



rendre  
COMPTE

Novembre 2006

# Maladies rares

*de la reconnaissance aux  
thérapeutiques : le rôle de l'AFM*

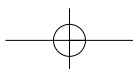
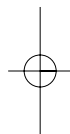
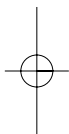


# Maladies rares

## *de la reconnaissance aux thérapeutiques : le rôle de l'AFM*

Sommaire

<b>ÉDITORIAL</b>	<b>p 3</b>
<b>L'AFM, UNE ORGANISATION DE LUTTE CONTRE LES MALADIES NEUROMUSCULAIRES</b>	<b>p 5</b>
Une association de malades...	p 5
... Au cœur des problématiques des maladies rares	p 6
Une stratégie d'intérêt général...	p 7
... Accompagnée d'une démarche d'innovation	p 8
<b>GUÉRIR</b>	<b>p 9</b>
Développement d'outils et de programmes utiles aux maladies rares	p 9
Développement des thérapeutiques innovantes	p 13
<b>VIVRE EN ATTENDANT LES THÉRAPIES</b>	<b>p 19</b>
Sortir de l'oubli	p 19
Être citoyen à part entière	p 21
Lutter contre l'errance diagnostique	p 23
<b>CONCLUSION</b>	<b>p 27</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>p 28</b>



## ÉDITORIAL

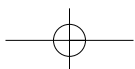
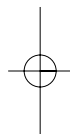
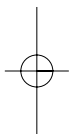
**P**arce qu'elles touchent près de 3 millions de personnes en France, les maladies rares sont devenues aujourd'hui un véritable enjeu de santé publique. Malgré leur grande diversité, elles répondent à des problématiques communes dont la prise en compte par les pouvoirs publics au sein d'une politique globale de recherche et de soins doit permettre de faire sortir de l'oubli et d'amener vers les traitements près de 5 % de la population.

Voilà près de 20 ans maintenant, que l'AFM, grâce aux dons du Téléthon, a pu engager une politique innovante de recherche et d'aide aux malades. 20 ans de combat et d'actions pour les maladies neuromusculaires à travers une stratégie d'intérêt général qui s'est traduite par des avancées marquantes pour l'ensemble des maladies génétiques rares et même pour des maladies plus fréquentes. 20 ans d'actions et de revendication qui ont, sans conteste, abouti à des résultats concrets : aujourd'hui, les maladies rares sont reconnues comme un véritable enjeu de santé publique, une recherche se structure peu à peu et des espoirs thérapeutiques nouveaux émergent.

Depuis 2004, une volonté politique a émergé à travers un Plan National Maladies Rares lancé par les ministères de la santé et de la recherche. D'une durée de quatre ans, ce plan doit permettre à terme de réduire les multiples difficultés auxquelles les malades et leur famille sont confrontés : errance diagnostique, recherche insuffisante, difficultés de prise en charge, cumul des facteurs d'exclusion... Il reste cependant aux associations de malades à veiller à la pérennité, à l'efficacité des actions engagées et à leur développement. Une vigilance que l'AFM ne relâchera pas.

Parce qu'à l'AFM, nous poursuivons un objectif inchangé depuis 1958 –guérir-, nous portons notre effort sur la mise au point des premiers traitements. Aujourd'hui, nous relevons le défi d'un développement accéléré des thérapeutiques pour les maladies neuromusculaires et pour les maladies rares en général, qui trop longtemps ont été oubliées de tous. Nous le savons, ce défi est ambitieux mais, ensemble, nous avons déjà accompli, en 20 ans, ce qui semblait impossible. Il nous reste aujourd'hui à réussir cette révolution médicale tant attendue par les malades et leurs familles.

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



# L'AFM, UNE ORGANISATION DE LUTTE CONTRE LES MALADIES

## NEUROMUSCULAIRES

### “ TÉMOIGNAGE

...”

Il n'est pas possible d'effacer de ma mémoire les vingt premières minutes pendant lesquelles j'ai entendu pour la première fois prononcer le mot : myopathie.

Je n'ai rien oublié des années après : le fauteuil trop confortable, le médecin trop gentil, le soleil de désastre qui brillait à l'extérieur. Ces vingt minutes ont déterminé l'essentiel des années qui ont suivi et je doute fort que le médecin qui tentait de m'expliquer "sa" vision de la myopathie ait bien compris ce qu'il était en train de faire. Cet enfant était myopathe et cela semblait être une catastrophe ! Pourtant, il était bien mon gosse, juste une petite gêne pour se relever. Les muscles malades ? Eh bien, il faut les guérir ! Impossible ? Mais enfin, il y a un traitement ? Comment non ? Il va perdre ses forces, s'arrêter de marcher... Et après, docteur, après ?

Bernard Barataud, Président de l'AFM de 1982 à 2001 -  
Administrateur de l'AFM et Président de Généthon.

L'AFM est née d'une nouvelle génération de malades et parents de malades qui ont décidé de prendre leur destin en main et de résister à la maladie sur tous les fronts. Engagée dans la recherche scientifique comme dans l'aide aux malades, elle agit de façon indépendante uniquement guidée par l'intérêt du malade.

### UNE ASSOCIATION DE MALADES...

Créée en 1958 par des malades et des parents de malades, l'AFM s'est fixé un objectif : vaincre les maladies neuromusculaires. C'est le refus de la fatalité et la détermination à tout mettre en œuvre pour lutter contre des maladies rares, chroniques, évolutives et à l'issue souvent fatale qui guident, depuis ce jour, la stratégie de l'Association. Face à l'isolement et au désarroi dans lesquels se trouvent les personnes malades et leur famille, l'AFM a développé une stratégie innovante, tant dans le domaine de la recherche que dans celui de l'aide aux malades.

Si désormais, l'Association figure parmi les acteurs majeurs de la recherche et de la santé en France, c'est parce qu'elle a fondé cette stratégie sur des valeurs qui perpétuent l'état d'esprit de ses fondateurs :

- **contre l'oubli et l'ignorance : la révolte**, valeur fondatrice de l'AFM, c'est la révolte de parents qui refusent la fatalité et la résignation ;
- **pour faire ses choix : la volonté et la conviction**, depuis sa création, l'AFM met tout en œuvre pour accomplir sa volonté et sa conviction que la guérison est possible ;
- **pour réussir : la rigueur et l'efficacité**, c'est la règle d'or que l'AFM s'est imposée pour atteindre ses objectifs, parce qu'elle œuvre dans des domaines complexes et avec des ressources limitées et aléatoires ;

MALADIES RARES, DE LA RECONNAISSANCE AUX THÉRAPEUTIQUES

- pour rendre compte : la transparence, plus qu'une exigence, la transparence est une éthique : dès le premier Téléthon, l'Association s'est engagée à rendre compte fidèlement à ses donateurs de l'utilisation des dons.

## ... AU CŒUR DES PROBLÉMATIQUES DES MALADIES RARES

Maladies longtemps oubliées de la science et de la médecine, non prises en comptes par le système de santé, les maladies neuromusculaires sont au cœur des problématiques des maladies rares. Dans les années 60, lorsque les familles décident de se rassembler au sein d'une Association, elles doivent faire face, tous les jours, à un véritable parcours du combattant : errance diagnostique, quasi-absence de consultations compétentes, une médecine qui baisse les bras, une prise en charge médicale et une recherche inexistantes...

Sous l'impulsion de l'AFM, une recherche a émergé, des consultations spécialisées existent, le diagnostic s'est affiné et les soins se sont développés. Même s'il reste un long chemin à parcourir vers la guérison, l'action menée par l'AFM démontre qu'il est possible de "faire quelque chose".

Aujourd'hui, les maladies neuromusculaires représentent quelque 200 maladies différentes parmi les 6 à 7000 maladies rares. Une maladie est dite rare lorsqu'elle touche moins d'une personne sur 2000. Les maladies rares sont très diverses et pour la plupart d'origine génétique.

Responsables de plus de 10 % de la mortalité des jeunes de moins de 15 ans, elles peuvent empêcher de bouger (myopathies), de voir (rétinites), d'entendre (surdités), de respirer (mucoviscidose), de comprendre (syndrome de l'X fragile)... Elles ont en commun de ne pas bénéficier de traitement curatif, d'accéder difficilement à un diagnostic et à des soins, de souffrir de l'absence de recherche et d'exclusion sociale.

Au total, environ 3 millions de Français et 25 à 30 millions d'Européens sont concernés.

## “ TÉMOIGNAGE ... ”

La reconnaissance du rôle des associations de malades comme acteurs de la recherche et de la santé est le résultat d'un long combat dans lequel l'AFM a joué un rôle stratégique.

Sa grande originalité tient dans l'élaboration d'une nouvelle forme de programmation de la recherche. Elle a œuvré avec constance en laissant aux équipes suffisamment d'autonomie pour favoriser des découvertes, sans hésiter à réorienter des programmes. Elle a trouvé une 3ème voie entre les financements publics et privés.

La seconde caractéristique de l'action de l'AFM concerne le développement d'une étroite collaboration entre malades et chercheurs. L'Association a pressenti qu'il fallait constituer une véritable communauté pour favoriser la production de connaissances et de thérapies.

Enfin, l'AFM a su faire reconnaître dans l'espace public la cause des personnes concernées par les myopathies. Ce travail de sensibilisation à travers le Téléthon lui a permis de recueillir des fonds pour financer ses programmes.

.../...

## 🕒 DATES-CLÉS

**1958**  
création de l'AFM

**1969**  
la myopathie est prise en charge à 100 % par la Sécurité Sociale

**1973**  
l'AFM introduit clandestinement en France le 1<sup>er</sup> fauteuil électrique

**1976**  
l'AFM est reconnue d'utilité publique

## UNE ORGANISATION DE LUTTE CONTRE LES MALADIES NEUROMUSCULAIRES

En montrant que les "groupes concernés" peuvent, s'ils savent se faire reconnaître, devenir de véritables acteurs, capables à la fois d'intervenir dans la recherche et dans le débat public, l'AFM a produit une innovation institutionnelle qui inspire aujourd'hui le travail autour des maladies rares.

