parce qu'un essai clinique pour une maladie rare ne peut pas utiliser les mêmes méthodes que pour évaluer un médicament pour l'hypertension artérielle. Pour les maladies ultra rares, avec cinq ou dix patients, il est indispensable d'avoir des idées nouvelles pour démontrer qu'un médicament est efficace.

Le PNMR4 est intégré, également. Chaque patient a un parcours de soin à l'hôpital, mais aussi un parcours de santé entre ville et hôpital, et un parcours de vie. Différents outils peuvent être utilisés et créés pour améliorer ces parcours.

Enfin, le PNMR4 se veut aussi inclusif. En cela, je veux souligner la participation des professionnels de santé, des associations de patients, des institutions et des acteurs du monde de la santé dans sa construction.

Je n'ai malheureusement pas le temps de partager avec vous mon enthousiasme pour tous les points que nous avons développés dans ce plan ! Je souhaite, toutefois, dire quelques mots d'introduction à la prochaine table ronde, consacrée aux enjeux du dépistage néonatal.

Le dépistage des maladies à la naissance est ancré dans la politique de santé en France depuis les années 1970 – donc au siècle dernier. Il se développe, mais pas assez rapidement. Avec 700 000 naissances par an, l'accélération du diagnostic en période néonatale est un vrai enjeu. Nous devons prendre ce sujet à bras le corps, en nous appuyant sur une évolution législative pour faire avancer les choses.

Nous devons aussi innover dans ce domaine en nous appuyant sur les découvertes de recherche, et en faisant évoluer les critères qui permettent d'aboutir au dépistage d'une maladie.

Enfin, nous devons rendre visible le dépistage néonatal pour la société, et le rendre acceptable. Quand on explique à une famille, à la maternité, les raisons pour lesquelles l'ont fait du dépistage néonatal,

cela se passe très bien ! Nous n'affrontons quasiment pas de refus. De fait, le refus est davantage le fait des décideurs que de la population.

*Philippe Berta*

Je salue la présence parmi nous de notre collègue la ministre Agnès Firmin-Le Bodo et notre collègue Olivier Falorni, à qui la fin de vie devra beaucoup d'ici quelques semaines, j'en suis persuadé.

## DÉPISTAGE NÉONATAL : L'URGENCE FRANÇAISE

### Intervenants

- **Michel POLAK**, Coordonnateur du Centre Régional de Dépistage Néonatal IDF, chef de service d'endocrinologie, gynécologie et diabétologie pédiatriques, Hôpital Universitaire Necker Enfants Malades, – AP-HP Paris
- **David FIANT**, Président de l'Association Vaincre la mucoviscidose
- **Christian COTTET**, Conseiller présidence AFM-Téléthon
- **Clémentine BRY**, Présidente de l'Association des Familles Galactosémiques de France
- **Lionel COLLET**, Président de la Haute Autorité de Santé
- **Philippe BERTA**, Président du groupe d'étude maladies rares
- **Philippe LATOMBE**, Député de la Vendée

Table ronde animée par **Gilles BRABANT**, Association X fragile et Administrateur de l'Alliance maladies rares.

### *Gilles Brabant*

Je suis père de deux enfants qui portent l'X fragile.

Les maladies rares sont la pire des injustices ! Plus de 3 millions de personnes sont directement concernées en France, mais il faut aussi compter les aidant et toutes les personnes qui gravitent autour des malades, pour chercher, pour soigner, pour rééduquer – soit au moins 15 millions de gens.

Par ailleurs, l'équité est un rêve pour les malades. Sa recherche est une nécessité, voire une obligation pour les autres.

Notre table ronde réunit un expert, trois témoins, le président de la Haute Autorité de santé (HAS) et deux députés que nous remercions de nous recevoir dans ce lieu magique.

Professeur Polak, vous êtes pédiatre, spécialisé en endocrinologie. Vous êtes responsable du Centre régional de dépistage néonatal d'Ile-de-France. À ce titre, vous recevez pratiquement le tiers de tous les buvards du territoire français, les fameux tests de Guthrie – pas loin de 180 000. Vous avez animé le groupe de travail dédié au dépistage ante et néonatal dans le cadre de la préparation du 4<sup>e</sup> plan national maladies rares (PNMR4).

La France est un pays remarquable en termes d'organisation, pour les maladies rares et en particulier pour le dépistage néonatal. Mais il est vrai que nous accusons un retard par rapport à nos voisins européens. Quels sont les critères utilisés pour permettre l'inclusion d'un dépistage néonatal ? Quel est le chemin pour y arriver, en considérant les maladies traitables et celles dites actionnables ?

Enfin, selon vos termes, la génétique est une « révolution copernicienne ». Quels en sont les tenants et les aboutissants ?

### *Michel Polak*

Vous me posez un « challenge » terrible en me demandant de parler du dépistage néonatal en cinq minutes !

D'abord, j'ai apporté quelques buvards de monsieur Guthrie, que je me ferai un plaisir de donner à nos députés pour qu'ils pensent nuit et jour au dépistage néonatal.

Ensuite, alors que nous nous trouvons dans la salle Colbert, qui était ministre des Finances, je rappellerai quelques chiffres qu'il convient d'avoir en tête : la France compte environ 700 000 naissances et 1 100 nouveaux nés sauvés chaque année, dont 500 en Île-de-France, par l'action du dépistage néonatal.

Une révolution copernicienne du dépistage est nécessaire, car même si nous sommes formidables, nous avons du retard par rapport à d'autres pays, notamment dans l'union européenne. Nous devons changer de paramètres et le paradigme d'évaluation. Je ne serai pas technique, car je m'adresse surtout aux députés plus qu'à l'audience qui connaît les maladies rares et les pratiques du dépistage néonatal au quotidien.

En France, le paradigme d'évaluation est assez contraint. L'idée est de dépister les nouveau-nés pour lesquels on a un signal biologique (et, bientôt incluant la génétique) de bonne qualité, en fonction duquel nous savons qu'ils seront malades, et de faire venir les enfants à l'hôpital et les soigner en anticipation du développement de la maladie. Nous devons ouvrir des critères nouveaux, et ne pas nous contenter des maladies traitables. Nous devons ouvrir ces critères aux « maladies actionnables », c'est-à-dire avec un traitement (thérapie génique, traitement médicamenteux et autres actions thérapeutiques) qui sera appliqué au nouveau-né pour qu'il se porte mieux et ne développe pas ou développe plus lentement les signes de la maladie. La mucoviscidose est un formidable exemple de réussite en la matière.

Il faut aussi arrêter de refaire ce que les autres ont déjà fait, car c'est une perte de temps. Il est indispensable d'accepter, au travers des recommandations diffusées par nos autorités, que les travaux faits à l'étranger ont une valeur et permettent d'accélérer la mise en route des dépistages nouveaux, car la lenteur est inacceptable. Pour une maladie métabolique rare par exemple, la HAS a émis une recommandation en 2011 et celle-ci n'a été appliquée qu'en décembre 2020. Cela me paraît totalement ubuesque ! Nous ne devons surtout pas reproduire cette situation.

Nous avons également besoin d'un guichet unique. Il faut arrêter d'avoir un parcours compliqué. Heureusement, il y a maintenant un guichet pour demander l'extension du dépistage : soit on accélère le parcours, soit on en change. Je n'ai pas de réserve à changer le parcours. Le président de la HAS est présent avec nous : il faudra que la HAS accélère et, si elle veut le faire, il faut lui donner les moyens de le faire. Ce n'est pas une mise en cause, mais je préfère parler clair !

Enfin, vous m'avez demandé d'évoquer la génétique. Des choses sont faisables tout de suite, car la technologie existe et peut être implémentée dès 2024 ou 2025, et pour des maladies au sujet desquelles la HAS s'est déjà prononcée : le dépistage du déficit immunitaire combiné sévère, l'extension et la généralisation du dépistage de la drépanocytose ou le dépistage de l'amyotrophie spinale. Nous pourrions le faire dès que nous aurons le feu vert et un peu de moyens.

D'autres choses sont faisables à plus long terme, comme utiliser les technologies de la génomique moderne pour dépister de nouvelles maladies. C'est à ce sujet que je parle de révolution copernicienne : une fois que nous aurons enfoncé la première porte, qui sera celle du déficit immunitaire et de l'amyotrophie spinale, cela ouvrira très largement celle du dépistage des « maladies actionnables », pour traiter l'enfant dès le plus jeune âge (le nouveau-né) afin de changer radicalement son destin. La loi de bioéthique a ouvert une piste. Il est temps que nous l'emprunions.

Voilà, j'ai essayé de résumer en cinq minutes la pensée d'un groupe de travail du PNMR4 très actif.

**Gilles Brabant**

On nous a demandé de faire une séquence haut débit, mais nous faisons en fait du très haut débit !

David Fiant, vous êtes président de l'association Vaincre la mucoviscidose. La mucoviscidose résonne dans la tête de chacun. Nous en avons entendu parler dans les médias, nous avons vu des enfants malades tousser et cracher et cela nous a tous touchés.

Vous avez une histoire personnelle et une histoire associative partagée. L'introduction du dépistage de la mucoviscidose remonte à 2002. Or le premier test de Guthrie, que nous montrait le professeur Polak, date de 1972. Il y a donc eu une longue période de valse-hésitation avant d'introduire ce dépistage. Quoi qu'il en soit, la mucoviscidose symbolise tout ce qu'espèrent les malades rares et les associations de maladies rares, parce que le parcours est magnifique : au lieu d'une greffe pulmonaire, il existe désormais un traitement.

