

La structuration en réseaux des recherches et des soins : une nécessité dans un paysage complexe et international

Pr Cyril GOIZET

Deux décennies après la découverte du gène et de la mutation responsable de la maladie de Huntington (MH), celle-ci reste incurable en dépit des avancées considérables dans la connaissance de ses mécanismes cellulaires et moléculaires. La complexité des anomalies neuronales à l'origine des maladies neurologiques, héréditaires ou non, est aujourd'hui une évidence et explique la lenteur pour accéder à des avancées thérapeutiques majeures aussi bien pour la MH que pour la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson. La rareté des maladies héréditaires (neurologiques ou non) constitue *a priori* un obstacle supplémentaire pour mener à bien cette recherche thérapeutique en raison des nombreuses difficultés méthodologiques auxquelles sont confrontés les cliniciens qui élaborent des essais thérapeutiques.

Dans ce paysage, la MH a tendance à faire figure d'exception. En effet, la recherche dans toutes ces composantes, fondamentale, translationnelle et clinique, est particulièrement active depuis plus de 10 ans, attirant aussi bien des équipes de chercheurs académiques essentiellement financées par des budgets publics que des gros laboratoires pharmaceutiques à visibilité mondiale ou encore des firmes de biotechnologie en devenir. Les explications sont multiples reposant essentiellement sur les nombreux points communs partagés par la MH avec les autres maladies neurodégénératives dont les fréquentes maladies d'Alzheimer et de Parkinson (et donc si un progrès est obtenu dans la MH il pourrait peut-être aussi se décliner dans les autres maladies beaucoup plus fréquentes...) et sur le fait que la MH est une maladie « fréquente » parmi les maladies rares. Ce contexte particulier de la MH a engendré très tôt une réflexion de la part de la communauté des médecins et des chercheurs impliqués, sur la possibilité de se regrouper au sein de réseaux de recherche clinique, à l'image des malades qui se regroupent au sein d'une association. Le but d'un tel réseau est de favoriser les échanges, d'améliorer ainsi la diffusion des connaissances et des informations, de développer et d'utiliser des outils communs objectifs d'évaluation clinique, de définir des recommandations de prise en charge, de favoriser l'émulation et la complémentarité afin de mieux connaître toutes les composantes de la maladie et en particulier son histoire naturelle. La France a été pionnière dans le développement d'un réseau de recherche clinique sur la MH avec la création dès 2001 du réseau Huntington de Langue Française (RHLF) sous l'impulsion du Pr Anne-Catherine Bachoud-Levi destiné à fédérer les acteurs de la recherche clinique en France. L'Europe a suivi en 2006 avec la création du réseau Européen « *European Huntington Disease Network* » (EHDN) permettant le développement progressif d'un registre de malades (Registry) dans lequel s'est naturellement intégré le RHLF. Actuellement, un nouveau réseau de recherche clinique, mondial cette fois-ci, est en cours de développement, intégrant petit à petit les équipes des pays européens du Registry. Ce réseau mondial, dénommé « *Enroll-HD* » et financé par la fondation du CHDI aux USA, associe non seulement les acteurs de la recherche clinique mais aussi des équipes de recherche fondamentale académiques et industrielles. Le but d'*Enroll-HD* est d'accélérer le temps pour accéder à des thérapies efficaces dans un temps le plus court possible en finançant directement des projets de recherche et en favorisant les connexions entre toutes ces équipes pour développer des essais thérapeutiques. Ce réseau est destiné à exister jusqu'à ce que la MH soit vaincue.

En parallèle, les réseaux de soins spécialisés dans la MH se sont également mis en place au niveau national dans le cadre du plan Maladies Rares N° 1 (2004-2008) avec la création d'un Centre de

Référence Maladies Rares (CRMR) sur la MH, avec deux sites coordonnateurs sur Créteil et Paris, labellisé en 2004. Ce CRMR réunit un ensemble de compétences pluridisciplinaires organisées autour d'équipes médicales expertes sur la MH. Il vise à développer, améliorer les tests diagnostiques, l'information génétique, la prise en charge et la recherche thérapeutique. Une quinzaine de Centres de Compétence Maladies Rares (CCMR), en lien avec le CRMR, sont aussi répartis sur tout le territoire, la plupart étant membres du RHLF, du *Registry* et bientôt d'*Enroll-HD*. Plusieurs essais thérapeutiques ont pu être menés des dernières années dans certains de ces centres. Au-delà de leur participation à la recherche, CRMR et CCMR œuvrent en premier lieu à la prise en charge des malades et de leurs apparentés, proposant un suivi standardisé au minimum annuel et la coordination des soins courants en lien avec tous les acteurs (médicaux, paramédicaux, sociaux) impliqués. Néanmoins, un immense travail reste à effectuer pour favoriser la coordination effective au niveau local de soins individuels souvent complexes tant les besoins sont immenses dans le cadre de la prise en charge de cette maladie progressivement invalidante. Récemment des Equipes Relais Handicaps Rares (ERHR) ont été déclinées au niveau régional afin de faire, entre autres, un état des lieux des besoins médico-sociaux au sens large du terme dans le champ des maladies complexes à handicaps rares. Plusieurs ERHR ont intégré la MH dans leur champ d'action, mais malheureusement pas toutes, illustrant ce chemin restant à parcourir pour optimiser au maximum la diffusion et la qualité des soins adaptés à la MH.