

**P. 1 • PRISE EN CHARGE** Continuer les soins pendant la crise sanitaire • **MALADIE DE HUNTINGTON** La maladie n'est plus un tabou • **P. 2 • DÉFI** Lutter contre l'errance diagnostique - Mieux vivre avec une sclérodémie • **ARN INTERFÉRENT** Nouveau traitement dans l'hyperoxalurie primitive de type 1 (HP1) • **MUCOVISCIDOSE ET RECHERCHE** L'impossible comme point de départ • **ORGANISATION** Favoriser l'accès précoce aux traitements • **P. 3 • ENGAGEMENT** Une approche holistique des parcours de soins • **HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE** Détecter plus tôt pour mieux traiter • **AMYOTROPHIE SPINALE** Un diagnostic précoce crucial • **P. 4 • THÉRAPIE GÉNIQUE** Un nouveau paradigme dans les maladies rares - **CHU DE MONTPELLIER** Un centre de référence dans le traitement de l'AADC.



© Franck Beloncle / AFM-Téléthon / DR

## → TRIBUNE

**Frédéric Revah**

Directeur général de Généthon

## GÉNÉTHON, TRENTE ANS D'INNOVATION POUR GUÉRIR

2021 marque pour Généthon une nouvelle étape importante et symbolique. Notre laboratoire de R&D en thérapie génique, au modèle non lucratif unique, lance un essai international de thérapie génique pour la myopathie de Duchenne, maladie rare neuromusculaire, emblématique du combat de l'AFM-Téléthon dont nous sommes issus.

En trente ans, Généthon s'est imposé comme pionnier et leader de la thérapie génique des maladies rares, levant un à un les obstacles qui paraissaient insurmontables, révolutionnant les perspectives thérapeutiques pour des maladies longtemps considérées comme incurables. Dans les années 1990, nous publions les premières cartes du génome humain, ouvrant la voie à cette révolution médicale. Aujourd'hui, un premier médicament issu de nos recherches a obtenu une autorisation de mise sur le marché pour l'amyotrophie spinale, un autre est en cours d'autorisation pour une maladie rare de l'œil, un troisième achève ses études cliniques en vue d'une demande d'autorisation...

Généthon représente une force de frappe unique : 10 produits issus de ses recherches ou auxquels il a contribué sont en essai clinique; huit autres devraient y entrer dans les cinq ans pour des maladies rares des muscles, du foie et du sang. Autant d'espoirs qui se concrétisent pour les malades et leurs familles. Avec ces premiers succès, de nouveaux défis sont à relever. Généthon est aux avant-postes pour lever les freins scientifiques et technologiques encore liés à la thérapie génique. Il faut concevoir des vecteurs plus spécifiques et moins immunogènes, développer des approches permettant de réinjecter ces traitements si nécessaire. Il faut améliorer les méthodes de bioproduction pour en diminuer le coût et produire à grande échelle les quantités considérables de médicaments pour l'ensemble des patients éligibles. Il faut également aborder en toute transparence la question des prix de ces traitements, qui doivent être compatibles avec les capacités de remboursement de nos systèmes de santé.

Des enjeux majeurs, à la hauteur de la mission que nous ont fixée les familles et les malades : GUÉRIR. ☘

# Grand Angle

www.grandanglesante.fr

## Spécial Maladies rares

## UNE POLITIQUE NÉCESSAIREMENT EUROPÉENNE

Rares et fréquentes à la fois, les 7 000 maladies rares concernent peu de patients pour chacune, mais n'en touchent pas moins de nombreux Européens. Encore faut-il que les patients soient diagnostiqués pour accéder aux nouveaux traitements.



© Christophe Hargoues-AFM-Téléthon / DR

**Les atouts de la France dans la prise en charge des maladies rares** sont indéniables (trois plans Maladies rares, filières spécifiques, experts reconnus...). Malgré les avancées, reste un besoin crucial non couvert : 95 % des pathologies rares ne bénéficient d'aucun traitement thérapeutique. Ces maladies représentent un enjeu de santé publique européen. « L'accès à la présidence du Conseil

de l'Union européenne de la France en 2022 doit être l'opportunité de donner aux maladies rares une nouvelle impulsion et un nouveau cadre politique européen pour la décennie à venir », avance Laurence Tiennot-Herment, Présidente de l'AFM-Téléthon. Déjà, fin 2008, une dynamique très forte avait été portée aux maladies rares, lors de la présidence de la France au Conseil européen, suivie