### *David Fiant*

Je vous remercie d'accueillir l'association Vaincre la mucoviscidose à travers l'Alliance maladies rares. Je remercie aussi Monsieur Berta pour cette organisation en tout point remarquable.

Je broserai un portrait un peu plus sombre que celui qui vient d'être fait. Le traitement ne guérit pas, et 2 000 patients ne peuvent pas en bénéficier pour des problématiques génétiques notamment. De fait, toutes les mutations génétiques ne peuvent malheureusement pas être traitées.

La mucoviscidose a été la cinquième maladie à intégrer le programme de dépistage néonatal – en 2002, 30 ans après la première maladie. Toutefois, des initiatives locales avaient été faites avant dans les années 80, notamment en Bretagne et dans ma Normandie si chère. En l'occurrence, j'ai bénéficié de ce dépistage néonatal.

Je suis né en 1982 à Cherbourg. Mon père a coutume de dire que le professeur qui m'a étudié, à l'époque, me connaissait avant lui. Et pour cause, dans cette terrible maladie, avoir un dépistage néonatal est la meilleure arme possible pour bénéficier de l'offre de soins et de la qualité de soins les plus remarquables possibles.

Puis l'année 2002 est arrivée et a montré de vrais signes d'espoir. L'intégration de la mucoviscidose dans le diagnostic néonatal s'est faite alors qu'il n'y avait pas traitement de la maladie aussi efficace qu'aujourd'hui. Seuls les symptômes étaient traités, à base de cures d'antibiotiques très lourdes par intraveineuse, de séances de kinésithérapie quotidiennes et par la greffe pulmonaire quand vos poumons avaient fini par être détruits. Sans oublier que de nombreux patients ne survivaient pas après plusieurs années de greffe. Dire qu'il y avait un traitement était donc très exagéré, à l'époque.

Dans l'esprit de mes prédécesseurs, des soignants à qui je donne un grand coup de chapeau et des autorités de l'époque, il ne pouvait pas y avoir de dépistage néonatal sans que les enfants dépistés bénéficient d'une structure d'accueil. C'est ainsi qu'ont été créés les centres de ressources et de compétences et une filière de soins. La mucoviscidose a été la pionnière du domaine, et a permis de creuser un sillon pour nombre d'autres maladies rares. Aujourd'hui, il faut pérenniser ces structures.

Je dois sans doute ma vie au dépistage néonatal. En ce temps, sur 12 enfants qui avaient la muco à Cherbourg, 8 sont morts et 4 sont encore là, dont 2 greffés et 2 non greffés – je fais partie de ces deux derniers. Le nombre de patients atteints de mucoviscidose est passé de 3 800 dont 1 300 adultes en 2002 à 7 800 aujourd'hui, dont 5 300 adultes. Il y a donc une vie possible, mais l'âge médian au décès est toujours de 40 ans.

Faites du dépistage néonatal la pierre angulaire ! Nous avons un retard considérable à rattraper. D'autres pays dépistent déjà 50 pathologies et ceux qui voient plus loin en imaginent 150.

Nous avons tenu bon, jusqu'à obtenir un traitement qui ne guérit pas, mais qui soigne en partie et qui ralentit les effets de la maladie. Je remercie la HAS qui l'a validé, ainsi que l'ANSM, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, qui a autorisé un cadre de prescription compassionnel pour des porteurs de mutations rares. Ce sont des centaines de vies sauvées ! Près de

5 000 patients sur 7 800 en bénéficient. C'est une belle histoire qui s'écrit, et elle n'est pas finie. La lutte continue, et j'espère que d'autres pathologies connaîtront un dépistage néonatal.

### **Gilles Brabant**

Merci pour ce magnifique témoignage et pour cet espoir que vous nourrissez pour bien d'autres maladies !

Christian Cottet, vous êtes l'ancien directeur de l'AFM-Téléthon. Votre cheval de bataille est l'amyotrophie spinale infantile, mais vous avez bien d'autres chevaux dans votre écurie. Parlez-nous de l'amyotrophie spinale, qui rejoindra probablement l'histoire de la mucoviscidose même s'il faudra encore un peu de temps.

### **Christian Cottet**

Michel Polak a déjà évoqué l'Amyotrophie Spinale Infantile. On dit aussi SMA, pour *spinal muscular atrophy*. Cette maladie génétique neuromusculaire touche chaque année 110 naissances en France. Elle entraîne une perte de force musculaire, avec le développement d'une paralysie progressive, fonctionnelle mais aussi des muscles respiratoires. C'est la première cause de mortalité génétique chez l'enfant.

On en distingue quatre types cliniques, en fonction de la sévérité de la maladie et de l'âge de début des symptômes. La forme la plus sévère, la SMA de type 1, est de loin la plus fréquente. Elle touche une soixantaine de naissances chaque année en France, et c'est une maladie qui tue.

Avant l'apparition des traitements, 95 % des bébés atteints de cette forme sévère de la maladie ne survivaient pas au-delà de 24 mois. Ils décédaient après de nombreuses souffrances et, la plupart du temps, de détresse respiratoire.

À partir de 2016, trois traitements médicamenteux ont vu le jour dans la SMA. Ils agissent tous trois sur le mécanisme génétique de la maladie, soit par substitution de gène (thérapie génique), soit par amplification d'un gène modificateur (thérapie du gène). Ces trois traitements innovants représentent une avancée thérapeutique considérable, qui change totalement le projet de vie pour les parents des enfants traités, qui peuvent maintenant se projeter dans un avenir familial et pour leur enfant.

Maladie incurable et mortelle hier, le médecin qui annonce le diagnostic peut désormais dire aux parents : « il s'agit d'une maladie grave, certes, mais il existe des traitements et nous allons discuter de la meilleure option thérapeutique pour votre enfant ». Imaginez le changement de paradigme ! Quand ma fille a été diagnostiquée, il y a 37 ans, on nous a dit que la maladie était incurable et mortelle, et que son histoire naturelle ferait le reste. Le changement est considérable.

Les études cliniques de ces trois médicaments ont démontré qu'ils sont d'autant plus efficaces qu'ils sont appliqués précocement, et que la meilleure efficacité thérapeutique est obtenue lors des applications présymptomatiques. Dans ces situations, on voit cliniquement un développement fonctionnel tout à fait normal et l'absence d'apparition de tout symptôme.

Quelle est la situation de la France, aujourd'hui ? Quand le diagnostic est posé par un centre de référence, le plus souvent après une période d'errance diagnostique plus ou moins longue, la maladie est déjà installée. Les traitements ne sont donc pas appliqués à leur plus haut niveau d'efficacité. Certes, l'amélioration de l'état de santé de l'enfant peut être considérable. Mais celui-ci conserve les séquelles liées au développement précoce de la maladie. Les traitements ne réversent pas les symptômes, et tout se passe comme si l'on figeait la maladie à son stade de développement au moment du traitement. Par exemple, l'enfant n'atteindra pas la capacité de la marche, même si son amélioration fonctionnelle est très importante. Mais il y a pire ! Pour près de la moitié des bébés atteints de la forme sévère, les médecins considèrent que les symptômes au moment du diagnostic sont trop

aggravés et que la maladie est trop installée pour espérer une efficacité significative des trois traitements disponibles.

Écoutez bien les chiffres ! C'est ainsi que sur 139 bébés SMA de type 1 vus en réunion de concertation pluridisciplinaire depuis 2019, 62 ont été adressés en soins palliatifs (4 seulement survivent aujourd'hui). Les 77 autres bébés ont été traités à un stade plus ou moins précoce, et 73 sont vivants et ont vu leurs capacités cliniques s'améliorer.

Et quand on parle d'errance diagnostique, ne croyez pas que la situation s'améliore avec le temps : entre 2019 et 2022, 43 % de bébés SMA de type 1 ont été envoyés en soins palliatifs et sont aujourd'hui décédés. En 2023, ce taux était de 49 % ! Il ne progresse donc pas. Pourtant, et c'est un paradoxe du système français, les traitements sont autorisés en présymptomatique mais on ne dépiste pas les bébés pour les appliquer à leur meilleur niveau d'efficacité.

En Europe, en revanche, 60 à 70 % des bébés sont dépistés à la naissance, et parfois depuis plusieurs années. Écoutez bien ! Ce dépistage systématique est en place en Allemagne, Autriche, Belgique, Croatie, Danemark, Estonie, Lettonie, Lituanie, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, Turquie, Slovénie, Suède, Luxembourg, Suisse, Russie et Ukraine ! Même l'Ukraine, dans sa situation chaotique, dépiste la SMA pour traiter les bébés en présymptomatique...

L'AFM-Téléthon et la filière de santé Filnemus ont développé DEPISMA, une étude préfiguratrice du dépistage systématique de la SMA à la naissance dans les régions Grand-Est et Nouvelle-Aquitaine. Les résultats à un an ont été remis à la HAS et au ministère de la Santé. Ils démontrent bien sûr, comme partout en Europe, la parfaite faisabilité de ce dépistage génétique, son acceptation totale par les parents et son efficacité, puisque les bébés concernés ont pu être traités à 23 jours de vie en moyenne et vont bien aujourd'hui.