*Michel Callon, Professeur à l'Ecole des Mines de Paris, Chercheur au Centre de Sociologie de l'Innovation.*

## UNE STRATÉGIE D'INTÉRÊT GÉNÉRAL...

Pour plus d'efficacité dans son combat contre les maladies neuromusculaires, l'AFM a choisi d'intervenir au-delà du champ de ces seules maladies, sur les problématiques plus globales des maladies génétiques et des maladies rares. En effet, c'est en faisant avancer la connaissance pour les grands ensembles de pathologies auxquels appartiennent les maladies neuromusculaires que l'Association a le plus de chances d'obtenir des résultats.

**Parce que les maladies neuromusculaires touchent le muscle et le neurone**, l'AFM s'attache à faire exister la myologie (science et médecine du muscle) en tant que discipline à part entière au même titre que la cardiologie, l'immunologie...

**Parce que les maladies neuromusculaires sont d'origine génétique**, l'AFM développe des outils d'intérêt général, des moyens et des savoirs pour accélérer la compréhension des maladies génétiques et ouvrir le chemin aux thérapies issues de la connaissance des gènes.

**Parce que les maladies neuromusculaires font partie des maladies rares**, l'AFM a développé une stratégie globale pour la reconnaissance de ces malades exclus de la prise en charge médicale et de la vie économique et sociale.

**Parce que les maladies neuromusculaires sont des maladies chroniques lourdement invalidantes**, l'AFM lutte, avec d'autres associations, pour faire reconnaître le droit de chaque citoyen à disposer des moyens de compenser ses incapacités, qu'elles soient d'origine physique, intellectuelle ou sensorielle et permettre à chacun d'être acteur de son projet de vie.

1981

création du conseil scientifique de l'AFM

1986

identification du gène de la myopathie de Duchenne

1987

1er Téléthon

## MALADIES RARES, DE LA RECONNAISSANCE AUX THÉRAPEUTIQUES

### ... ACCOMPAGNÉE D'UNE DÉMARCHE D'INNOVATION

Face à des situations sans réponse, l'AFM situe son action dans une logique d'innovation. Que ce soit dans le domaine scientifique ou dans le domaine social, sa démarche est constante : rechercher des solutions nouvelles, les développer seule ou en partenariat, puis après avoir vérifié leur validité, inciter l'État et des partenaires institutionnels ou industriels à prendre le relais et à en élargir le bénéfice.

Le rôle de l'Association n'est pas de se substituer aux pouvoirs publics — tous les dons du Téléthon n'y suffiraient pas — mais de donner l'impulsion, d'être un précurseur et un aiguillon.



#### FOCUS

La politique et la stratégie de l'AFM sont élaborées par un Conseil d'Administration (CA), issu de son Assemblée Générale et composé uniquement de malades et de parents de malades.

Le CA appuie ses décisions sur deux instances consultatives composées d'experts bénévoles : le conseil scientifique et le comité financier. Le premier évalue le contenu scientifique des projets proposés à l'AFM et rend un avis au CA qui décide en dernier ressort du financement à accorder. Le second propose au CA une politique de gestion de trésorerie et le conseille sur sa politique de gestion financière.

La mise en œuvre de la politique définie par le CA est assurée par une équipe de salariés et de bénévoles qui interviennent autour des missions sociales de l'Association, ainsi que dans l'animation et le fonctionnement de la structure.

## GUÉRIR

**D**e la recherche fondamentale sur le muscle au développement de thérapeutiques innovantes en passant par la biologie moléculaire, toutes les actions engagées par l'AFM poursuivent un seul objectif : la guérison. Parce que la maladie tue encore, la stratégie développée par l'Association vise à atteindre cet objectif le plus vite possible. A travers ses actions ciblées, l'AFM est à l'origine d'une véritable révolution médicale générée par une meilleure connaissance des gènes. C'est ainsi qu'elle joue un rôle de précurseur dans des domaines où l'État et l'industrie sont absents. Elle le fait en soutenant, à la fois, des travaux d'intérêt général pour progresser sur le chemin du médicament (cf. p18) et dans la recherche de thérapeutiques innovantes.

## DÉVELOPPEMENT D'OUTILS ET DE PROGRAMMES UTILES AUX MALADIES RARES

La politique intégrative de l'AFM l'a menée à soutenir ou à prendre en charge le développement d'outils et de programmes d'intérêt général, utiles à l'ensemble des maladies génétiques rares, incluant les maladies neuromusculaires.

### **Les banques d'ADN et de tissus : collecter et stocker la matière première de la recherche**

Tout comme 80% des maladies rares, les maladies neuromusculaires sont pour la plupart d'origine génétique. Trouver l'anomalie génétique responsable d'une maladie nécessite de disposer de l'ADN des membres d'une même famille et de plusieurs familles pour rechercher un lien entre le génome et ses modifications et la maladie.

Dès 1989, l'AFM a donc lancé ses premières campagnes de prélèvement, destinées à recueillir l'ADN des malades et de leur famille. Elle a contribué à la création de banques destinées à conserver l'ADN recueilli pour permettre les travaux de recherche. À ce jour, 14 banques d'ADN ont reçu le soutien de l'AFM en France métropolitaine, dans les Dom-Tom, en Europe, en Afrique du Nord...

## MALADIES RARES, DE LA RECONNAISSANCE AUX THÉRAPEUTIQUES

Avec plus de 65 000 échantillons provenant de près de 22 000 familles, la banque du laboratoire de l'AFM, Généthon, figure parmi les plus importantes d'Europe. Cette banque contient des collections d'ADN concernant plus de 370 maladies très diverses. Afin de favoriser l'analyse physiologique et physiopathologique des maladies rares, l'AFM a constitué, en 1996, une Banque de Tissus pour la Recherche (BTR) qui assure la collecte, le stockage et la distribution d'échantillons tissulaires aux équipes de recherche.

**Poursuivre l'identification des gènes responsables**

2200 gènes de maladies sont connus à ce jour mais les deux tiers des maladies génétiques rares attendent encore. Face à ce constat, l'AFM a réalisé, en 2005, une mission "collecte et gènes de maladies rares" destinée à dresser un état des lieux des connaissances et des besoins en matière de collecte d'ADN et d'identification des gènes responsables pour les maladies génétiques rares. Cette étude a mis en valeur les syndromes très rares ou les pathologies complexes pour lesquelles les données disponibles sont moins importantes, voire inexistantes. C'est autour de ces maladies que l'Association va concentrer ses efforts, directement ou via l'Institut des Maladies Rares.

Connaître l'origine génétique d'une maladie permet, en effet, de mieux comprendre les mécanismes pathologiques et d'envisager des solutions thérapeutiques. C'est, par exemple, le cas pour une maladie rare du vieillissement accéléré, la **Progéria**. La découverte, en 2003, du gène responsable de cette maladie par l'équipe du Pr Lévy (Marseille) soutenue par l'AFM, a permis l'étude de thérapies génique et pharmacologique et les chercheurs espèrent commencer des essais chez les malades dès 2007.

**Généthon : des gènes aux thérapeutiques pour les maladies rares**

Créé et financé par l'AFM depuis 1991, Généthon est un laboratoire unique au monde, un formidable accélérateur de la recherche génétique capable de se réorganiser pour s'adapter à chaque nouvelle étape sur la voie de la guérison.

- **Lorsque l'AFM a créé Généthon**, son but, en l'absence de politique nationale dans le domaine de la génétique, était de mutualiser et d'automatiser la recherche des gènes pour accélérer leur découverte et envisager des thérapeutiques. Ainsi, Généthon a réalisé en un temps record les premières cartes du génome, publiées entre 1992 et 1996, contribuant, d'une part, à la découverte de l'origine génétique de plusieurs centaines de maladies rares ou fréquentes et établissant, d'autre part, les bases d'un décryptage complet du génome humain.
- **En 1997**, face à la reprise en main par l'État des activités de génomique, l'AFM a réorienté les activités de Généthon vers la mise au point des thérapeutiques. En collaboration avec la Harvard Medical School, le laboratoire s'est consacré à la recherche, à la construction et à la production de vecteurs, destinés à transporter le gène-médicament au sein de la cellule. De 1997 à 2003, l'AFM a ainsi animé un réseau de production GVPN (Gene Vector Production Network), rassemblant des laboratoires français et européens. Ce réseau, dont l'AFM a été le seul financeur a fourni près de 3000

%

**CHIFFRES-CLÉS**

- plus de 2 200 gènes responsables de maladies génétiques sont connus ; plus de 750 d'entre eux ont été découverts grâce à un financement de l'AFM ou aux cartes de Généthon ; des gènes à l'origine, par exemple de : **adrénoleucodystrophie, achondroplasie, syndrome d'ondine, l'ataxie de Friedreich, maladie de Hirschprung, sclérose tubéreuse de Bourneville, syndrome de Prader-Willi, syndrome de Rett, surdité liée à l'X, migraine hémiplégique familiale, spina bifida, syndrome de la Tourette, maladie Stargardt...**
- 65 000 échantillons provenant de 22 000 familles et concernant 373 maladies différentes sont stockés dans la banque d'ADN et de cellules de Généthon ; 80% des maladies stockées sont rares ; par exemple : **ichtyose congénitale, syndrome de Wiskott-Aldrich, syndrome de Coffin-Lowry, syndrome d'Aicardi-Gouttières...** (juillet 2006)
- 141 pathologies rares ont transité par la Banque de Tissus pour la Recherche (BTR) notamment **mucoviscidose, tumeur desmoïde, histiocytose langhéransienne, ichtyose congénitale, syndrome de Marfan, neurofibromatose de Recklinghausen, sclérose latérale amyotrophique, ostéogénèse imparfaite...** ; 151 chercheurs ont utilisé les 4825 échantillons cédés par la BTR (mars 2006)

## “ TÉMOIGNAGE ...”

L'AFM a joué un rôle clé dans la conception et l'émergence de Genopole. L'Association avait imaginé à Evry, un campus regroupant laboratoires et biotechs autour de la génomique. C'est grâce à sa persévérance et à la mobilisation des élus locaux que ce schéma a pu voir le jour en 1998. Il était constitué à l'époque de Genset, de Généthon, et des Centres Nationaux de Séquençage et de Génotypage, créés pour prendre le relais des travaux de Généthon en génomique.