de la présidence tchèque. La recommandation du Conseil, qui préconisait le lancement de plans nationaux Maladies rares, dans le sillage de la France, avait été suivie par tous les autres Etats membres. En outre, « la bonne échelle géographique pour les maladies rares ne peut être que l'Europe, en raison de la rareté des centres de référence, des experts et des patients pour chaque pays. Cela afin de diminuer l'errance diagnostique, de stimuler la recherche clinique et d'établir des réseaux transfrontaliers pour les soins et entre les praticiens », observe la Présidente. Enfin, pandémie oblige, « la santé devrait être de plus en plus coordonnée à l'échelle européenne en matière d'innovation, de recherche, d'évaluation et d'accès aux médicaments des maladies rares », ajoute-t-elle. Le plan de relance européen pourrait être l'occasion de conserver le développement de candidats-médicaments sur le Vieux Continent et, donc, sa production. ☘ Christine Colmont

## Prise en charge → CONTINUER LES SOINS PENDANT LA CRISE SANITAIRE

Avec le Covid-19, il a fallu penser à de nouvelles prises en charge des patients atteints de maladies chroniques. Le virage ambulatoire s'est accéléré, selon Laurence Rodriguez, Directrice de la Franchise Maladies rares Sanofi Genzyme.

**La crise sanitaire a profondément désorganisé la prise en charge des patients atteints de pathologies chroniques.** Déprogrammation des rendez-vous, peur face au virus, fermeture ou réorientation des services hospitaliers... les patients atteints de maladies rares n'ont pas échappé aux effets déléteurs d'un pays « à l'arrêt ». De nouvelles solutions ont dû être rapidement mises en place, aidées par la réactivité et l'engagement des acteurs de santé. « Environ la moitié des patients qui bénéficient de nos traitements se rendent toutes les deux semaines dans des services hospitaliers pour recevoir leurs perfusions, explique Laurence Rodriguez, Directrice de la Franchise Maladies rares Sanofi Genzyme. Nous nous sommes

très vite mobilisés pour permettre aux malades d'être traités à leur domicile, y compris pour ceux qui recevaient des traitements réservés à un usage hospitalier via l'hospitalisation à domicile. » Une performance qui doit beaucoup à l'aménagement des règles accepté par les autorités, mais également à la formidable implication des soignants. « Des infirmiers libéraux ont été formés pour sécuriser l'administration des traitements à domicile et éviter toute rupture dans le parcours de soins des patients », précise-t-elle. L'essor de la téléconsultation a également

favorisé le suivi sur le plan psychologique ou encore celui de l'observance. Ces éléments déterminants limitent potentiellement la perte de chance. « La crise sanitaire démontre que la prise en charge à domicile est possible dans des conditions de sécurité optimales, estime Laurence Rodriguez. Il faut poursuivre dans cette voie et sortir certains traitements de leur réserve hospitalière. » Cet épisode pandémique illustre la force de la communauté des maladies

rare, où l'ensemble des parties prenantes travaillent en symbiose pour l'accès des patients aux traitements disponibles. « De nombreux malades restent encore sans solution thérapeutique, rappelle Laurence Rodriguez. Il faut renforcer cette dynamique de partenariat, c'est tous ensemble que nous progressons », un message central dans le contexte de la Journée internationale des maladies rares.

Leader mondial, Sanofi Genzyme exprime à nouveau, à cette occasion, sa volonté de répondre aux besoins des malades. Dans les prochaines années, l'entreprise va proposer de nouveaux médicaments dans l'hémophilie, la maladie de Pompe et la maladie de Niemann-Pick (dite ASMD). « Plus que jamais, nous restons mobilisés aux côtés des patients et de leur famille », conclut Laurence Rodriguez. ☘ Pierre Mongis



Laurence Rodriguez

© Eric Durand - Sanofi Genzyme / DR

## → Maladie de Huntington

## LA MALADIE N'EST PLUS UN TABOU



© Association Huntington / DR

L'Association Huntington France soutient une grande partie des personnes souffrant de cette maladie, ainsi que leurs aidants, dans l'Hexagone. Un accompagnement de tous les jours pour rompre l'isolement.

**Pathologie neuro-évolutive rare** du système nerveux central, la maladie de Huntington se caractérise par des mouvements involontaires choréiques, des troubles psychocomportementaux et des troubles cognitifs. Elle est incurable et se déclenche généralement entre 35 et 55 ans. « Toute personne qui est porteuse du gène muté codant pour la protéine huntingtine (gène dominant) a un risque sur deux de le transmettre. Le côté héréditaire a des conséquences sociales et émotionnelles sur tout l'environnement familial, d'autant qu'il n'existe encore aucun traitement curatif », indique Marc Issandou, Président de l'Association Huntington France. La maladie est complexe, tant pour les malades que pour les aidants, d'où une prise en charge quotidienne indispensable pour mieux l'appréhender et en anticiper les effets.