La HAS devrait rendre un avis avant l'été. Je ne doute pas qu'il sera positif ! Il faudra ensuite que le ministère de la Santé et la Direction Générale de la Santé fassent diligence pour le déployer partout en France, pour ne pas retomber dans les errances déjà évoquées par Michel Polak. Sans reparler du dépistage du déficit en MCAD, qui a été mis en place dix ans après l'avis positif rendu par la HAS, je reviendrai sur le déficit immunitaire combiné sévère. La HAS a rendu un avis positif en février 2022. Nous sommes en avril 2024 et rien n'a bougé depuis !

Chaque mois qui s'écoule, ce sont 2 à 3 bébés qui meurent dans la souffrance en France, alors qu'ils sont dépistés à la naissance et traités presque partout en Europe. Un bébé atteint qui naît en France n'a pas la même chance de survie qu'ailleurs en Europe. Ce n'est pas tolérable !

### **Michel Polak**

Sur le seul plan médico-économique, on estime que l'on ferait entre 50 et 74 millions d'euros d'économie en développant le dépistage néonatal.

### **Gilles Brabant**

On peut donc gagner de l'argent à dépister !

Clémentine Bry, vous êtes présidente de l'association des familles galactosémiques de France. La galactosémie est une maladie terriblement cruelle. Dans les maternités, on vante les bienfaits de l'allaitement maternel. Eh bien dans cette maladie, heureusement très rare, le lait maternel peut tuer l'enfant. C'est affreux ! En l'absence de mesures adaptées, les complications sont redoutables. Dites-nous pourquoi vous souhaitez voir inscrire cette maladie dans le dépistage néonatal.

## Clémentine Bry

Merci de me donner l'opportunité de témoigner du parcours des enfants atteints de galactosémie et de l'importance d'élargir le dépistage néonatal à cette maladie.

La galactosémie est une maladie très rare du métabolisme. On compte environ 10 naissances par an en France. La majorité des médecins ne connaîtront jamais de patient porteur de galactosémie dans leur carrière. D'ailleurs, quand je consulte pour ma fille, tous me demandent comment je m'en suis rendue compte.

Les malades ne produisent pas l'enzyme qui permet d'utiliser le galactose, l'un des deux sucres du lait, et s'intoxiquent donc dès la naissance. La galactosémie n'a pas de traitement curatif, et un régime alimentaire sans lactose est le seul moyen pour éviter le décès de l'enfant et prévenir les complications à long terme. En effet, on note chez les malades des atteintes au niveau cognitif avec des retards intellectuels plus ou moins importants, des atteintes motrices avec des tremblements et des troubles de la coordination, des troubles du langage et, chez les filles, des troubles de la puberté et de la fertilité. On observe également des difficultés sociales et relationnelles, davantage de célibat et une activité professionnelle plus faible que dans d'autres maladies métaboliques.

La rapidité du diagnostic est primordiale pour limiter les atteintes au cerveau, aux yeux et au foie, et ainsi réduire les complications à long terme. La comparaison des patients au niveau européen a montré que le pronostic développemental est significativement meilleur pour les enfants dépistés par test de Guthrie, car on interrompt l'intoxication beaucoup plus précocement.

Le dépistage néonatal par test de Guthrie est pratiqué dans de nombreux pays européens – leur liste est la même que celle énoncée par Monsieur Cottet. Cela permet que l'alimentation soit adaptée dès que l'alerte est donnée, soit en général à sept jours de vie. Or, aujourd'hui en France, un diagnostic sur la base des signes cliniques prend au moins une bonne dizaine de jours, quand on a la chance qu'un médecin fasse l'hypothèse de cette maladie rare. C'était le cas de ma fille Charlotte, donc le parcours est assez typique des enfants en France au 21<sup>e</sup> siècle.

Charlotte est née le samedi 5 septembre, en bonne santé. Je l'ai allaitée immédiatement, sans aucune difficulté. Très rapidement, Charlotte vomit en jet à chaque tétée. Elle est très jaune et dort tout le temps. Une semaine après, Charlotte est hospitalisée car elle a perdu trop de poids. Elle est alors gavée par sonde nasogastrique toutes les trois heures, avec mon lait que je tire consciencieusement. Je demande s'il n'y a pas un problème avec le lait, mais on me répond qu'il ne peut pas y avoir de problème avec le lait maternel.

Le dimanche, Charlotte a 8 jours et convulse dans mes bras. Sur l'hypothèse d'une maladie métabolique, Charlotte est envoyée à 9 jours en service de réanimation, à Lyon. On interrompt enfin l'alimentation. Elle reçoit une transfusion de plaquettes pour prévenir une hémorragie interne. Le diagnostic tombe enfin, elle a 10 jours. Charlotte restera encore cinq jours en réanimation, puis quinze jours au service des maladies métaboliques héréditaires.

Aujourd'hui Charlotte, a 8 ans et elle souffre de tous les troubles « dys » (dyslexie, dyscalculie, dysorthographe, etc.). Elle présentait tous les signes classiques de galactosémie, et elle a eu la chance que la pédiatre envisage une maladie métabolique alors qu'elle avait déjà 9 jours.

Swann, elle, avait en apparence juste du mal à s'alimenter. Après plusieurs consultations en PMI, les parents se rendent aux urgences alors que Swann a 16 jours. Elle est hospitalisée pour déshydratation et perte de poids. On la gavage de lait maternel et elle est déchargée au bout de 7 jours. La spirale de l'enfer reprend : elle est de nouveau hospitalisée à 35 jours, au bord de la mort. Elle frôle la septicémie et reçoit une transfusion sanguine. Après plusieurs pistes négatives, dont l'allergie au lactose, c'est la cirrhose du foie qui suggèrera finalement la maladie, alors qu'elle a un mois et demi. Swann est une rescapée.

Aujourd'hui, Swann a 11 ans. Elle souffre de nombreuses complications. Elle ne sait toujours pas lire. Elle a des tremblements très handicapants. Elle présente un retard intellectuel important, des signes autistiques, un retard de langage. Après une scolarité adaptée en classe Ulis, elle a finalement intégré un IME.

Léonie, elle, va attendre treize ans pour être diagnostiquée. En période néonatale, Léonie a été hospitalisée et traitée pour d'autres maladies dont les symptômes sont les mêmes que la galactosémie. Les troubles digestifs ont finalement suggéré une intolérance au lactose, alors on lui a prescrit une formule infantile sans lactose. Léonie a survécu, car son alimentation a été adaptée de façon intuitive. Mais le lactose a été réintroduit alors qu'elle avait 2 ans. Cela provoquera progressivement une cataracte et dégradera encore davantage son développement. C'est l'absence de puberté qui amènera l'endocrinologue à reconstruire le puzzle et à établir le diagnostic. Léonie est porteuse de la mutation génétique la plus répandue, la plus classique et la plus défavorable sur le plan développemental.

Léonie a aujourd'hui 21 ans. Elle est lourdement handicapée.

Le coût sociétal de l'absence de dépistage néonatal est exorbitant. L'addition des séjours en réanimation, des hospitalisations et des compensations nécessaires à l'éducation des enfants diagnostiqués tardivement s'ajoute au déficit de productivité des adultes atteints de galactosémie.

Charlotte bénéficie d'une assistante individuelle à l'école, fait deux séances d'orthophonie par semaine et prend un traitement pour le trouble de l'attention – tout cela pris en charge par notre formidable système de santé et d'éducation. Charlotte a de bonnes chances de devenir une adulte productive et de participer à la vie sociale et économique de notre pays, malgré ses difficultés. Mais c'est beaucoup moins certain pour Swann et Léonie, qui pourraient rester à la charge de la société toute leur vie.

Le dépistage néonatal aurait peut-être permis à Swann et Léonie de mieux grandir.

### **Gilles Brabant**

Merci d'avoir eu le courage de parler avec vos tripes ! Votre émotion nous touche d'autant plus. Je donne maintenant la parole au Président de la Haute Autorité de Santé, un partenaire crucial pour l'Alliance maladies rares, pour les associations, pour les filières, pour tout ceux qui s'occupent de maladies rares.

Le dépistage néonatal est une clef – essentielle, peut-être pas la seule, mais la plus précoce – pour lutter contre l'errance diagnostique, dont les exemples et témoignages sont très nombreux cet après-midi. Vous partagez j'en suis certain tous nous espoirs, mais en tant que président de la Haute Autorité de santé, quelles perspectives pouvez-vous nous donner pour continuer de les nourrir ?

### **Lionel Collet**

Il est difficile de parler après votre exposé, madame Bry.

M. Polak a rappelé que le test de Guthrie datait de 1972. C'est l'année où j'ai débuté mes études. En tant que président de la HAS, je peux constater tous les progrès réalisés dans la prise en charge et dans les connaissances scientifiques. Des évolutions absolument extraordinaires sont intervenues, notamment dans le domaine de la mucoviscidose.

La HAS a été créée en 2004, par une loi relative à l'assurance maladie. Les textes qui la régissent se trouvent donc dans le code de la sécurité sociale et non dans le code de la santé publique.

La HAS a pour mission d'expertiser la qualité du système de santé à des fins de régulation. Elle doit être capable d'évaluer les médicaments, les dispositifs médicaux et les actes, d'émettre des recommandations de bonne pratique et de mesurer la qualité dans les établissements de santé et dans

les établissements sociaux et médico-sociaux. Nous avons parfois tendance à oublier que depuis 2018, le mot « santé » dans le nom de la HAS est à prendre au sens de la définition de l'OMS. La HAS couvre le champ du sanitaire, du social et du médico-social.