Aujourd'hui, Genopole abrite 26 laboratoires, soit près de 1871 personnes dans une vocation très interdisciplinaire : génomique à grande échelle, post-génomique, maths, physique... Genopole a créé une palette d'outils à disposition des chercheurs, qui a permis le développement de 57 biotechs. Enfin, au sein de l'Université d'Évry une formation a été créée dans les sciences du vivant, et une collaboration s'est développée avec les autres secteurs universitaires qui contribuent à l'interdisciplinarité de Genopole.

Aujourd'hui, les laboratoires et les entreprises de ce campus contribuent au développement de connaissances fondamentales et de thérapeutiques qui peuvent concerner les maladies rares. L'AFM a fait preuve d'une grande intelligence de la situation : elle a su investir sur des objectifs à long terme en comptant que cela l'aiderait dans ses missions principales et c'est le cas.

Pierre Tambourin,  
Directeur général de Genopole

lots de vecteurs pré-cliniques à des équipes françaises ou internationales. Celles-ci ont ainsi appris à les utiliser et ont acquis un savoir-faire dans le domaine de la production de vecteurs.

En 2003, l'objectif de cette politique étant atteint, l'AFM a décidé de mettre fin au réseau GVPN. Elle poursuit cependant son soutien à certains laboratoires (Nantes, Barcelone, Genève) comme sites producteurs de vecteurs pour la communauté scientifique. Les vecteurs fournis –rétrovirus, lentivirus, adénovirus, virus adéno-associés, plasmides- ont permis de travailler sur plus de 80 maladies : maladies génétiques (**mucoviscidose, hémophilie, maladie de Gaucher**), cancers, maladies auto-immunes, maladies dégénératives acquises...

- **Aujourd'hui, Généthon est entré de plain-pied dans l'ère des essais thérapeutiques** : mise en place de quatre essais de thérapie génique pour des maladies neuromusculaires et un déficit immunitaire, qui ont obtenu en 2005 le statut de médicament orphelin ; collaboration à des essais concernant notamment l'adrénoleucodystrophie. Par ailleurs, depuis 2005, Généthon dispose d'unités de production de vecteurs cliniques selon les normes BPF, labellisées par l'AFSSAPS. Généthon poursuit également ses recherches sur des pistes thérapeutiques émergentes, notamment les cellules souches et le saut d'exon. Face aux résultats prometteurs obtenus sur l'animal par cette dernière technique pour la myopathie de Duchenne, l'AFM a lancé un programme d'identification de maladies rares auxquelles le saut d'exon pourrait s'appliquer. Elle soutient également depuis 2005 les travaux d'une équipe toulousaine utilisant cette technique pour l'épidermolyse bulleuse.

### Genopole : favoriser le transfert de la recherche fondamentale à la recherche appliquée

Face aux succès de Généthon, une volonté politique est née et l'État a pris le relais. Le savoir faire de Généthon a pu être transféré aux Centres Nationaux de Séquençage et de Génotypage, installés au sein de Genopole Évry. Ce campus dédié à la génétique, à la génomique et aux biotechnologies, dont l'AFM a initié et soutenu la création en 1998, fédère aujourd'hui 26 laboratoires publics, 57 entreprises de haute technologie en sciences de la vie et des formations universitaires adaptées.

### Décrypthon : étudier les protéines et leurs interactions

Après la génomique, c'est à la protéomique (connaissance des protéines et de leurs interactions) que s'est attaquée l'AFM. En 2001, elle a ainsi lancé le Décrypthon. En mobilisant la puissance de calcul des ordinateurs de 75 000 internautes, cette opération a permis la comparaison de 550 000 protéines du monde vivant. Une cartographie a été réalisée et mise à la disposition de la communauté scientifique. Depuis 2005, le programme Décrypthon se poursuit en collaboration avec IBM et le CNRS. Une plate-forme technologique, composée de supercalculateurs universitaires, apporte à des équipes de chercheurs des moyens de calcul très importants nécessaires au traitement de projets de recherche complexes. En 2006, cinq projets de recherche en génomique et protéomique humaine sont en cours dans le cadre de ce programme.

## MALADIES RARES, DE LA RECONNAISSANCE AUX THÉRAPEUTIQUES

### Développer la recherche fondamentale sur les maladies rares : le GIS Institut des Maladies Rares et l'appel à projet conjoint avec l'ANR

Dès 2000, l'AFM s'associait à l'Inserm et au Ministère de la Recherche pour un appel d'offres commun qui a permis la constitution de 32 réseaux pluridisciplinaires de recherche sur les maladies rares. Par la suite, l'AFM a suscité la création, en 2002, d'un Institut des Maladies Rares, associant les ministères de la recherche, de l'industrie et de la santé, l'Inserm, le CNRS, la CNAM, l'Alliance Maladies Rares et l'AFM. Organisé en groupement d'intérêt scientifique, l'Institut des Maladies Rares a pour mission de stimuler, développer et coordonner la recherche sur ces maladies. Il a déjà financé 79 projets par le biais d'appels d'offres pour des maladies aussi diverses que le **syndrome de Rett**, la **sclérose latérale amyotrophique**, l'**ostéosarcome**, la **généodermatose**, le **syndrome d'Evans**, le **cutis laxa**, la **dystonie**, les **maladies métaboliques**... Il a notamment participé au développement d'un outil de gestion de base de données, appliqué aux **leucodystrophies**. L'Institut développe également des partenariats avec la clinique de la souris (Strasbourg) pour le développement de modèles animaux et avec l'industrie pharmaceutique pour la mise à disposition des molécules ayant un intérêt thérapeutique pour les maladies rares. (programme ERDITI -European Rare Diseases Therapeutic Initiative-). À ce jour, l'AFM reste le financeur majoritaire du GIS Institut des Maladies Rares. Par ailleurs, dans le cadre du Plan Maladies Rares, un appel à projets annuel "Maladies rares" a été lancé par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR), en collaboration avec l'AFM et l'Institut des Maladies Rares qui a notamment assuré sa mise en place et son suivi. En 2005, 35 projets ont été retenus, concernant 34 maladies rares comme les **ataxies récessives**, la **maladie de Huntington**, la **maladie de Batten**, l'**hypertension hyperkaliémique familiale**, le **syndrome de Usher**...

### L'Institut de Myologie : approfondir les connaissances sur le muscle

Pour progresser dans la compréhension des mécanismes des maladies neuromusculaires, dues à des lésions différentes, l'AFM soutient la recherche fondamentale sur la physiopathologie du muscle non seulement malade mais aussi accidenté ou vieillissant. Chaque année, elle finance de nombreuses équipes de recherche à travers son appel d'offres "myologie fondamentale et développement des thérapeutiques". En outre, pour favoriser l'émergence de la myologie en tant que discipline scientifique et médicale à part entière, l'AFM a créé en 1997, l'Institut de Myologie. Aujourd'hui, ce centre international d'expertise sur le muscle, situé au cœur du centre hospitalier Pitié-Salpêtrière, développe une collaboration originale entre chercheurs, médecins et malades ainsi qu'un enseignement national et international en myologie. C'est aussi un centre clinique de premier plan dans lequel se développe la conduite ou l'accompagnement d'essais cliniques. Ainsi, 23 essais cliniques sont actuellement menés à l'Institut de myologie : ils concernent, au-delà des maladies neuromusculaires, la **sclérose en plaques**, le diabète, le vieillissement musculaire...

## “ TÉMOIGNAGE ...”

C'est en travaillant au développement des connaissances sur les lamines et le gène LMNA, à l'origine de plusieurs maladies neuromusculaires que nous avons observé des atteintes plus générales : atteintes musculaires, osseuses et cutanées qui nous ont conduites à étudier le rôle de ce gène dans la **progéria**, le syndrome de vieillissement prématuré et accéléré le plus connu. Nous avons identifié en 2003 la mutation à l'origine de cette maladie très rare. Nous avons pu alors passer à la recherche de solutions thérapeutiques (thérapies géniques et pharmacologiques).

Notre travail actuel sur les lamines et les partenaires de ces protéines couvre à la fois les maladies neuromusculaires mais aussi les maladies du vieillissement prématuré. Notre approche consiste en des allers-retours entre l'observation clinique des maladies et la recherche fondamentale, dans un contexte collaboratif très étroit avec de nombreuses équipes.

Si l'AFM soutient aujourd'hui un projet de recherche non strictement dédié aux maladies neuromusculaires, c'est parce qu'elle a compris l'évidence du lien entre ces maladies et l'impact que les résultats peuvent avoir sur la compréhension des maladies neuromusculaires.

*Nicolas Lévy, Professeur de Génétique  
- Inserm U491 et Département de  
Génétique Médicale - Campus hospitalier-universitaire de la Timone,  
Marseille*

## “ TÉMOIGNAGE ...”

Les essais du Pr Peschanski sur la maladie de Huntington sont pour nous une avancée fantastique. Les premiers résultats en 2000 n'étaient positifs que pour la moitié des malades, mais ils ont démontré qu'on pouvait stabiliser ou faire reculer la maladie. Même si éventuellement, avec plus de recul, il apparaît qu'il faille recommencer la greffe au bout de cinq ou six ans, cela permet aux malades d'avoir une vie presque normale et ça c'est fabuleux.