**SOUTENIR LES PATIENTS, LEURS FAMILLES ET LA RECHERCHE**  
Le rôle des associations dans la maladie de Huntington est crucial pour accompagner les malades et leurs proches. « A l'annonce du diagnostic, de nombreuses questions se posent, notamment sur le caractère génétique et la prise en charge de la maladie. Notre rôle : écouter les familles, apporter de l'information, des

conseils, informer sur la recherche clinique, voire favoriser l'inclusion dans des essais thérapeutiques très prometteurs », précise Marc Issandou. Toute une communauté Huntington s'est constituée, rassemblant les neurologues et les associations pour s'échanger conseils et informations. La participation à des groupes de parole est proposée dans les centres de compétence (Lille, Bordeaux, Angers...) ainsi qu'au centre de référence à l'hôpital Henri Mondor de Créteil. « Notre association, qui organise des rencontres au siège à Paris, a également mis en place une écoute psychologique par téléphone tous les mercredis. Il est important d'être écouté et accompagné, surtout pour les aidants », ajoute le président. Autre rôle de l'association : soutenir la recherche en accompagnant financièrement les travaux d'étudiants doctorants. Aujourd'hui, une thérapie génique est en phase de développement avancé, dont les résultats sont attendus en 2022. Autrefois secret de famille, la maladie n'est plus un tabou. Outre les associations et les réseaux sociaux, le guide « Huntington... et alors ? Comprendre la maladie et vivre avec » représente un support utile pour mieux vivre au quotidien avec sa maladie. ☘ C. C. <https://huntington.fr/>

## Défi → LUTTER CONTRE L'ERRANCE DIAGNOSTIQUE

Dans les pathologies rares, une meilleure coordination des professionnels de santé, une écoute des patients, une analyse de la pathologie en vie réelle ainsi qu'une plus grande information permettraient d'améliorer le diagnostic. Le point avec Ed Hollywood, Directeur général Santé humaine de Boehringer Ingelheim France.



© Boehringer Ingelheim France / DR

### Quel est le principal enjeu dans les maladies rares ?

La première barrière pour une bonne prise en charge des patients me paraît être l'errance diagnostique. Cette problématique concerne l'ensemble des maladies rares. Un patient peut mettre des mois, voire des années, à bénéficier du bon diagnostic. Nous en faisons le constat tous les jours dans la fibrose pulmonaire ou dans le psoriasis pustuleux généralisé.

### Quelles seraient les solutions pour favoriser un meilleur diagnostic ?

Boehringer Ingelheim est particu-

lièrement engagé dans les maladies rares. Nous collaborons avec des professionnels de santé et des associations de patients en vue d'apporter des premières réponses à cet enjeu d'errance diagnostique. Tout d'abord, nous œuvrons à l'amélioration du parcours de soins et à la coordination des professionnels de santé tout au long de la chaîne du diagnostic.

« Une meilleure coordination entre les spécialistes, les laboratoires et les associations de patients est essentielle pour proposer le bon diagnostic au bon patient. » E. H.

Dans les maladies pulmonaires, par exemple, à travers le programme « Profil FIB » lancé dans les Bouches-du-Rhône, un atelier sur la décision multidisciplinaire a permis d'améliorer le diagnostic et la prise en charge. Un autre axe consiste à écouter et à apprendre des patients. Dans la fibrose pulmonaire, des enquêtes

avec les associations de patients nous ont ainsi permis de recueillir des informations sur leur vécu de malades, le parcours de soins et l'impact de la pathologie sur eux et leurs proches. Ce travail nous permet ensuite de leur proposer des supports de sensibilisation et d'information ainsi que des programmes répondant à leurs besoins.

### Quels sont les autres leviers d'amélioration ?

S'appuyer sur les données de vie réelle pour mieux comprendre la maladie, informer et former les professionnels de santé est important. Je pense en particulier au partenariat que nous menons avec l'Inserm sur la cohorte RaDiCo autour de la fibrose pulmonaire. Récolter de telles données « en vie réelle » des patients représente une valeur inestimable, en particulier dans les maladies rares. © C. C.

## → Mieux vivre avec une sclérodémie

La sclérodémie est une maladie rare qui peut toucher tous les organes dans sa forme systémique ou seulement la peau dans sa forme dermatologique, dite localisée. Elle est liée à un dérèglement du système immunitaire pouvant aller jusqu'à une fibrose de la paroi des organes, décrit Dominique Godard, Présidente de l'Association des sclérodermiques de France (ASF). La maladie est peu connue des malades et des professionnels de santé, qui ne pensent pas à orienter leurs patients vers des centres de référence. Malheureusement, un diagnostic tardif de cette maladie peut avoir des conséquences désastreuses sur le pronostic vital.