La HAS se caractérise par son indépendance. C'est une autorité publique indépendante. Il en existe huit en France, dont une seule dans le domaine de la santé. Son indépendance confère à la HAS des responsabilités, mais garantit une absence de conflits d'intérêts et de liens de subordination. Aucun pouvoir hiérarchique n'est au-dessus de la HAS. Elle ne doit ni recevoir ni solliciter des instructions de quelque autorité que ce soit. Cette disposition figure dans la loi sur les autorités indépendantes.

La rigueur scientifique est le fondement de la HAS. Lorsque des recommandations existent dans d'autres pays, M. Polak s'étonnait que nous ne les appliquions pas directement. Je rappellerai la formule d'Oscar Wilde : même si les choses sont vraies, elles doivent pouvoir être vérifiées. Nous prenons évidemment en considération les recommandations qui existent ailleurs. C'est une pièce du dossier. Néanmoins, nous devons aussi nous assurer que ceux qui les ont élaborées n'avaient réellement aucune autre motivation que l'intérêt des patients. Nos travaux contrôlent étroitement les liens d'intérêts des experts.

La troisième particularité de la HAS est la transparence. Vous pouvez avoir accès aux comptes-rendus des réunions du collège et à l'ensemble de nos travaux. Tout est consultable sur notre site internet.

À ce propos, je ferai d'ailleurs un aparté en lien avec l'actualité. Lorsque nous élaborons une recommandation de bonne pratique, nous commençons par constituer un groupe de travail. Quel que soit le sujet, nous ne communiquons pas le nom des membres tant que les travaux ne sont pas terminés. Cette règle permet d'assurer la sérénité de ces derniers et d'éviter les pressions. La liste des membres n'est connue qu'une fois la recommandation publiée.

Dans notre pays, la HAS est un acteur important du dépistage, en particulier néonatal. Elle a pour rôle d'émettre des avis et des recommandations. Elle ne décide pas, mais éclaire le gouvernement et les pouvoirs publics dans la prise de décision. Cela peut expliquer les délais que vous avez rappelés entre la publication d'un avis et sa mise en œuvre.

Nous conduisons une veille scientifique. Celle-ci nous permet d'identifier des sujets pour lesquels la possibilité d'un dépistage pourrait être étudiée. Je vous citerai tout à l'heure des exemples de dépistages qui ont été mis en place après une auto-saisine de la HAS, et non une saisine.

Nous rédigeons également des documents à destination des parties prenantes, des professionnels ou des associations.

Nous questionnons par ailleurs la méthodologie du dépistage, car l'évaluation scientifique est au cœur de notre mission. L'objectif n'est pas de la remettre en cause, mais d'étudier la possibilité de faire évoluer l'approche ou d'en utiliser d'autres.

Enfin, la HAS participe au comité national de pilotage du dépistage néonatal.

Qu'avons-nous fait ces dernières années ? Sur les 13 dépistages qui existent en France, la HAS en a évalué huit. En analysant le programme de travail depuis 2010, le premier et le dernier concernaient les erreurs innées du métabolisme. Nous avons en effet évalué la possibilité d'intégrer cinq erreurs innées du métabolisme dans les dépistages. Comme vous l'avez rappelé, les deux précédents portaient sur la généralisation du dépistage de la drépanocytose et sur le dépistage du déficit immunitaire combiné sévère.

Le bon sens conduit à reconnaître que le nombre de dépistages a vocation à augmenter. La science évolue, de même que les thérapeutiques et la compréhension des pathologies. Il existe 13 dépistages en France – nous pourrions dire qu'ils sont 14, en ajoutant la surdité, même si je sais qu'elle ne fait pas partie de la liste –, ce qui est inférieur à l'Italie, qui en affiche 40, ou à la Pologne, qui en affiche 27.

Nous sommes néanmoins au-dessus du Royaume-Uni, qui n'en effectue que 9. L'enjeu n'est pas cette compétition, mais ce que nous pouvons apporter à l'ensemble des patients et aux familles. C'est la raison pour laquelle nous nous autosaisissons.

Comme vous avez abordé le sujet, je confirme que d'ici l'été, nous rendrons notre avis sur le dépistage de l'amyotrophie spinale. Je ne cherche pas à maintenir le secret ou à faire du teasing, mais, pour le moment, je ne sais pas quel sera cet avis. La décision sera prise par le collège, en fonction des éléments qui lui seront fournis.

S'agissant des auto-saisines, je peux vous annoncer que nous avons décidé d'évaluer le dépistage du déficit en biotinidase et le dépistage de la galactosémie.

En 2025, c'est-à-dire à court terme, nous devrions arriver à 14 ou 15 dépistages en France. Leur nombre devrait aller en s'accroissant.

Puisque le temps est compté, je voudrais faire passer quelques messages en guise de conclusion.

Le premier, c'est que la HAS est en faveur d'un guichet unique. Nous sommes sur la même ligne que celle présentée par le professeur Polak.

Le deuxième, puisque j'ai la chance d'être en présence de membres de la représentation nationale, c'est que l'article du code de la sécurité sociale qui énumère les missions de la HAS en est, après vingt ans, à sa trentième version. Des missions se sont ajoutées sans que les moyens aient suivi dans les mêmes proportions. Aujourd'hui, la HAS doit faire face à un ensemble de missions considérables. C'est un honneur pour elle d'avoir la confiance des pouvoirs publics pour être la garante de la qualité du système de santé. Toutefois, si nous voulons aller plus vite, faire plus de dépistages, évaluer plus de médicaments ou être capables de valider de nouveaux actes qui manquent à la nomenclature des professions médicales, nous avons besoin d'une revalorisation de notre dotation. Elle est inscrite dans le PLFSS et donc votée par le Parlement chaque année. Messieurs les députés, nous avons besoin de votre soutien !

Le dernier point que je voudrais aborder, c'est que nous devons continuer à travailler avec les associations. Nous avons besoin de vous entendre, pour comprendre vos difficultés et identifier les sujets sur lesquels nous pouvons répondre à vos préoccupations.

### **Gilles Brabant**

Il est merveilleux de se sentir soutenu par le président de la HAS !

Messieurs les députés, quel est votre sentiment après avoir écouté ces témoignages ? Comment envisagez-vous de pouvoir participer à cet effort collectif ?

### **Philippe Berta**

Je me bats depuis sept ans au sein de cette enceinte. Les débats sur la loi de bioéthique m'ont laissé des stigmates indélébiles. Nous avons vraiment tout entendu ! Je ne sais pas quand ce pays libérera enfin la génomique médicale. Pour moi, le combat est là. Il faut accélérer sur la génomique médicale, j'intègre dedans le séquençage, l'analyse des données, le conseil génétique ; etc. Cette problématique française est sans pareille. Nous avons un problème culturel avec la génétique et il faut y mettre fin. Il faut arrêter dans ce pays quand on parle de diagnostic de se faire traiter d'eugéniste, comme cela m'arrive encore régulièrement. Ça ne peut plus durer !

Par ailleurs, s'agissant des maladies rares, l'équité doit être imaginée sur le plan territorial mais aussi à l'échelon européen. Nous avons abordé récemment le sujet avec notre ministre de la Santé, Catherine Vautrin. C'est à cet échelon-là que nous pourrions accélérer et améliorer nos pratiques – en profitant de l'expérience de certains de nos voisins, qui sont en avance – et accélérer l'accès aux thérapies.

### **Philippe Latombe**

Je remercie Philippe Berta pour son travail au quotidien. En tant que parlementaire et membre de la CNIL, j'aborde la problématique des données de santé de manière globale, pour la population générale. Pour les maladies rares, nous devons avoir une approche spécifique, notamment en ce qui concerne la génétique.

La donnée génétique est, par définition, la plus identifiante qui soit. Néanmoins, nous avons les moyens d'avancer sur la génomique et sur la génétique, tout en protégeant nos concitoyens, en conservant les données de santé qui sont nécessaires et en supprimant celles qui ne le sont pas. Nous pouvons trouver des solutions pour gérer le consentement tout au long du processus, y compris lorsque l'enfant devient majeur et qu'il peut décider lui-même qui doit avoir accès à ces informations.

J'ai entendu la volonté d'intégrer des informations dans le dossier médical partagé et dans l'espace de santé pour améliorer un certain nombre de recherches. En tant que membre de la CNIL, je porterai le sujet à sa connaissance.

Le développement des nouvelles technologies, en particulier l'intelligence artificielle, me rend assez optimiste pour l'avenir. Elles devraient permettre des améliorations dans les diagnostics, dans l'utilisation de certaines molécules et dans l'organisation des parcours de soin. Les algorithmes devraient aider à fluidifier ces derniers. Nous devons travailler sur tous ces sujets. Je serai aux côtés de Philippe Berta pour porter ces combats avec lui !

### **Gilles Brabant**

Une petite citation pour clôturer cette table ronde : « La vie est comme une bicyclette, il faut avancer pour ne pas perdre l'équilibre », disait Einstein. Alors, pédalons tous ensemble, les malades, associations, les soignants, les députés, les sénateurs, les décideurs... On va pédaler vite pour avancer vite ! Merci à tous.