Le second essai en cours porte sur une centaine de patients en Europe. C'est un énorme espoir pour les malades, car il n'y a par ailleurs aucun traitement : on soigne les effets de la maladie à coup d'antidépresseurs, d'anxiolytiques et de neuroleptiques, mais on ne guérit pas et la maladie continue à progresser.

J'ai participé en 2002 au débat citoyen organisé par l'AFM à l'occasion de la révision des lois de bioéthique. C'était la première fois que des "non scientifiques" pouvaient donner leur avis et j'ai le sentiment que certaines avancées dans la loi de bioéthique votée en juillet dernier sont en partie dues à cette action. Nous avons réussi à faire entendre la voix des malades et ça c'était nouveau.

*Roger Picard, Président de la Fédération Huntington Espoir*

Enfin, pour contribuer notamment à l'évaluation des thérapeutiques, l'Institut dispose d'un laboratoire de résonance magnétique nucléaire (RMN) équipé d'un imageur de résonance magnétique nucléaire. L'arrivée, en 2006, d'un second aimant 3 tesla " corps entier " fait de l'Institut la plateforme d'analyse du muscle la plus performante d'Europe.

## DÉVELOPPEMENT DES THÉRAPEUTIQUES INNOVANTES

Parce que la médecine traditionnelle n'offre aucune solution thérapeutique aux maladies neuromusculaires, l'AFM s'est engagée dans le développement de thérapies innovantes issues de la connaissance des gènes et des cellules. Des premiers résultats, obtenus en 2000 et 2001 par des équipes françaises soutenues de longue date par l'AFM, pour les enfants atteints d'un **déficit immunitaire combiné sévère** (bébés-bulle), l'insuffisance cardiaque ou la **maladie de Huntington**, ont démontré la pertinence de cette stratégie et la nécessité de poursuivre dans cette voie.

### Explorer toutes les pistes thérapeutiques émergentes

L'AFM s'est engagée dans le développement des thérapeutiques avec la volonté de ne négliger aucune piste. Elle encourage toutes les initiatives qui émergent des laboratoires, soutient les travaux pré-cliniques et, lorsqu'une nouvelle piste prometteuse se confirme, s'attache à identifier les maladies rares potentiellement candidates à cette technique et à soutenir les essais cliniques sur les maladies "modèles".

Aujourd'hui, au-delà du concept originel de gène-médicament (transfert d'un gène thérapeutique au cœur d'une cellule), des pistes nouvelles se dégagent qui pourraient avoir des applications pour de très nombreuses maladies rares. Elles permettent notamment d'intervenir directement sur le gène ou sur le "message" qui est délivré par le gène à la cellule. Ainsi :

- **les oligonucléotides mixtes** (un ARN et un ADN hybridés ensemble) ont la capacité de s'associer à une partie spécifique du génome (là où il y a une mutation) et de couper l'ADN afin de retirer et remplacer la zone contenant la mutation responsable de la maladie. Cette technique est étudiée chez l'animal pour l'**hémophilie B**, le **syndrome de Crigler-Naaijar**, l'**albinisme oculo-cutané**.
- **le saut d'exon** (ou exon skipping) peut permettre d'éliminer la partie mutée de l'ARNm et rendre possible la production d'une protéine légèrement différente mais fonctionnelle. Des premiers résultats spectaculaires concernant la myopathie de Duchenne ont été obtenus sur la souris à Généthon. Cette technique a également été appliquée en pré-clinique à la **bêta-thalassémie**. En outre, d'autres maladies dont les protéines tronquées conservent leur fonction sont concernées comme l'**hémophilie A** ou l'**épidermolyse**

## MALADIES RARES, DE LA RECONNAISSANCE AUX THÉRAPEUTIQUES

bulleuse.

- **Des oligonucléotides antisens** peuvent moduler l'expression d'un gène. Cette technique est appliquée, dans des études précliniques, à des maladies génétiques dominantes avec expansion de triplets comme la myotonie de Steinert, le **syndrome de l'X fragile**, l'**ataxie spinocérébelleuse**, l'**ataxie de Friedreich** ou la **maladie de Huntington**.
- **La translecture d'un codon stop** permet, à l'aide de produits, de débloquent l'arrêt prématuré de la production d'une protéine pour certains malades atteints de myopathie de Duchenne, de **mucoviscidose** ou de **mucopolysaccharidose de type 1**.
- **La stimulation de l'expression d'un gène fœtal ou alternatif** grâce à certains produits pharmacologiques pourrait permettre de pallier la protéine déficiente. Cette technique serait applicable notamment pour les amyotrophies spinales (gène SMN2), la myopathie de Duchenne (gène de l'utrophine), comme elle l'est pour la **béta-thalassémie** et la **drépanocytose** (gène de l'hémoglobine fœtale).
- **Des protéines recombinantes** peuvent être mises au point pour compenser la déficience comme dans la **maladie de Fabry** et la **maladie de Gaucher** et certaines **mucopolysaccharidoses**.

Dans la thérapie cellulaire également, de nouvelles pistes émergent, notamment à travers **les cellules souches**. Parce qu'elles ont une capacité à se transformer en différents types de cellules, ces cellules offrent des perspectives thérapeutiques prometteuses pour reconstruire un organe ou un tissu lésé. Au-delà des greffes de myoblastes (cellules souches du muscle) appliquées dans les maladies neuromusculaires (myopathie de Duchenne, dystrophie musculaire oculo-pharyngée, dystrophie facio-scapulo-humérale), d'autres cellules souches peuvent être utilisées dans les maladies dégénératives du foie, du système nerveux, des déficits immunitaires... Ces travaux sont menés avec le soutien de l'AFM dans son laboratoire Généthon, à l'Institut Cochin et à l'Institut de Recherche en Biothérapie à Montpellier.

Autorisée depuis août 2004, dans le cadre de la révision des lois de bioéthique, la recherche sur les cellules souches embryonnaires devrait permettre des progrès thérapeutiques majeurs. Afin d'explorer cette piste, l'AFM a soutenu en 2005, l'ouverture à Evry d'I-Stem, centre d'étude sur les cellules souches embryonnaires. Issu d'une collaboration entre l'AFM, Généthon, l'Inserm, Genopole et l'Université d'Evry, I-Stem a pour objectif de valider, d'ici fin 2006, la pertinence et la faisabilité des recherches sur les cellules souches embryonnaires.

### Améliorer les outils et les techniques thérapeutiques

Les essais sur l'Homme font apparaître des obstacles qu'il faut surmonter pour améliorer l'efficacité des traitements. C'est pourquoi l'AFM soutient des programmes de recherche visant à réduire ces obstacles. Les objectifs :

- **Améliorer les vecteurs** : les vecteurs sont les outils nécessaires pour transporter les thérapeutiques au cœur des cellules (par exemple pour

## “ TÉMOIGNAGE ...”

Les cellules souches sont des moyens nécessaires pour aller plus vite. Ce sont des cellules qui se différencient et prolifèrent à la demande. Le projet I-Stem a pour objectif de valider d'ici fin 2006, la pertinence et la faisabilité des recherches sur ces cellules. Pour y parvenir, nous avons défini un certain nombre de critères - réglementaires, technologiques, scientifiques, de recherche de compétences et de partenaires industriels - pour lesquels nous avons établi un calendrier précis. Aujourd'hui, les différentes études sont en voie de finalisation dans les temps impartis. Sans le soutien de l'AFM, nous n'aurions pas pu lancer un tel projet. La force de l'Association, c'est d'avoir pu mettre très rapidement à notre disposition les moyens suffisants pour mobiliser une équipe de 25 personnes.

*Dr. Marc Peschanski, Directeur  
d'I-Stem Inserm U421*



## FOCUS

Afin de favoriser les essais sur l'Homme, l'AFM soutient, en France, un certain nombre de sites de compétences permettant la mise en place de ces essais. Ainsi, elle finance, depuis 2005, 5 centres d'investigation clinique en biothérapies (Hôpitaux Necker et Saint Louis à Paris, Hôpital Henri Mondor à Créteil, Montpellier, Nantes à hauteur de 46 000 euros par an pendant 4 ans. En outre, elle soutient des unités de thérapies cellulaires et géniques (UTCG) qui produisent, en conditions GMP, des produits cellulaires ou géniques ensuite administrés à des patients, dans le cadre de protocoles cliniques. Principalement :

- L'UTCG de Nantes, soutenue par l'AFM depuis 1997, met en œuvre des recherches et essais concernant l'hématologie, la dermatologie, la pneumologie, la neurologie, la gynécologie, l'oncologie.
- L'UTCG de Nice, dont la construction a été soutenue par l'AFM, devrait commencer son activité en fin d'année 2006 autour de l'épidermolyse bulleuse et de la dystrophie facio-scapulo-humérale.

Par ailleurs, elle participe financièrement à la création de l'Institut de la Vision (hôpital des Quinze-Vingt à Paris) regroupant et coordonnant la recherche biomédicale sur les maladies de l'œil et de la vision.

la thérapie génique par transfert de gène ou pour la chirurgie du gène). Les connaissances dans ce domaine, encore nouveau il y a moins de 10 ans, s'affinent, et l'AFM poursuit ces recherches, par exemple, à Généthon (Évry), à Nantes, à Genève et à Barcelone.

- **Diffuser plus largement les traitements dans les tissus malades :** afin d'apporter le médicament dans le plus de cellules possible, il faut continuer à travailler sur les méthodes de diffusion de ces thérapeutiques, notamment par voie systémique, c'est-à-dire utilisant la circulation sanguine pour réparer le maximum de tissus endommagés. Une nouvelle méthode de transfert de gène (un plasmide) par injection intraveineuse a ainsi été développée par le Pr. John Wolf aux États-Unis avec le soutien de l'AFM.
- **Mieux maîtriser le système immunitaire :** celui-ci a pour mission de reconnaître et de rejeter tout élément étranger au corps et constitue donc une véritable barrière au transfert de gène ou à la greffe de cellules. Il est donc indispensable de mieux comprendre son fonctionnement. Le savoir-faire développé par le Pr. Brigitte Dreno, au CHU de Nantes, et soutenu par l'AFM, apporte des connaissances précieuses dans ce domaine.
- **Évaluer l'efficacité des solutions thérapeutiques :** un traitement ne peut pas être validé s'il n'est pas convenablement évalué. Il s'agit donc ici de concevoir ou d'améliorer des outils capables de suivre les effets des thérapies nouvelles dans le corps humain. L'AFM soutient notamment l'accès aux techniques d'imagerie et leur perfectionnement.