Depuis ces dernières décennies, la prise en charge de la maladie s'est nettement améliorée même si aucun traitement curatif n'existe dans le cadre d'une atteinte pulmonaire. De nouveaux médicaments s'attaquent aux symptômes, et l'amélioration des dispositifs médicaux d'oxygénation à domicile permettent de faciliter la qualité de vie.

« Nous apprenons à vivre au quotidien avec la sclérodémie. Notre association propose de nombreuses actions pour accompagner et soutenir les patients : des sessions d'éducation thérapeutique, des rencontres entre patients et médecins, des conférences à distance, des brochures et fiches pratiques "Les 100 questions", etc. Depuis plus de vingt ans, l'ASF participe au financement de la recherche médicale avec un appel à projets annuel pour faire avancer la recherche » explique Dominique Godard. © C. C.

<https://www.association-sclerodermie.fr/>

## ARN interférent → NOUVEAU TRAITEMENT DANS L'HYPEROXALURIE PRIMITIVE DE TYPE 1 (HP1)

Les hyperoxaluries primitives (HP) sont des maladies génétiques sous-dépistées. Trois types sont identifiés et 8 500 personnes en seraient atteintes en Europe, alors que seuls 1 300 patients ont été jusqu'à présent diagnostiqués. Un nouveau médicament à base d'ARN interférent permet la prise en charge de l'HP1.

Forme la plus sévère, l'HP1 entraîne un excès d'oxalate dans les urines et le sang. « Cette forme de la maladie ultra-rare entraîne des calculs rénaux et une insuffisance rénale d'abord chronique puis terminale, nécessitant une dialyse », indique le Pr Justine Bacchetta, du Centre de référence des maladies rénales rares à l'hôpital Femme Mère Enfant de Bron (Rhône). Peu soluble, l'oxalate va non seulement se déposer sur les reins, mais aussi dans d'autres organes comme le cœur, les vaisseaux, les yeux, et surtout les os, induisant une « oxalose systémique ».

La prise en charge, souvent très lourde pour les patients et leurs aidants, repose sur une hyper-hydratation et des médicaments alcalinisants. Jusqu'à très récemment, quand l'insuffisance rénale terminale survenait dans l'HP1, requérant la dialyse, seule la transplantation double hépato-rénale pouvait être proposée.

Maladie génétique grave, l'HP1 représente un « fardeau » pour des familles entières. Elle est évolutive, provoquant parfois le décès, avec un risque de transmission sur quatre, et peut ainsi toucher plusieurs enfants d'une même fratrie. D'où l'intérêt de sensibiliser les néphrologues et les urologues à

l'importance du diagnostic précoce de la maladie, en recherchant des antécédents familiaux et une consanguinité, aussi bien chez les enfants que chez les adultes, en cas de lithiases rénales récurrentes et bilatérales, et/ou de dépôts de calcium diffus dans les reins (néphrocalcinose).



Pr Justine Bacchetta

### UNE NOUVELLE CLASSE DE MÉDICAMENTS

Un nouveau médicament est arrivé concernant cette maladie. « C'est le premier traitement spécifique, hormis la transplantation hépatique ou hépato-rénale », se félicite le Pr Bacchetta. Après l'amylose héréditaire à

transhyrétine (hATTR) et la porphyrie hépatique aiguë (PHA), la technologie des ARN interférents permet un meilleur traitement de l'HP1, maladie orpheline. « Cela change le paradigme de la prise en charge de ces pathologies », souligne Antoine Barouky, Directeur général d'Alnylam France.

### LES ARN INTERFÉRENTS SONT LES ANTICORPS MONOCLONAUX DU XXI<sup>E</sup> SIÈCLE.

Le bénéfice/risque de ces applications thérapeutiques dans les maladies rares est favorable, et pourrait aussi être validé à terme dans des maladies plus fréquentes. © C. C.

## Mucoviscidose et recherche → L'IMPOSSIBLE COMME POINT DE DÉPART



Sabine Hadida

### Pourquoi Vertex s'est-il engagé dans la mucoviscidose ?

C'est une maladie génétique, présente dès la naissance, qui touche notamment les voies respiratoires et le système digestif. Elle est évolutive et dégénérative et impacte considérablement la qualité de vie des patients. Vertex a initié son programme de recherche dans la mucoviscidose en 2000. Notre approche a été de s'attaquer directement aux causes de la maladie et non aux symptômes, en corrigeant le défaut de la protéine CFTR\* dont la fonction est limitée ou nulle, en raison d'une mutation du gène CFTR. Ce qui paraissait être impossible pour beaucoup, nos scientifiques l'ont pris comme point de départ de leur recherche.