## ALLOCUTION

### Intervenant

- **Guillaume CANAUD**, personne qualifiée PNMR4, chercheur unité de médecine translationnelle et thérapies ciblées, hôpital Necker, Université Paris-Cité

Je remercie le député Berta d'avoir organisé cette journée, dans ce lieu-là. C'est formidable de pouvoir se retrouver, d'avoir pu réunir tous les acteurs et de partager toutes ces expériences. Nous avons pu constater que de nombreuses étapes restaient à franchir. Ces échanges sont essentiels pour que nous puissions parler d'une seule et même voix.

Je remercie Anne-Sophie Lapointe, pour le travail qu'elle a accompli depuis de nombreuses années et pour l'aide qu'elle nous a apportée au cours de ces derniers mois dans l'élaboration du PNMR4. C'était également un plaisir et un honneur de travailler avec Agnès Linglart. Nous espérons remettre prochainement un plan à la fois ambitieux et réaliste.

Il est important que les députés aient pu entendre vos témoignages, qui mettent en lumière la souffrance rencontrée au quotidien. Je la constate en permanence lors des consultations. Avoir une maladie rare, c'est être confronté à l'errance diagnostique, aux difficultés d'accès aux traitements et au déni des médecins. Je suis écœuré par les commentaires auxquels les familles doivent parfois faire face. Les patients m'en font part lorsqu'ils me racontent leur parcours de vie et c'est bouleversant.

Le quatrième plan maladies rares s'articulera autour de quatre grands axes de travail.

Le premier axe concerne l'amélioration du parcours de soin des malades et la formation des soignants en France. Cette dimension a été largement évoquée lors de la première table ronde.

Le deuxième axe vise à faciliter l'accès au diagnostic, qui est une condition pour engager des traitements. Il faut renforcer le dépistage périnatal, mais nous devons aussi être plus performants sur le diagnostic moléculaire. Nous savons en effet que 80 % des maladies rares sont des maladies génétiques. Nous allons suggérer d'accélérer le plan France médecine génomique et de favoriser les partenariats public-privé. Même s'il peut exister des problématiques de rendu diagnostic ou de confidentialité, nous avons la chance de disposer de structures privées qui sont équipées pour réaliser du séquençage haut débit.

Le troisième axe – qui fera l'objet de la prochaine table ronde et qui est probablement celui pour lequel nous avons été choisis, avec Agnès Linglart, pour l'élaboration de ce plan – est celui de l'accélération de l'accès aux thérapies. Il en existe de différents types : thérapie de repositionnement de molécules, développement de nouvelles petites molécules, thérapie génique, bioproduction, etc. Il y a beaucoup de choses pour lesquelles il faut accélérer.

Pour mieux utiliser tout ce panel, nous devons améliorer notre connaissance de l'histoire naturelle des maladies. Il s'agit du quatrième axe sur lequel nous avons travaillé. Comme l'a rappelé le président de la HAS, nous avons besoin de données scientifiques solides, permettant d'évaluer l'efficacité des traitements, leurs impacts positifs et les éventuels effets secondaires associés. Nous connaissons l'histoire naturelle de certaines maladies, comme la SMA, mais ce n'est pas le cas pour d'autres. Disposer de bases de données fiables, solides est indispensable pour réaliser des essais cliniques adaptés aux maladies rares, qui sortent du cadre des essais cliniques classiques, randomisés et contrôlés et avoir des patients qui peuvent être leur propre contrôle ou alors comparés avec l'histoire naturelle de la maladie. D'autres pays ont accepté cette approche des essais thérapeutiques. Ce n'est pas encore le cas en Europe. Il y a encore un peu de chemin à faire.

Il est indispensable de soutenir la recherche fondamentale et la recherche translationnelle, pour comprendre comment se développent ces maladies et comment évaluer de nouveaux traitements chez le petit animal, *in vitro* ou avec divers moyens comme les organoïde. Un certain nombre de solutions existent pour tester des molécules *ex vivo* et passer très rapidement chez l'homme. Le repositionnement peut désormais être réalisé assez simplement.

La constitution des bases de données doit s'accompagner de leur interopérabilité. Les informations sont très nombreuses, mais se trouvent dans beaucoup de bases de données différentes. Nous allons tout faire pour promouvoir la Banque nationale de données maladies rares, qui permet de recenser les pathologies rares en France et d'en avoir une vision globale, et pour développer des cohortes. Radico a eu des difficultés, mais nous réfléchissons à la manière de la relancer. L'objectif est, là encore, de mieux comprendre l'histoire naturelle de certaines maladies. Nous aimerions en outre disposer d'une biobanque qui recenserait le matériel biologique ou les tissus issus des prélèvements faits chez les patients. Il existe des biobanques dans les services, mais celles-ci ne répondent pas toujours aux mêmes standards. Nous voulons donc simplifier les procédures administratives, pour pouvoir collecter des échantillons, les analyser et faire de la recherche.

Si je résumais le plan que nous voulons vous proposer, avec Agnès Linglart, les mots-clefs seraient les suivants : favoriser la recherche translationnelle, encourager les partenariats public-privé pour le diagnostic moléculaire et l'accès à la thérapeutique, et engager une réflexion sur le futur du financement de la recherche dans les maladies rares. Faut-il continuer à établir des plans quinquennaux avec des incertitudes sur leur avenir ? Ne faut-il pas, comme pour d'autres pathologies telles que le cancer, réfléchir à un autre mode de pensée, privilégier une vision à plus long terme, à 10 ans qui nous permettrait peut-être d'envisager l'avenir plus sereinement ?

## DÉVELOPPEMENT ET ACCÈS AUX TRAITEMENTS POUR TOUS

### Intervenants

- **Magali RICHARD**, Directrice générale de Home Biosciences
- **Catherine RAYNAUD**, Présidente du Comité maladies rares du Leem
- **Clémentine BODY**, Directrice Projets à l'Agence de l'innovation en santé
- **Christelle RATIGNIER-CARBONNEIL**, Directrice générale de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- **Laurence TIENNOT-HERMENT**, Présidente de l'AFM-Téléthon
- **Philippe FREI**, Député de la Côte-d'Or
- **Jérémie PATRIER-LEITUS**, Député du Calvados

Table ronde animée par **Daniel SCHERMAN**, directeur de la Fondation Maladies Rares.

### *Daniel Scherman*

Après avoir évoqué le diagnostic, puis le dépistage, notre table ronde est consacrée à l'égalité de traitement. Pouvons-nous espérer, un jour, un traitement pour tous ?

L'égalité de traitement est dépendante de la démographie. Selon la définition légale, une maladie rare est une maladie qui touche moins d'une personne sur 2 000 en France. Parmi les 8 000 maladies rares, 85 % sont dites ultra rares ou méga rares, c'est-à-dire qu'elles concernent moins d'une personne sur un million. Le paradigme devient alors tout à fait différent en termes de développement de thérapies.

S'agissant des maladies pour lesquelles existent des possibilités de traitement, comment s'assurer que tous les patients pourront y avoir accès ?

### *Clémentine Body*

Je suis ravie d'avoir assisté à l'exposé de Guillaume Canaud, car beaucoup d'actions engagées par l'Agence de l'innovation en santé rejoignent les préconisations du PNMR4. Nous avançons donc de manière convergente.

Pour faciliter l'arrivée des innovations, nous déployons une feuille de route organisée autour de 5 axes.

Le premier est d'équiper l'interministériel d'un outil de prospective en santé. Nous travaillons notamment sur les médicaments de thérapie innovante, qui sont des vecteurs d'espoir importants pour les patients atteints de maladies rares, et sur les organoïdes. À terme, ces derniers devraient permettre de remplacer l'expérimentation animale et de développer des modèles alternatifs.

En matière de médicaments de thérapie innovante, les thérapies géniques représentent un exemple parfait de la nécessité de se projeter dans le temps long et d'anticiper à la fois l'impact budgétaire mais aussi organisationnel afin de faciliter et d'accélérer leur intégration dans le système de santé.

Notre deuxième axe consiste à accompagner un certain nombre de projets innovants. Ils sont actuellement une quarantaine, que nous suivons de manière très régulière. Certains concernent les maladies rares, soit par la mise au point de médicaments, soit par le développement de nouveaux procédés de production susceptibles à la fois d'augmenter les capacités et de faire baisser les coûts. Nous accompagnons en outre des entreprises de la medtech, qui proposent notamment des dispositifs médicaux adaptés à la prise en charge des handicaps lourds. Les exosquelettes de Wandercraft en sont un exemple.

Notre troisième axe vise à accélérer la transformation du système de santé. Nous travaillons sur tous les maillons de la chaîne, depuis la recherche académique jusqu'à la diffusion des innovations. Actuellement, nous nous intéressons particulièrement aux nouveaux usages des méthodologies de la recherche clinique. Les méthodologies évoluent, avec l'utilisation de l'intelligence artificielle, les bras de contrôle externes, l'émulation de cohorte ou la simulation de données, etc. Elles sont sources d'espoir pour les maladies rares ou ultra rares, dans lesquelles la réalisation d'essais cliniques classiques est compliquée par le faible nombre de la population concernée par une maladie. Notre objectif est donc de créer les conditions de leur développement, en donnant aux autorités réglementaires la possibilité d'évaluer en toute sécurité ces données.