## Raccourcir le temps entre les essais et les premiers traitements

Son objectif restant la guérison, l'AFM favorise dès que possible l'application à l'Homme des nouvelles stratégies thérapeutiques. Elle finance des essais, cliniques ou pré-cliniques de thérapies géniques ou cellulaires sur des maladies rares dites " modèles ". Ces essais doivent permettre de valider l'efficacité thérapeutique d'une stratégie, avant d'envisager le transfert à d'autres maladies répondant à des problématiques similaires. Dans ce cadre, l'AFM s'est associée, en 2001, au Comitato Téléthron italien pour un appel d'offres commun dont l'objectif est d'associer des équipes françaises et italiennes dans la mise en œuvre d'essais cliniques pour les maladies rares.

Déjà, la thérapie génique a obtenu des premiers succès notamment par les déficits immunitaires héréditaires. Suite à la première mondiale réalisée en 2000 par l'équipe du Pr Fischer à l'hôpital Necker, 17 bébés-bulles (SCID-X), traités



## DATES-CLÉS

**1990**

premières campagnes de prélèvement

**1992**

publication par Généthon des premières cartes du génome humain

**1997**

- Généthon oriente ses activités vers la mise au point des thérapeutiques
- mise en place du réseau de production de vecteurs GVPN
- ouverture de l'Institut de Myologie

## MALADIES RARES, DE LA RECONNAISSANCE AUX THÉRAPEUTIQUES

en France et en Grande-Bretagne, ont vu leur système immunitaire restauré grâce au transfert d'un gène-médicament. Par ailleurs, 8 enfants traités en Italie pour un autre déficit immunitaire (ADA-SCID), par une équipe soutenue par l'AFM dans le cadre de l'appel d'offre franco-italien, ont pu également retrouver une vie normale. De bons résultats ont été également observés pour une maladie rare de la peau, l'épidermolyse bulleuse. De même, l'intérêt de la thérapie cellulaire a été démontré, en 2000, par le Pr Peschanski, pour la maladie de Huntington dans le cadre d'un essai de phase I. Un essai européen de phase II est en cours pour cette grave maladie neurologique.

Aujourd'hui, la trentaine d'essais thérapeutiques en cours ou à venir soutenus par l'AFM, concerne 25 maladies différentes dont la moitié sont des maladies rares non neuromusculaires.

- Thérapie génique de l'adrénoleucodystrophie liée à l'X (P. Aubourg, hôpital Saint-Vincent de Paul, Paris)
- Essai multicentrique de greffe intracérébrale de neurones fœtaux pour le traitement de la maladie de Huntington (M. Peschanski)
- Thérapie cellulaire de la réaction du greffon contre l'hôte par greffe de cellules souches hématopoïétiques (M Cavazzana-Calvo, Hôpital Necker, Paris)
- Thérapie génique de la drépanocytose et de la bêta-thalassémie (E. Gluckman, Hôpital Saint-Louis, Paris)
- Thérapie génique du déficit immunitaire combiné sévère lié à une déficience en enzyme Adénosine Déaminase (MG. Roncarollo, Milan)
- Thérapie génique du déficit immunitaire SCID lié à l'X (A. Fischer, Hôpital Necker, Paris)
- Thérapie génique dans l'Epidermolyse Bulleuse Jonctionnelle (EBJ) non létale (M. de Luca- Venise / Meneguzzi, Nice)
- Thérapie génique de la maladie de Wiskott-Aldrich (A. Gally, Généthon)
- Thérapie génique des maladies lysosomales - maladies de Hurler et de Sanfilippo (JM Heard, Institut Pasteur)
- Thérapie génique de l'Amaurose de Leber, une rétinite pigmentaire (F. Rolling, CHU de Nantes)

## 1998

- création de Génopole

## 2000

- premières avancées des génothérapies : bébés bulle, maladie de Huntington, insuffisance cardiaque
- appel d'offres commun AFM/Inserm sur les maladies rares

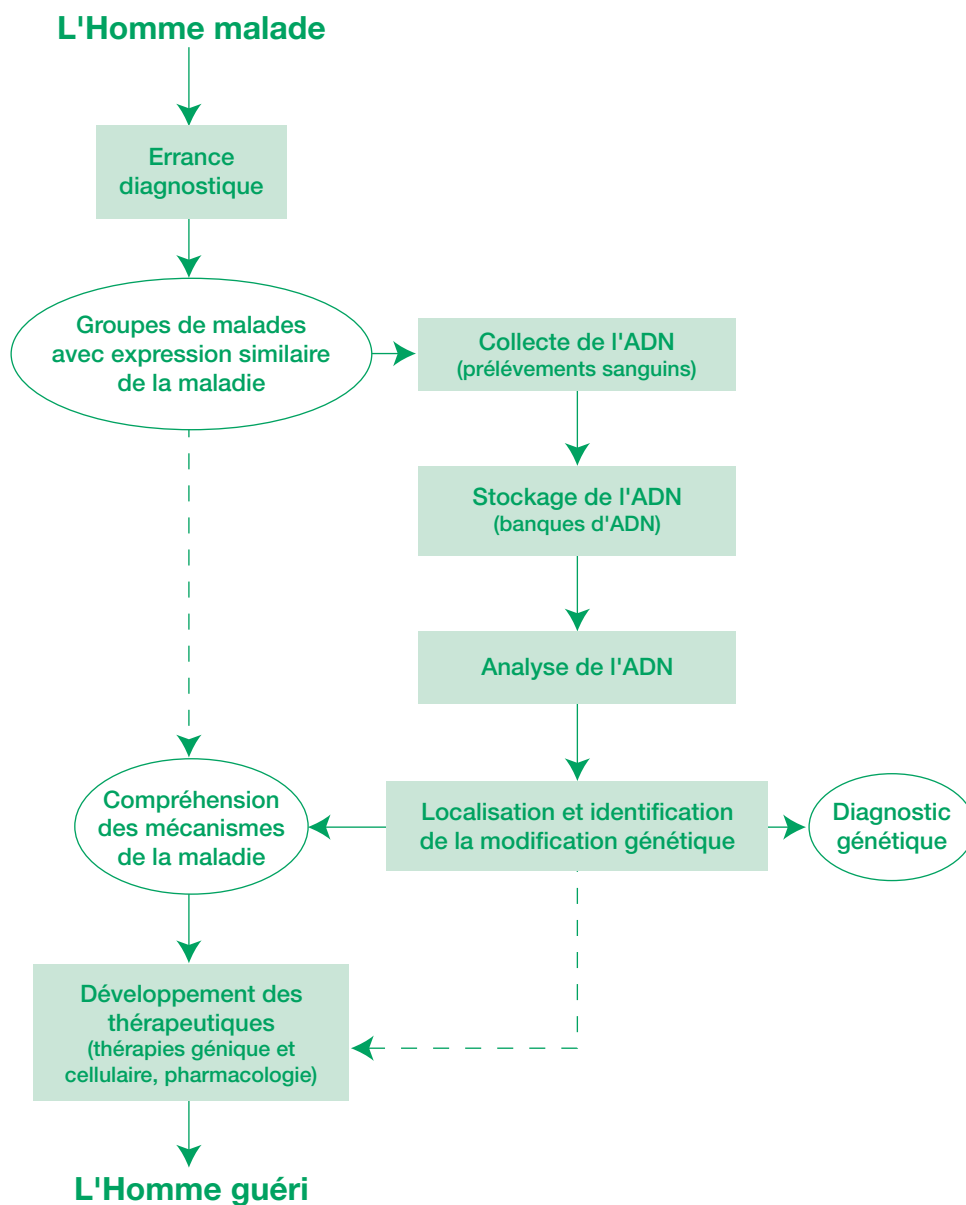
## 2002

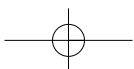
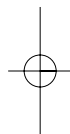
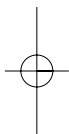
- création de l'Institut des Maladies Rares

## 2005

- lancement du projet I-Stem dédié à la recherche sur les cellules souches embryonnaires

## LE CHEMIN DU MÉDICAMENT





# VIVRE EN ATTENDANT LES THÉRAPIES

**L**ongtemps ignorées de tous – science, médecine, pouvoirs publics...- les personnes atteintes de maladies neuromusculaires ont dû faire face à une situation d'exclusion limitant tout projet de vie. Prenant en main leur destin, les malades, à travers l'AFM, ont développé des solutions innovantes pour lutter contre leurs maladies, évolutives et très lourdement invalidantes. La plupart de ces actions sont applicables à d'autres pathologies rares et ont été prises en compte dans le Plan National Maladies Rares, lancé fin 2004, par les pouvoirs publics.

## SORTIR DE L'OUBLI

### Changer le regard

Au-delà de l'opération de collecte qui permet à l'AFM de financer ses projets, le Téléthon a, depuis sa création, mobilisé toute une population autour de maladies méconnues. Il a mis en lumière des personnes que la maladie ou la situation de handicap avaient reléguées au ban de la société, en leur donnant l'occasion de s'exprimer, de témoigner de leur quotidien, de leurs attentes et de leurs espoirs. C'est un formidable vecteur de sensibilisation qui a changé le regard du public et fait découvrir des maladies longtemps ignorées. Ainsi, le Téléthon, à travers des maladies aussi diverses que les **rétinites pigmentaires**, l'**épidermolyse bulleuse**, la **cutis laxa**, la **sclérose latérale amyotrophique**, le **syndrome de Usher**, la **neurodystrophie axonale infantile** et bien d'autres, a permis de faire comprendre et de médiatiser le terme de "maladie rare". Aujourd'hui, au moment du Téléthon, c'est toute une population qui participe au combat contre la maladie et contribue à développer la médecine de demain.