Notre quatrième axe consiste à piloter le volet santé des crédits de financement de France 2030. Nos actions sont organisées autour de 4 stratégies d'accélération que sont la biothérapie et la bioproduction, la santé numérique, le dispositif médical du futur et les maladies infectieuses émergentes. Nous soutenons directement projets de recherche publics ou portés par des consortiums public-privé. Ces travaux de recherche concernent notamment la mucoviscidose, les cardiomyopathies ou les maladies neurodégénératives.

Enfin, notre cinquième axe ambitionne de transformer notre système de santé aujourd'hui fondé sur le curatif vers un système de santé reposant sur le préventif. L'innovation est un puissant levier pour effectuer cette transformation. L'intelligence artificielle pourrait faciliter le diagnostic des maladies rares, grâce à l'imagerie, mais aussi à l'analyse et au séquençage génomiques. Beaucoup d'entreprises investissent dans ces domaines. La France dispose d'un fabuleux capital d'innovation !

Nous ne sommes qu'une quinzaine de personnes à l'Agence de l'innovation en santé, mais nous sommes convaincus que l'innovation peut changer beaucoup de choses dans le système de santé, en particulier au bénéfice des maladies rares.

### ***Daniel Scherman***

Quels sont les projets qui intéressent ou n'intéressent pas les industriels dans la biotechnologie ?

### ***Magali Richard***

La perception des industriels et des investisseurs a évolué. Il y a dix ou vingt ans, un modèle économique autour des maladies rares n'était pas envisageable. Puis, des entreprises ont démontré que celui-ci pouvait être viable. Certaines ont d'ailleurs été rachetées par des big pharma, ce qui témoigne de l'attractivité de ce secteur. Aujourd'hui, les maladies rares sont une aire thérapeutique, au même titre que l'oncologie, le cardiovasculaire, etc. Elles font partie des priorités des grands groupes pharmaceutiques.

Je voulais commencer mon propos par cette note positive. Des progrès majeurs ont déjà été réalisés et il faut garder en tête que les choses évoluent. Ce qui est vrai aujourd'hui sera peut-être différent demain.

Chez Home Biosciences, notre ambition est de créer des startups dans le domaine de la biotechnologie, en allant chercher des projets qui sont au stade de la recherche académique. Lorsque les travaux portent sur des candidats médicaments, l'objectif est de réussir à les mettre à disposition des patients. Nous savons tous que la procédure est longue, coûteuse et risquée. Il faut obtenir des financements permettant de la mener à son terme, ce qui suppose d'attirer des investisseurs ou des big pharma. Leur appréciation est toujours guidée par une équation mathématique, mettant en balance les ressources à mobiliser, le potentiel de revenus futurs et la probabilité de concrétiser ces derniers.

D'après mon expérience, je distinguerai les maladies rares les plus fréquentes et les maladies rares plus rares. Pour ces dernières, l'équation est rarement favorable. Il faut prendre en compte le volume

de patients, la perspective de prix et le temps de développement. Jouer sur ces différents paramètres peut parfois inverser la tendance. Néanmoins, une maladie dont la prévalence est d'un sur un million s'inscrit dans un autre paradigme. Valoriser un projet qui touche un si petit nombre de patients est très difficile dans le modèle actuel.

Pour compléter les propos de la table ronde précédente, le diagnostic est important pour affiner la prévalence. Souvent, ces chiffres restent très vagues. Tous les efforts mis en œuvre pour améliorer la caractérisation de la maladie et avoir une idée plus juste du nombre de patients touchés peuvent aussi jouer en faveur de certains projets.

### **Daniel Scherman**

Quels sont les besoins et les contraintes des industriels pour améliorer la prise en charge des maladies rares ?

### **Catherine Raynaud**

Tout le monde doit être convaincu que l'objectif des industriels est de répondre aux besoins de santé et de proposer des traitements à l'efficacité démontrée.

Nous décidons de poursuivre le développement des candidats médicaments en fonction d'un certain nombre de critères, qui sont hiérarchisés. L'enjeu est de permettre un retour sur investissement, grâce aux prix et, pour la plupart des pathologies, aux volumes. La viabilité du modèle économique diffère logiquement en fonction du niveau de prévalence.

Pour développer et mettre à disposition des traitements, disposer d'un écosystème favorable et attractif est un élément important. Il faut tout d'abord que les compétences scientifiques soient disponibles. En France, grâce aux PNMR, nous avons d'un cadre de recherche que de nombreux pays nous envient. D'autres éléments sont toutefois à prendre en compte, comme la facilité à mettre en place les essais cliniques et la garantie d'obtenir des prix qui valorisent la prise de risque.

Les maladies rares représentent de réels défis pour les industriels, notamment d'ordre logistique et statistique. Comme les données sont limitées et que leur recueil est compliqué, les traitements sont souvent pénalisés lors de l'évaluation. Les méthodologies appliquées ne sont pas adaptées, car elles ont été conçues pour des pathologies beaucoup plus fréquentes. Or si l'ASMR – Amélioration du service médical rendu – n'est pas d'un niveau suffisant, l'impact est immédiat sur le prix. Le risque qui pèse sur la rentabilité est donc élevé.

Ce ne sont pas les maladies rares qui doivent s'adapter aux modèles existants, mais ceux-ci qui doivent tenir compte de leurs spécificités. Ces évolutions sont d'autant plus nécessaires que beaucoup d'innovations arrivent, en Europe et aux États-Unis. En France, 44 nouvelles thérapies devraient être mises sur le marché d'ici 2030, dont 60 % au bénéfice de l'oncologie rare et des maladies rares.

Pour que les projets se concrétisent, il faut lever les incertitudes économiques et organisationnelles engendrées par la prise de risque. Elles constituent les principaux freins pour les thérapies géniques. De ce point de vue, je sais que le PNMR4 devrait aborder un certain nombre de ces problématiques.

### **Daniel Scherman**

Comment le réglementaire peut-il contribuer au développement des traitements pour les maladies rares et ultra rares ?

## *Christelle Ratignier-Carbonneil*

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé est une agence de santé publique et de réglementation. Notre mission peut sembler très réglementaire, mais nous sommes avant tout au service des patients.

S'agissant des maladies rares, nous nous heurtons, au niveau national comme européen et international, à une problématique majeure : celle des très petits effectifs. Nous devons adapter les essais cliniques à ces spécificités, tout en ayant la garantie de disposer de données robustes. Il n'est pas question de faire des fausses promesses, ni aux professionnels de santé, ni évidemment aux patients. Nous devons nous assurer que les traitements qui leur sont proposés sont à la fois efficaces et sûrs.

En France, l'ANSM propose un accompagnement scientifique et réglementaire très précoce aux porteurs de projets, notamment par le biais du Guichet Innovation et Orientation, sur tous les sujets, à la fois sur la qualification du produit, mais aussi sur le design des essais cliniques, que ce soit au tout début, en phase 1, mais l'accompagnement est possible jusqu'à l'AMM. Nous travaillons en collaboration étroite avec l'Agence Européenne du Médicament (EMA). L'Union européenne a notamment mis en place des dispositifs spécifiques pour les médicaments orphelins.

Pendant la phase de développement, nous pouvons élargir les options thérapeutiques proposées aux patients grâce aux Autorisations d'Accès Compassionnel. Elles ont changé de nom en 2021 et s'appelaient auparavant les ATU nominatives. Elles avaient été créées il y a trente ans, lors de l'arrivée du VIH. À ce jour, 63 000 AAC ont été délivrées à un peu plus de 27 500 patients, notamment atteints de maladies rares.

En s'appuyant sur les travaux des Filières de Santé Maladies Rares, plus de 90 molécules ont été identifiées comme pouvant être repositionnées et éligibles à l'obtention d'un Cadre de Prescription Compassionnel (anciennes RTU). Les accès compassionnels ne fournissent pas seulement un cadre réglementaire. Ils offrent aussi un cadre de sécurisation, pour les professionnels de santé comme pour les patients. Ils permettent également de collecter des données pour la réalisation d'essais cliniques confirmatoires beaucoup plus simples, dans la perspective d'obtenir une autorisation de mise sur le marché, notamment au niveau européen. En France, les médicaments de thérapie génique peuvent en outre bénéficier du statut de MTI PP (médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement). Cette dernière est la traduction française de l'exemption hospitalière européenne, qui permet de donner accès dans certaines situations à ces médicaments pour des patients.

Nous essayons de faire preuve d'agilité, en fonction des données qui existent et des spécificités des pathologies, et d'offrir aux patients toutes les options possibles. Cependant, nous ne réduisons pas nos exigences en matière de rigueur scientifique. Même lorsqu'il s'agit de maladies rares ou ultra rares, nous devons nous assurer de la qualité des résultats sur lesquels nous fondons nos décisions.

L'intelligence artificielle devrait faciliter la collecte des données en vie réelle, pour mieux nous adapter aux besoins des patients.

Nous portons également une attention particulière aux formulations pédiatriques, car beaucoup d'enfants sont concernés.

Pour terminer, j'aborderai un sujet un peu plus général, qui fera écho aux interventions précédentes. La problématique de l'accès au traitement des patients atteints de maladies rares est globale et doit être traitée collectivement. La puissance publique et le secteur privé ont chacun une part du chemin à assurer, à assumer, aussi bien concernant l'accès aux données que les financements. Aucun des deux n'est en mesure d'apporter toutes les réponses. Accepter ensemble cet investissement – que certains qualifient de fardeau – est un enjeu de santé publique et de solidarité. Le PNMR4 devrait nous y aider,

mais, quoi qu'il en soit, nous devons avancer ensemble et faire en sorte que les patients ne soient jamais la variable d'ajustement.