### Exister à travers la représentation associative

Convaincue que le mouvement associatif est le plus efficace pour porter la revendication des malades, l'AFM a soutenu la création et le développement de structures associatives dédiées aux maladies rares, notamment en leur apportant l'essentiel de leur financement.

En 1997, l'AFM a contribué, avec VLM (Vaincre la Mucoviscidose, anciennement AFLM), la Ligue Nationale contre le Cancer et AIDES Fédération nationale,

## VIVRE EN ATTENDANT LES THÉRAPIES

à la création d'EURORDIS. EURORDIS est une fédération européenne d'associations de maladies rares, dont la première mission a été d'accompagner l'élaboration du règlement européen sur les médicaments orphelins, adopté en décembre 1999. Aujourd'hui, avec 260 associations membres de plus de 30 pays différents et représentant plus de 1000 maladies rares, EURORDIS est un interlocuteur consulté et écouté sur le plan européen. Il contribue, à ce titre, à développer l'accès aux thérapies, à l'information, aux services d'entraide pour les personnes atteintes de maladies rares et suscite par ailleurs le développement de recherches centrées sur les besoins des malades. EURORDIS participe au COMP (Comité pour les médicaments orphelins) et à différents groupes de travail au sein de l'Agence européenne du médicament.

En France, l'AFM a soutenu la création, en 2000, de l'Alliance Maladies Rares, dans l'objectif de faire reconnaître dans notre pays la problématique des maladies rares. Collectif d'associations, l'Alliance a pour principales missions de faire connaître les enjeux de ces maladies, d'améliorer la qualité de vie des personnes malades, de promouvoir l'espoir de guérison par la recherche et d'être le porte-parole des associations et des malades. Financée par l'AFM à hauteur de 80 %, l'Alliance rassemble 163 associations, représentant plus de 1000 maladies et plus d'un million de malades. Aujourd'hui, c'est un interlocuteur reconnu qui représente et défend les spécificités des maladies rares dans de nombreuses structures officielles.

Enfin, l'AFM a souhaité renforcer l'action et la visibilité de ces structures en soutenant leur regroupement au sein d'une Plateforme Maladies Rares qui accueille, depuis 2001, en un même lieu, les principaux acteurs associatifs et publics œuvrant dans le domaine des maladies rares : Alliance Maladies Rares, EURORDIS, Institut des Maladies Rares, Maladies Rares Infos Service, Orphanet.

### Faire reconnaître la problématique des maladies rares

Parce que la prise en compte dans le système de santé passe par une reconnaissance politique, l'AFM s'est investie pour que la problématique des maladies rares soit reconnue comme un enjeu de santé publique. En 2001, Bernard Barataud, ancien Président de l'AFM publiait dans le cadre du Conseil Economique et Social, une étude dressant un état des lieux et des pistes d'actions.

La loi du 9 août 2004, en retenant les maladies rares comme une des cinq priorités pluriannuelle de santé publique, a marqué une étape importante dans la stratégie de reconnaissance et de prise en compte des maladies rares. Cette priorité s'est concrétisée avec le lancement fin 2004 du Plan National Maladies Rares qui s'est fixé comme priorité d'"assurer l'équité pour l'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge". Ce Plan prévoit l'engagement de 108,46 M€ pour la période 2005-2008. Il s'articule autour de 10 axes stratégiques concernant l'épidémiologie, le dépistage, l'accès aux soins, le développement de la recherche, l'information et la formation des professionnels de santé...

## “ TÉMOIGNAGE ”

Tout a commencé en 1999, quand, avec l'AFM, une poignée d'associations a décidé de créer l'Alliance Maladies Rares. Le mouvement initié à ce moment-là a abouti à une vraie révolution. Aujourd'hui, les pouvoirs publics labellisent et financent les centres de référence pour les maladies rares et assurent plus de la moitié du budget de Maladies Rares Info Services, jusque-là pris en charge par l'AFM. Enfin, nous avons trouvé un écho ! Les personnes atteintes de maladie rare ne sont plus des parias de la santé ! Elles existent, sont entendues, informées. Et elles sont actrices : les associations donnent leur avis sur le fonctionnement des centres de référence.

Une maladie chronique est un deuxième moi : le malade la vit et doit donc être impliqué dans le système de soins. Le Téléthon a beaucoup joué dans cette reconnaissance, en révélant les maladies rares au grand jour et en nous donnant les moyens financiers d'agir.

*Jacques Bernard, Président de Maladies Rares Info Services*

## MALADIES RARES, DE LA RECONNAISSANCE AUX THÉRAPEUTIQUES


**FOCUS**

Depuis 1999, l'Union européenne dispose d'un règlement destiné à encourager le développement de médicaments pour les maladies rares. Ce dispositif a pour objectif d'inciter, par des mesures fiscales, l'industrie pharmaceutique à financer des programmes de recherche et développement sur des médicaments, qui autrement ne seraient pas rentables. Sept ans après son adoption, 391 médicaments ont été désignés comme orphelins et 29 ont été mis sur le marché. Ils concernent 25 maladies et traitent un million de malades en Europe, sur les 25 à 30 millions concernés par une maladie rare.

### Défendre le droit des malades

C'est pour faire valoir l'intérêt des malades que l'AFM est membre du Collectif inter-associatif sur la santé (CISS). Il rassemble, depuis 1996, les principales associations nationales de personnes malades ou handicapées, de consommateurs et de familles et intervient, au nom des malades, sur des sujets essentiels comme le projet de loi sur le droit des malades, la modernisation du système de santé ou la réforme de l'assurance maladie.

## ÊTRE CITOYEN À PART ENTIÈRE

### Restaurer l'égalité des chances

Être citoyen à part entière, c'est pouvoir élaborer un projet de vie, accéder à une vie sociale sans être stoppé par la maladie et ses conséquences. C'est dans cet état d'esprit que l'AFM défend, depuis de nombreuses années, le droit à compensation. Ce principe vise à restaurer l'égalité des chances en donnant accès à l'ensemble des aides nécessaires à l'autonomie de chaque personne en situation de handicap (aides techniques et humaines, aménagement du lieu de vie). L'objectif est de restaurer l'égalité des chances en donnant accès à l'ensemble des aides nécessaires à l'autonomie de chaque personne en situation de handicap (aides techniques et humaines, aménagement du lieu de vie). L'inscription du droit à compensation dans la loi du 11 février 2005 sur l'égalité des droits, des chances, la citoyenneté et la participation des personnes handicapées marque l'aboutissement d'un long travail de lobbying mené par l'Association et ses partenaires. L'AFM s'est fortement impliquée dans les travaux de mise en œuvre de la loi et notamment dans l'élaboration des décrets d'application. A ce titre, elle veille à ce que la mise en place des MDPH (Maisons départementales des personnes handicapées) et la mise œuvre de la prestation de compensation du handicap soient conformes à la lettre et à l'esprit de la loi. Elle milite activement pour que la nouvelle culture voulue par la loi se traduise par des changements effectifs et concrets dans tous les départements.

En attendant la mise en œuvre de la prestation de compensation, l'AFM poursuit son aide à l'acquisition d'aides techniques par le biais d'un Fonds d'aide personnalisée. Au-delà des maladies neuromusculaires, l'AFM a doté l'APF (Association des Paralysés de France) d'un fonds similaire pour toute personne touchée par un handicap moteur, quelle qu'en soit l'origine.

### Compenser les incapacités

Dans le domaine des aides techniques, l'AFM soutient, depuis de nombreuses années, le développement d'aides techniques innovantes, qui permettent de restaurer le geste interrompu par la maladie : robot manipulateur, fauteuil

## VIVRE EN ATTENDANT LES THÉRAPIES

électrique, conduite par minimanche, tourne-pages... Elle encourage l'innovation technologique en finançant des projets de recherche novateurs et en contribuant à l'élaboration puis à l'évaluation de prototypes. Enfin, elle participe à la diffusion de l'information sur les moyens de compensation disponibles en Europe.

### Choisir son lieu de vie

Lorsqu'on devient jeune adulte, on aspire naturellement à pouvoir choisir son lieu de vie. Pour proposer une alternative au domicile familial ou à l'institution, l'AFM a engagé en 1991 un programme expérimental de recherche sur les conditions rendant possible la vie à domicile de personnes totalement dépendantes et trachéotomisées. Ce travail a abouti à la construction en 1997 de "Gâte-Argent" à Angers : 10 appartements intégrés dans un ensemble de logements HLM, avec une formule "d'habitat-services" garantissant aux locataires une sécurité maximale. Ce programme a permis de démontrer la faisabilité et l'intérêt d'un tel projet : il peut désormais être décliné dans d'autres lieux.

### Favoriser la participation sociale

C'est pour répondre aux spécificités des maladies neuromusculaires que l'AFM a mis en place en 1988 un nouveau métier : le technicien d'insertion. Issu des professions médico-sociales, il intervient à la demande des familles pour les accompagner dans leur projet de vie. À l'interface entre le sanitaire et le social, il aide les personnes malades et leur famille à trouver des solutions aux problèmes posés par la maladie dans la vie quotidienne et à chaque étape de son évolution : diagnostic, soins, moyens de compensation, scolarité, emploi... Entre 2002 et 2004, l'AFM a engagé des expérimentations pour valider la pertinence et l'utilité de ce nouveau métier pour d'autres maladies évolutives et invalidantes : personnes trisomiques, atteintes de maladies neurologiques évolutives ou en situation de handicap complexe, personnes atteintes de maladies rares... Ces expérimentations ont contribué à enrichir la connaissance du métier. Elles ont confirmé l'utilité sociale de ce nouveau métier et indiquent que sa transposition peut servir l'intérêt général, en s'inscrivant aisément dans l'évolution des politiques publiques actuelles. C'est dans ce cadre qu'à la rentrée 2006, l'AFM s'est engagée, en collaboration avec l'université de Paris VIII, dans l'élaboration d'une proposition de formation universitaire ouverte à d'autres professionnels partageant les mêmes pratiques d'accompagnement.

L'Association a, par ailleurs, organisé, en janvier 2006, en partenariat avec l'Alliance Maladies Rares, un débat public sur l'accompagnement des personnes atteintes de maladies rares, évolutives et physiquement invalidantes. Les recommandations qui en sont issues ont été élaborées par un groupe de travail composé de personnes concernées par des maladies rares aux caractéristiques variées. Elles portent notamment sur l'amélioration des pratiques et attitudes professionnelles ainsi que sur l'évolution des dispositifs actuels.

## “ TÉMOIGNAGE ”

...

L'association GEIST 21 Gironde a pour objectif d'accompagner la personne porteuse de trisomie 21, dans une intégration en milieu ordinaire de vie, à partir d'un projet individualisé.

Nous avons rencontré l'AFM lors de réunions locales et la convergence de nos points de vue est vite apparue.

L'AFM a accepté de mettre à disposition un technicien d'insertion (TI) pendant neuf mois.

Cette fonction présente un grand intérêt pour les familles : elles sont face à un professionnel qui les écoute, répond à leurs questions et les aide à faire émerger leur projet. Pour un enfant de moins de six ans, il s'agit tout d'abord qu'il prenne sa place dans la cellule familiale puis qu'il aille à l'école. Dans la réalité, l'intégration scolaire est difficile : ce professionnel qui accompagne la famille et l'enfant va crédibiliser la démarche.

Cette expérimentation a eu un écho très favorable : sur les 120 familles du département, le TI en a rencontré près de 50. Des parents ont pu développer leur projet, très rapidement et de façon très positive.

Aujourd'hui, des actions sont menées par la Fédération nationale des GEIST pour trouver les financements nécessaires à un développement et à une généralisation de ce type d'intervention.

*Philippe Clément,  
Président de GEIST 21 Gironde*

## MALADIES RARES, DE LA RECONNAISSANCE AUX THÉRAPEUTIQUES

## “ TÉMOIGNAGE ...”

Le centre de référence des leucodystrophies s'appuie sur deux équipes travaillant ensemble depuis 10 ans : celle du CHU de Clermont-Ferrand et celle du Pr. Patrick Aubourg, à l'hôpital St-Vincent de Paul, (Paris). Grâce à cette labellisation, les professionnels de santé, qui assurent le suivi de proximité des malades nous identifient mieux et nous appellent pour des conseils pratiques sur le cheminement diagnostique ou les soins. C'est une de nos missions : transmettre notre savoir-faire pour améliorer la prise en charge des malades. De leur côté, les familles qui souhaitent avoir la confirmation d'un diagnostic ou l'avis de spécialistes de ces maladies peuvent venir nous voir. Nous avons aussi accès à des suivis de cohortes de malades, ce qui va permettre d'améliorer la connaissance de la maladie et la qualité des soins. De plus, nous participons à la recherche fondamentale et thérapeutique : Patrick Aubourg a, par exemple, commencé un essai de thérapie génique.

Pour assurer ces missions, nous avons reçu des moyens supplémentaires : une coordinatrice paramédicale à plein temps répond aux appels des familles, assure le lien avec l'équipe médicale, organise le séjour en cas d'hospitalisation ... L'accueil des familles y a beaucoup gagné. Qu'il s'agisse d'accès au diagnostic, de prise en charge au quotidien ou d'avancée de la recherche clinique, les centres de référence sont un vrai progrès.

*Odile Boespflug-Tanguy, coordinatrice du centre de référence des leucodystrophies*

## LUTTER CONTRE L'ERRANCE DIAGNOSTIQUE

Au-delà du déficit de connaissance et de reconnaissance sociale, la principale difficulté à laquelle les malades se trouvent encore trop souvent confrontés est l'errance diagnostique. Aujourd'hui, sur les 6 000 maladies rares connues, seulement 2 200 anomalies génétiques ont été identifiées. Cela signifie que, pour les deux tiers des maladies rares d'origine génétique, on dispose de peu d'éléments sur le plan génétique et les possibilités diagnostiques sont quasiment nulles. Les personnes concernées n'ont pas accès à la filière santé et sont " privées " de toute perspective thérapeutique. Or l'ignorance qui entoure ces maladies peut être à l'origine de véritables catastrophes : prises en charges inadaptées, aux conséquences parfois très graves ; naissances multiples d'enfants handicapés ; décès...

Face à cette problématique qui touche avant tout des personnes se trouvant dans l'impossibilité de se construire un quotidien ou de se projeter dans l'avenir, l'AFM met en place des actions pour réduire le temps qui sépare les premiers symptômes de l'établissement du diagnostic. La contribution des centres de références, définis dans le Plan National Maladies Rares est, sur ce point, capitale. De son côté, l'AFM poursuit son action en matière d'accélération de la connaissance des gènes.

### Faciliter l'accès à l'information

Consciente du fort déficit d'information de la part des professionnels de santé autour de ces maladies, l'AFM a dès 1995, développé des outils d'information. En 1995, l'Association a créé Allo-Gènes, un service d'information sur les maladies génétiques. Depuis 2002, " Maladies Rares Info Services " a repris et développé les missions d'Allo-Gènes. Ce service destiné aux particuliers -familles, malades...- et aux professionnels de santé est accessible au N° Azur 08 10 63 19 20. Dans le cadre du



## DATES-CLÉS

**1988**

création du métier de Technicien d'Insertion (TI)

**1991**

lancement du programme d'habitat-services "Gâte-Argent"

**1994**

lancement du Plan Génome et Santé pour favoriser le transfert des découvertes en génétique vers le corps médical

**1995**

création d'Allo-Gènes

23

## VIVRE EN ATTENDANT LES THÉRAPIES

Plan National Maladies Rares, la qualité de ce service a été reconnue et son activité est désormais co-financée par l'INPES (Institut national de prévention et d'éducation pour la santé) et l'AFM.

Parallèlement, l'AFM a soutenu la mise en place en 1996 d'Orphanet, en collaboration avec l'Inserm. Orphanet est une base de données sur les maladies rares et les médicaments orphelins, consultable par internet. Elle recense des informations sur les programmes de recherche en cours, les laboratoires de diagnostics, les associations de malades, les consultations spécialisées... Aujourd'hui, l'information d'Orphanet couvre 34 pays européens. Afin de mettre à disposition de tous l'information sur l'actualité de la recherche et la prise en charge de ces maladies, l'AFM finance la newsletter " Orphanews " diffusée à plusieurs milliers de lecteurs.

### Constituer des réseaux de compétence

Parce qu'un diagnostic juste et précis détermine une prise en charge adaptée à chaque maladie, l'AFM a soutenu la mise en place dans toute la France de consultations pluridisciplinaires dédiées aux maladies neuromusculaires. Elles garantissent aux malades la qualité des soins et une prise en charge dans un même lieu, par les différents spécialistes concernés. Forte de son expérience, l'Association a participé dès 2002 au groupe de travail ministériel chargé de la rédaction d'un cahier des charges établissant les spécifications de consultations pluridisciplinaires pouvant être labellisées " centre de référence de maladies rares ".

En 2004, la labellisation des premiers centres de référence, dans le cadre du Plan national maladies rares a initié un nouveau mouvement d'amélioration de l'accès à un diagnostic et à des soins adaptés. En 2006, 103 centres de références ont été labellisés. Interlocuteurs privilégiés des professionnels de santé et des associations de malades, ils ont pour mission de faciliter le diagnostic et de définir une stratégie de prise en charge thérapeutique. Ils développent et coordonnent les travaux de recherche et participent à la formation et à l'information des professionnels de santé, des malades et des familles.

## CHIFFRES-CLÉS

%

### Orphanet :

- 1400 maladies rares répertoriées
- 34 pays contributeurs
- 18000 visiteurs par jour dont 51 % sont des professionnels et 33 % des malades et leurs proches

### Maladies Rares

#### Info Services :

- Plus de 7000 demandes d'information chaque année, portant sur plus de 1000 pathologies, dont 85 % du public et 15 % des professionnels de santé

1996

création  
d'Orphanet

1997

création  
d'Eurodis

1999

- adoption du règlement européen sur les médicaments orphelins
- manifestation organisée par l'AFM et l'APF sur le thème "personnes handicapées, citoyens à part entière"

2000

- première naissance en France d'un bébé indemne grâce au DPI
- création de l'Alliance Maladies Rares

24

## MALADIES RARES, DE LA RECONNAISSANCE AUX THÉRAPEUTIQUES

## “ TÉMOIGNAGE ...”

Valentin a bénéficié du premier diagnostic pré-implantatoire en 2000. Aujourd'hui, il va bien et nous sommes très heureux. On ne pouvait plus s'en remettre au hasard après avoir eu un petit garçon décédé d'un déficit enzymatique génétique (**déficit en orthonine carbamyl transferase**), ensuite une interruption médicale de grossesse puisque le fœtus était atteint de la même maladie génétique et pour finir une petite fille elle aussi décédée. C'était trop dur, il nous fallait de l'aide. Il fallait un coup de pouce de la médecine moderne et la génétique en fait partie. Cette méthode n'est peut-être pas naturelle, mais elle donne la vie et c'est un progrès formidable. Aujourd'hui, nous sommes très heureux : que Valentin soit là et que la génétique nous ait aidés.

*Mme Reuiller, maman de Valentin*

Par ailleurs, afin d'améliorer la qualité et la fiabilité des diagnostics de maladies particulièrement complexes, le Plan National Maladies Rares a poursuivi le soutien engagé en 2003 à destination des laboratoires de biologie moléculaire chargés du diagnostic.