### **Daniel Scherman**

Vous avez prononcé le mot « solidarité ». Il est essentiel.

Pour terminer cette table ronde, nous allons donner la parole aux associations de patients. Comment aller vers l'égalité des chances pour les maladies sans modèle commercial, les maladies ultra rares ?

### **Laurence Tiennot-Herment**

Je préside l'AFM-Téléthon et je suis directement concernée par la maladie, puisque mon fils unique est décédé d'une maladie rare.

Les mots-clefs qui forment l'ADN de notre association résonnent sans doute chez certains d'entre vous : le mode combat, la mort aux trousseaux, le choix de l'innovation et surtout un grand pragmatisme. Mes 34 années de militantisme associatif m'ont confortée dans l'importance de ce dernier, y compris dans les propositions que nous pouvons faire.

Le contexte actuel n'est heureusement plus celui des années 2000 ou 2010. Nous pouvons en effet partager un certain nombre de bonnes nouvelles. Aujourd'hui, des traitements existent pour 5 % des maladies rares, ce qui était très loin d'être le cas il y a vingt-cinq ans. Autre point à noter : les maladies rares sont un laboratoire d'innovation thérapeutique, qui profite aussi à des pathologies fréquentes. Nous devons également reconnaître que notre pays est très facilitateur en matière de réglementation, avec les dispositifs d'accès précoce et compassionnel. Par ailleurs, même s'ils ne sont pas toujours gagnant-gagnant, les partenariats public-privé se multiplient. France 2030 prévoit la mise à disposition de 20 biomédicaments, ce qui constitue évidemment une avancée. Nous assistons à une forme d'effet boule de neige. Les premières victoires en appellent d'autres, y compris pour les maladies ultra ou méga rares.

Environ 85 % des malades rares sont ultra rares, c'est-à-dire qu'elles concernent moins d'une personne sur un million. Pour ces maladies ultra-rares, il faudrait que le public et le privé puissent se rencontrer, mais ce n'est pas le cas. Je vais citer un exemple : la maladie de Crigler-Najjar. Pour les personnes concernées, le seul traitement consiste à passer 12 heures par jour sous des lampes à UV. Si elles ne le font pas, les dégâts neurologiques peuvent être irréversibles et leur espérance de vie raccourcie. Le laboratoire Généthon, qui est un des laboratoires de l'AFM-Téléthon, a développé une thérapie génique. Un essai clinique, dont les résultats sont encourageants, est mené avec une dizaine de patients à date incluse. Au total, 33,5 millions d'euros ont été investis, dont 5 millions de fonds européens et plus de 28 par Généthon. Pour que le traitement puisse être accessible à tous, il faut 24 millions supplémentaires. Nous sommes donc à la recherche de ces investisseurs depuis cinq ans. Il n'existe pas de modèle commercial pour un tel médicament. Donc, personne n'est intéressé.

Malheureusement, la plupart des maladies rares sont dans la même situation. Celle-ci est un peu plus favorable lorsque le traitement correspond à un repositionnement de molécules, même si engager un essai avec ce type de pathologie peut également susciter des craintes notamment pour le laboratoire qui le commercialise ou envisage de le commercialiser pour une indication fréquente.

La France a toujours montré l'exemple dans le domaine des maladies rares. Nous pourrions mettre en place un mécanisme financier facilitateur pour assurer le financement des toutes dernières phases de développement, avec des fonds qui viendraient notamment de l'assurance maladie et aussi peut-être de fonds privés. Pour ces patients qui -vu leur faible nombre- sont tous inclus dans les essais ou dans l'accès compassionnel, s'il n'y a pas de fonds de l'assurance maladie pour financer les dernières phases,

c'est une perte de chance d'avoir accès justement à l'Assurance maladie. C'est donc logique de mettre en place ce dispositif. Des appels à projets seraient alors mis en place, avec des comités de validation et des critères à respecter – ultra rares, pas d'alternatives thérapeutiques, pas d'autres investisseurs possibles. Des contreparties seraient en outre prévues, avec une rémunération juste, avec la prise en compte des coûts et le partage de la propriété. Il suffit d'une volonté politique ! Nous comptons sur les députés présents pour soutenir cette proposition pragmatique. Nous pouvons prendre l'initiative en France et ouvrir la voie pour d'autres pays européens.

### **Daniel Scherman**

Cette conclusion est un parfait passage de témoin pour nos prochains intervenants !

### **Philippe Frei**

Je remercie mon collègue Philippe Berta et la présidente de l'Alliance Maladies Rares pour l'organisation de ce colloque, qui nous permet, en tant que parlementaires, d'enrichir nos réflexions et de nous guider lorsque nous faisons la loi.

Seules 5 % des maladies rares ont un traitement. Il faut donc poursuivre la recherche européenne et nationale. La tendance est néanmoins positive. En 2023, 161 milliards de dollars ont été investis par les laboratoires, ce qui représente une progression de 50 % par rapport à 2018. Celle-ci représente un effort conséquent, même si le financement de la recherche ne peut pas être la seule réponse que nous apportons aux patients. Nous n'avons pas suffisamment de spécialistes, ce qui se traduit par une errance diagnostique. Les témoignages en ont été nombreux. Mes collègues ne l'évoquent pas forcément, mais les dépistages néonataux me paraissent essentiels. Certains pays vont plus loin que nous, d'autres un peu moins, notamment les Anglo-saxons. Sans ignorer les aspects financiers, nous devons prendre le sujet à bras-le-corps et essayer d'apporter le meilleur accompagnement possible aux enfants qui naissent avec un risque de maladie grave.

J'ai été particulièrement touché par le témoignage de Clémentine Bry. Je salue votre courage.

Nous devons privilégier une approche européenne pour favoriser la recherche et l'accès aux traitements. L'Europe peut jouer un rôle décisif dans le domaine sanitaire. Nous l'avons constaté avec le covid 19. Sans elle, nous ne serions probablement pas sortis de cette crise aussi rapidement.

La législation pharmaceutique européenne est en cours de révision. En tant que parlementaires, nous devons être attentifs à l'évolution de ces travaux. D'ailleurs, le groupe Renew – qui est le groupe Renaissance au Parlement européen – a défendu la création d'un cadre européen des maladies rares. Celui-ci pourrait contribuer à une meilleure efficacité des traitements, mais également faciliter l'achat groupé de médicaments.

### **Daniel Scherman**

Quel est le point de vue du législateur, notamment à propos de la proposition de Laurence Tiennot-Herment ?

### **Jérémie Patrier-Leitus**

Le combat pour les maladies rares est scientifique, médical et également politique. Philippe Berta est un combattant féroce et déterminé. Il est important de pouvoir compter sur son engagement, dans un moment où une réduction des dépenses publiques a déjà été annoncée. Nous devons être vigilants, car le regard du ministre de l'Économie se tourne notamment vers le ministère de la Santé.

En tant qu'élus du Calvados, je salue Charline Pouillet, une autre combattante des maladies rares. Elle a créé son association lorsqu'elle a appris que son père était atteint de la maladie de Huntington. Pour ceux qui ne l'ont pas déjà vu, je vous invite à regarder le documentaire *Jusqu'en haut avec lui*.

J'ai trois convictions et une proposition.

La France a été pionnière, mais se situe à un tournant. Pour ne pas devenir un mauvais élève, nous devons changer de vision. Le coût d'un patient non traité peut être plus important que le coût d'un traitement. Notre modèle de santé doit intégrer cette réalité. Le traitement des maladies rares constitue en outre un laboratoire d'innovation thérapeutique, qui profite à d'autres pathologies plus fréquentes. Enfin, nous ne pouvons pas ignorer l'enjeu de souveraineté. À l'heure où celle-ci est au cœur de nos préoccupations, nous ne pouvons pas laisser de côté le secteur de la santé, qui en est historiquement l'un de nos champions.

S'agissant de la relation entre le public et le privé, un modèle double ou hybride est probablement à mettre en place. Pour les maladies qui peuvent donner lieu à un modèle économique, même fragile, l'État doit permettre au marché de fonctionner, en palliant ses défaillances. Pour les maladies ultra ou méga rares, nous avons peut-être besoin d'un fonds d'intervention pour soutenir les phases finales de développement des thérapies. La proposition qui a été faite par Laurence Tiennot-Herment est très intéressante.

Le suivi des patients doit être amélioré. Le maillage territorial fonctionne, mais n'est pas toujours adapté. Le PNMR4 devra apporter des solutions dans ce domaine.

Pour conclure, j'évoquerai les déserts médicaux. En tant qu' élu d'un territoire rural, c'est un combat que je porte à l'Assemblée nationale. Aujourd'hui, un Français sur trois vit dans un désert médical et beaucoup de nos compatriotes n'ont pas de médecin traitant. Nous pouvons déployer tous les plans en faveur des maladies rares, si les patients ne peuvent pas être pris en charge à proximité de chez eux, nous n'obtiendrons jamais les résultats escomptés. Le père de Charline n'a pas été diagnostiqué de la maladie de Huntington par son médecin traitant, mais sa petite commune dispose d'un pôle de santé, qui regroupe un généraliste, un kinésithérapeute, un orthophoniste et un infirmier. Dans le cadre d'un exercice coordonné de soins, ils sont capables de l'accompagner. Malheureusement, ce n'est pas le cas partout. La réponse à ce défi majeur nécessitera du courage politique. Une proposition de loi allant dans ce sens a récemment été signée par des députés de tous les bords politiques.