En matière de diagnostic, l'AFM a défendu dès 1995 la possibilité pour les familles touchées par des maladies graves et mortelles, d'avoir accès au diagnostic pré-implantatoire, tel qu'il était prévu dans la loi de juillet 1994. Cette technique, dispensée par trois centres en France (Paris, Montpellier, Strasbourg) permet aujourd'hui à des couples d'envisager de nouvelles grossesses pour des maladies rares comme la **mucoviscidose**, le **syndrome de l'X fragile**, la **maladie de Tay-Sachs**, la **maladie de Von Recklinghausen**.

**2001**

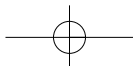
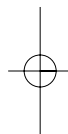
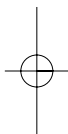
création de la Plateforme Maladies Rares

**2004**

lancement du Plan National Maladies Rares et labellisation des premiers centres de référence pour les maladies rares

**2005**

loi du 11 février sur l'égalité des droits, des chances, la citoyenneté et la participation des personnes handicapées



## CONCLUSION

**D**epuis moins de deux ans, la stratégie d'innovation et de revendication de l'AFM a porté ses fruits, comme l'atteste l'engagement des pouvoirs publics dans deux domaines essentiels : la reconnaissance des maladies rares comme priorité de santé publique et l'instauration, par la loi du 11 février 2005, du droit à compensation. Deux domaines dans lesquels l'Association a agi sans relâche pendant de nombreuses années pour faire émerger une prise de conscience et exprimer les attentes des malades.

Désormais, l'énergie de l'Association se porte sur l'effectivité et la pérennité de ces engagements : elle exercera une vigilance permanente pour que ces lois deviennent des réalités pour tous ceux qui sont concernés par des maladies rares.

En matière de droit à compensation, il s'agit de parvenir à une application pleine et entière de la loi : un objectif qui nécessitera certainement un changement de culture pour de nombreux interlocuteurs des personnes en situation de handicap.

Dans le domaine des maladies rares, les enjeux portent sur la recherche : identification des gènes à l'origine des maladies génétiques rares, amélioration des diagnostics et de la prise en charge, développement de thérapeutiques ciblées.

### “ TÉMOIGNAGE

... Toutes ces avancées ont bénéficié de l'élan formidable que l'Association française contre les myopathies (AFM) a su donner très tôt pour la cause des maladies rares, que ce soit en recherche fondamentale ou pour le développement des thérapeutiques. L'AFM a été à l'initiative d'une véritable prise de conscience collective de l'importance des maladies rares ; elle est devenue un acteur et un partenaire incontournable des professionnels de santé, des chercheurs et des pouvoirs publics. Elle a investi près de 180 millions d'euros au cours de ces cinq dernières années.

Je tiens à les en féliciter et à les remercier, et par la même, à remercier tous les Français qui chaque année participent généreusement au Téléthon par leurs dons ou leur investissement personnel...

*Philippe Douste-Blazy*

*Ministre de la Santé et de la Protection Sociale*

*Extrait du discours de lancement du Plan maladies rares, le 20 novembre 2004*

# ANNEXES

## MALADIES RARES

### (HORS MALADIES NEUROMUSCULAIRES)

pour lesquelles l'AFM a subventionné directement  
des programmes de recherche\*

Adrénoleucodystrophies	Génodermatoses
Adrénoleucodystrophie liée à l'X	Glaucome héréditaire familial
Amyloses héréditaires	Glycogénoses de type 1a et 1b
Angiodèmes héréditaires	Hématurie familiale
Anomalies de l'oxydation des acides gras	Hémochromatose
Ataxie-Télangiectasie	Hémophilie B
Ataxies cérébelleuses	Hydrocéphalie liée à l'X
Ataxies héréditaires	Hypercholestérolémie familiale
Athérosclérose	Hypertension pulmonaire chronique
Atrophie olivo-ponto-cérébelleuse	Incontinentia pigmenti
Autisme infantile	Leucémies
Cancers colorectaux	Leucoencéphalie
Cancers du sein familiaux	Lissencéphalie
Cancers primaires du foie	Maladies dégénératives du cervelet et de la moelle épinière
Cardiomyopathies dilatées	Maladie de Byler/syndrome d'Alagille
Cardiomyopathies hypertrophiques	Maladie de Crigler-Najjar
Cardiomyopathies idiopathiques	Maladie de Crohn
Chondrodysplasies	Maladie de Fanconi
Choriorétinopathie de Birdshot	Maladie de Friedreich
Convulsions fébriles	Maladie de Hirschsprung
Convulsions néonatales bénignes	Maladie de Huntington
Cutis laxa	Maladie de Parkinson
Cystinose	Maladie de Pelizaeus-Merzbacher
Craniosténoses	Maladie de Rendu Osler
Dégénérescences maculaires	Maladie de Strümpell-Lorrain
Déficience mentale liée au chromosome X	Maladie de Tay-Sachs
Déficit en Malonyl-CoA mutase	Maladie de Von Hippel-Lindau
Déficit en medium chain Acyl-CoA déshydrogénase	Maladie de Willebrand
Déficits immunitaires	Maladies autoimmunes
Dermopathie restrictive	Maladies héréditaires de l'érythrocyte
Drépanocytose	Maladies lysosomales
Dysfonction synusale	Maladies osseuses/ostéogénèse imparfaite
Dyskinésies ciliaires	Maladies peroxysomales
Dystonies	Malformations cardiaques congénitales
Dystrophies rétinienne	Méningiomes
EAE	Méthémoglobinémie congénitale
Ectodactylie	Microarrangements chromosomiques
Epidermolyses bulleuses	Mucopolysaccharidoses de type II
Epilepsie myoclonique	Mucoviscidose
Epilepsies idiopathiques	Nanismes
Epithélium thymique	Néphronoptise
Fièvre méditerranéenne	

ANNEXES

Neurofibromatose  
 Neuropathies amyloïdes  
 Ostéopétrose maligne infantile  
 Pancréatite chronique familiale  
 Paraplégies spastiques  
 Persistance des canaux de Müller  
 Phénylcétonurie  
 Polyarthrite rhumatoïde  
 Polyendocrinopathies  
 Polypose adénomateuse  
 Porphyries aiguës  
 Progeria  
 Pseudohypoadostéronisme  
 Remaniement chromosomique  
 avec holoprosencéphalie  
 Résistance à la parathormone  
 Retards mentaux  
 Rétinites pigmentaires  
 Schizophrénie  
 Sclérose en plaques  
 Sclérose latérale amyotrophique  
 Sclérose tubéreuse de Bourneville  
 Surdités congénitales  
 Surdités par aplasie majeure de l'oreille  
 Syndrome d'Alport  
 Syndrome d'Angelman  
 Syndrome de Beckmann-Wiedemann  
 Syndrome de Chediak-Higashi  
 Syndrome de Di George  
 Syndrome de Down  
 Syndrome de Gorlin  
 Syndrome de Holt-Oram  
 Syndrome de Kallmann de Morsier  
 Syndrome de l'X fragile  
 Syndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedt  
 Syndrome de Marfan  
 Syndrome de Meckel  
 Syndrome d'Ondine  
 Syndrome de Prader Willi  
 Syndrome de Rett  
 Syndrome de Turner  
 Syndrome de Werner

Syndrome de Wiskott-Aldrich  
 Syndrome du QT long  
 Thrombasthénie de Glanzmann  
 Thromboses  
 Trichothiodystrophie  
 Uvéitis chronique  
 Xeroderma pigmentosum

\* Cette liste ne prend pas en compte les maladies stockées dans la banque de cellules et d'ADN de Généthon, ni celles stockées dans la Banque de Tissus pour la Recherche de l'AFM, ni les maladies concernées par les appels d'offres du GIS Institut des Maladies Rares financé par l'AFM.

# INFORMATIONS UTILES

## **AFM**

1 rue de l'internationale BP 59 91 002 Evry - Tél : 01 69 47 28 28  
Numéro Accueil familles (numéro azur) : 0 810 811 088 (prix d'un appel local)  
[www.afm-france.org](http://www.afm-france.org)

## **Plateforme maladies rares**

Hôpital Broussais - 102 rue Didot- 75014 Paris  
[www.plateforme.maladiesrares.org](http://www.plateforme.maladiesrares.org)

## **Maladies Rares Info Services** (numéro azur, prix d'un appel local)

0 810 63 19 20

## **Orphanet**

[www.orpha.net](http://www.orpha.net)

## **Alliance Maladies Rares**

Tél : 01 56 53 53 40 - [www.alliance-maladies-rares.org](http://www.alliance-maladies-rares.org)

## **Eurordis**

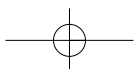
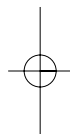
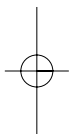
Tél : 01 56 53 52 10 - [www.eurordis.org](http://www.eurordis.org)

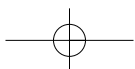
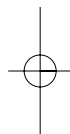
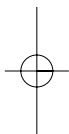
## **Institut des Maladies Rares**

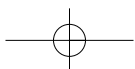
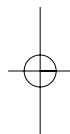
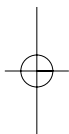
Tél : 01 58 14 22 81 - [www.institutmaladiesrares.net](http://www.institutmaladiesrares.net)

Rédaction : la Clé des Mots / Direction de la Communication de l'AFM  
Création et réalisation : Néologis / Direction de la Communication de l'AFM  
novembre 2006

Toute reproduction totale ou partielle doit être soumise à l'accord préalable de la Direction de la Communication de l'AFM









Association Française contre les Myopathies

Association reconnue d'utilité publique

1, rue de l'Internationale - BP 59  
91002 Evry cedex  
Téléphone : 01 69 47 28 28  
Télécopie : 01 60 77 12 16  
[www.afm-france.org](http://www.afm-france.org)

**Siège social :** AFM - Institut de Myologie  
47-83, boulevard de l'Hôpital  
75651 Paris cedex 13