Le combat contre les déserts médicaux et celui contre les maladies rares, que vous représentez, sont différents mais complémentaires. Je vous remercie tous, chacun à votre place, de faire partie de ces combattants !

**Daniel Scherman**

Merci !

## ÉCHANGES AVEC LA SALLE ET CLÔTURE DU COLLOQUE

### *Philippe Berta*

J'espère que vous avez apprécié ces moments d'échange et cette diversité de témoignages. Certains sujets auraient mérité d'être approfondis, mais nous avons voulu proposer un programme ambitieux.

La parole est aux participants.

### *Jérôme Authier, responsable du centre de référence des maladies neuromusculaires de Créteil (Henri Mondor)*

Les centres de référence ont avant tout été configurés pour le diagnostic. Le traitement des patients et leur suivi nécessitent des moyens additionnels, que nous n'avons malheureusement pas. Les financements sont alloués aux hôpitaux, qui ne les redistribuent souvent que partiellement. Puisque les parlementaires s'intéressent à l'usage des fonds publics, la sénatrice Vanina Paoli-Gagin avait posé une question au Gouvernement, dans laquelle elle préconisait une gestion des fonds qui leur sont dédiés directement par les centres de référence. Cette piste de réflexion mériterait d'être explorée.

### *Philippe Berta*

Cette question est l'une des premières qui m'ont été posées lors de la création du groupe d'études maladies rares. Les problèmes étaient, semble-t-il, assez concentrés à l'AP-HP. Cette déperdition des fonds était intolérable et injustifiable. À l'époque, j'avais interrogé le Gouvernement, qui m'avait assuré que la situation s'était améliorée. Manifestement, ce n'est pas encore suffisant.

### *David Cheillan, biologiste médical, coordonnateur de la commission biologie du centre national de coordination du dépistage néonatal*

L'argent est le nerf de la guerre. Le dépistage néonatal coûte aujourd'hui 18 millions d'euros à la collectivité, soit 1,3 million par maladie. Pour prendre cet exemple, un dosage de la vitamine D coûte 8 euros. Comme environ 6,3 millions de dosages sont effectués chaque année, le budget total est de l'ordre de 50 millions. Pourtant, l'intérêt de ce dosage n'est pas totalement avéré. Si nous souhaitons réorienter des fonds vers le dépistage néonatal, des marges de manœuvre existent !

Par ailleurs, depuis la révision des lois de bioéthique, il est nécessaire d'obtenir le consentement des parents pour effectuer des tests génétiques dans le cadre du dépistage néonatal. En France, nous dépistons la phénylcétonurie, qui est une maladie génétique, avec un test biochimique. Nous n'avons donc pas besoin de ce consentement. En revanche, celui-ci est requis pour l'amyotrophie spinale. Ces disparités, que le législateur pourrait supprimer, suscitent des incompréhensions.

### *Sarah Morisseau, trésorière de l'association CDKL5*

Aujourd'hui, tous les enfants atteints d'épilepsie avant deux ans sont très bien dépistés. Environ 15 enfants naissent chaque année avec une mutation du gène CDKF5. Cette découverte est toutefois récente et, malheureusement, aucun dépistage n'est réalisé sur les adultes, qui ne savent donc pas si l'origine de leur épilepsie est génétique ou non. En d'autres termes, nous ne connaissons rien de l'histoire de notre maladie. Or la thérapie génique arrive aux États-Unis. La maladie pourrait être réversible, à condition que le diagnostic soit posé. Il existe probablement beaucoup d'autres pathologies dans lesquelles les adultes sont ainsi ignorés.

### ***Hélène Berrué-Gaillard***

Le PNMR aborde cette question des adultes qui n'ont pas pu être dépistés il y a dix, quinze ou vingt ans. L'enjeu est particulièrement fort lorsque des thérapies existent.

### ***Laurence Lançon, présidente de l'association des POIC***

Les pseudo-obstructions intestinales chroniques sont une maladie très rare, pour laquelle nous n'avons aucun traitement. Il n'existe que des palliatifs, comme des dérivations intestinales ou une alimentation par intraveineuse sur voie centrale.

Que fait-on quand aucun médicament n'est disponible, mais qu'il faut essayer de pallier la douleur et d'éviter des occlusions provoquant des séjours en réanimation ou des septicémies liées à des translocations bactériennes ? Lorsqu'elle constate des traitements hors AMM ou un non-respect des limites fixées par les posologies, la Sécurité sociale ne s'en prend pas aux médecins mais aux malades, en leur refusant le remboursement. Ces cas se produisent malheureusement tous les jours.

### ***Guillaume Canaud***

Dans le cadre du PNMR4, il est prévu de répertorier l'ensemble des molécules utilisées hors AMM. Un groupe de travail a déjà réalisé un recensement presque exhaustif. Il en a déjà identifié environ 90. L'objectif est de mettre en évidence les pratiques les plus courantes, puis de convaincre l'ANSM et la CNAM de la nécessité d'un remboursement pour ces nouvelles indications. Le suivi, notamment celui des effets secondaires, sera aussi facilité.

### ***Justine Hamaïde, présidente de l'association MNT Mon Poumon Mon Air***

La maladie des mycobactéries non tuberculeuses est rare, mais infectieuse. Par conséquent, elle n'est pas considérée comme une maladie rare au sens strict du terme. Les patients restent donc sur le bord de la route ! Il est très difficile de faire avancer les choses.

### ***Hélène Berrué-Gaillard***

Je vous invite à prendre contact avec l'Alliance Maladies Rares.

### ***Thierry Kervella, président de l'Association Enfants Cask France***

L'une de mes deux filles est malheureusement atteinte d'une maladie méga rare, puisqu'elle concerne une naissance sur deux millions. Être rare parmi les rares, voire ultra rare parmi les plus rares, ce n'est pas un choix : c'est une fatalité. Ne rien faire pour ces malades revient à les condamner. Aidez-nous à ce que « rare » ne rime pas avec « désespoir » !

Après deux ans d'existence de notre association, nos interlocuteurs privilégiés sont à l'étranger. En effet, un certain nombre d'associations sœurs existent aux États-Unis, en Angleterre, en Australie, voire dans des pays européens, et elles parviennent à faire bouger les choses. En France, malheureusement, tout reste trop lent.

Nous ne devons pas tomber dans l'autosatisfaction, notamment en matière de prise en charge médico-sociale et de parcours de soin. Beaucoup d'entre nous ont regardé le reportage de M6 consacré à ce sujet. Je ne sais pas s'il était à charge, et ce n'est pas le débat. Néanmoins, nous constatons que de nombreuses familles partent à l'étranger, y compris en Europe, chercher des thérapies ou suivre des rééducations.

### ***Philippe Berta***

Pour terminer cette journée, je donne la parole au professeur Lévy.

### **Nicolas Lévy**

J'aurais énormément de commentaires à faire et de questions à poser. Puisque le temps qui m'est imparti ne le permet pas, je n'évoquerai que quelques sujets.

La notion de besoin médical devrait être étendue aux besoins des patients. Il ne s'agit pas seulement de trouver un médicament pour soigner ou contrôler la maladie. Pour un certain nombre de pathologies qui touchent les enfants, il n'existe pas d'AMM pour des indications pédiatriques et les formulations destinées aux adultes ne sont pas adaptées. Des solutions, *a fortiori* peu coûteuses, peuvent être trouvées facilement et procurer un bénéfice réel aux jeunes malades.

Globalement, le prix des médicaments est plus élevé dans les maladies rares, car les populations sont réduites. Nous constatons toutefois des dérives, avec des prix abusifs – j'assume ce terme – qui ne sont pas soutenables. Certaines molécules sont certes efficaces et de nature à changer la vie des malades. Néanmoins, même si nous pouvons nous féliciter que des traitements existent, est-il raisonnable d'avoir une injection à 4 millions d'euros ? Appliquer des prix aussi élevés ne risque-t-il pas d'être un frein, non pas à l'innovation, mais au changement de nos pratiques médicales ? Nous devons engager une réflexion sur le modèle économique. De ce point de vue, la proposition de Laurence Tiennot-Herment me semble très intéressante. Travailler avec des structures de droit privé à but non lucratif pourrait être un moyen de faire évoluer les modalités d'accès aux médicaments.

Je terminerai par une question, peut-être pour la directrice de l'ANSM. Pourquoi existe-t-il une iniquité d'approche entre les essais thérapeutiques à promotion académique et les essais thérapeutiques à promotion industrielle, alors que les malades sont les mêmes ? Les agences réglementaires imposent parfois aux premiers des recommandations moins drastiques qu'aux seconds. Or les règles permettant de garantir la sécurité des patients ou d'évaluer l'efficacité des traitements devraient théoriquement être identiques. Si ce n'est pas le cas, il faudrait l'expliquer.

### **Hélène Berrué-Gaillard**

Nous défendons le pragmatisme et le bon sens.

S'agissant des préparations magistrales pour les enfants, nous avons essuyé deux échecs pour faire adopter des amendements, mais nous n'abandonnerons pas.

Concernant le coût des traitements, il faut le comparer au coût du handicap, y compris pour la famille et l'entourage. L'enjeu est de trouver un équilibre, guidé, là encore, par le bon sens.

### **Philippe Berta**

Merci !