### Où en est-on dans la lutte contre la mucoviscidose ?

Le dépistage néonatal en France depuis 2002 et la prise en charge pluridisciplinaire par les centres spécialisés ont considérablement amélioré le parcours des patients. L'espérance de vie est passée de sept ans pour les enfants nés en 1965 à près de cinquante ans aujourd'hui. Cependant l'âge médian au décès est encore de 34 ans. Nos vingt ans de recherche ont contribué à transformer la prise en charge des patients, avec quatre médicaments approuvés qui montrent des

La mucoviscidose, la plus fréquente des maladies rares, touche 7 100 patients en France. Etat des lieux avec Sabine Hadida, Ph. D., Directrice de la recherche en chimie médicinale chez Vertex et membre correspondant étranger de l'Académie Nationale de Pharmacie en France.

résultats très prometteurs. Ce qui nous touche en tant que chercheurs, ce sont les témoignages de patients sur l'impact de ces traitements sur leur vie. C'est ce qui nous motive à continuer la recherche sur de nouvelles générations de traitements et des associations de molécules, car il y a encore des malades porteurs de mutations qui ne disposent d'aucun traitement. La pédiatrie est aussi un axe fort de notre R & D afin de ralentir, le plus tôt possible, l'évolution de la maladie et la survenue d'effets irréversibles.

### En tant que scientifique, quelle est votre vision des progrès thérapeutiques à venir ?

La recherche est un processus long et complexe, qui requiert précision, patience et résilience. Dans la mucoviscidose, plus d'un million de molécules ont été testées pour aboutir à nos traitements. Cette réussite scientifique est pour moi très enthousiasmante, mais il reste tant à faire pour les patients. Ce que nous avons appris nous permet aussi d'avancer sur la recherche dans d'autres maladies graves, comme la bêta-thalassémie, la drépanocytose, le diabète de type 1, ou encore la douleur. Et nous pensons que notre approche transformative pourra avoir un impact important. © C. C.

\*Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator.

## Organisation → FAVORISER L'ACCÈS PRÉCOCE AUX TRAITEMENTS

En trois ans, Takeda, leader mondial des maladies rares, a obtenu neuf autorisations temporaires d'utilisation et une recommandation temporaire d'utilisation. Autant d'innovations qui ont changé la vie des patients français.



© Eric Durand - Takeda / DR

Transformer la prise en charge des maladies rares, telle est la mission que s'est donnée Takeda. « Notre premier engagement vise à apporter nos traitements innovants aux patients qui en ont besoin. L'accès précoce, notamment à travers l'inclusion des patients dans nos études cliniques, et la mise en place d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU) sont des dimensions de l'excellence française dans les maladies rares », se félicite le Dr Thierry Marquet, Directeur général de Takeda France. Dans l'angio-œdème

héréditaire (AOH), une maladie génétique rare, l'ATU de cohorte obtenue par Takeda a permis de générer des données de vie réelles, jugées de très grande qualité, lors de l'évaluation du traitement. Un tel système garantit la mesure de la balance bénéfice/risque tout au long de la vie du médicament à travers le suivi dans des registres et des cohortes.

LE VIRAGE DE L'AMBULATOIRE POUR LES MALADIES RARES EST DÉTERMINANT Le mode d'administration du traitement est égale-

ment structurant pour le soin des patients atteints de maladies rares. L'arrivée des formes sous-cutanées a fait sortir le médicament de l'hôpital. « Nous parvenons à livrer 85 patients souffrant du syndrome du grêle court, quel que soit leur lieu de résidence, en vingt-quatre heures, dans leur pharmacie de proximité. Ce qui permet de transformer leur parcours de soins, d'améliorer leur qualité de vie et celle de leurs aidants et, enfin, d'alléger le système de santé public », précise Thierry Marquet. © C. C.

## Engagement → UNE APPROCHE HOLISTIQUE DES PARCOURS DE SOINS

Pour répondre aux besoins médicaux cruciaux, Roche relève le défi des maladies rares via le prisme de l'innovation.

Son ambition : générer de la valeur dans le parcours de soins et de vie du patient.

Entretien avec Michael Lukasiewicz, Directeur médical de Roche France.



© Roche / DR

### Comment Roche est-il engagé dans les maladies rares ?

L'engagement de Roche dans les maladies rares est volontairement large, avec un champ de pathologies explorées très vaste : neuromusculaires comme l'amyotrophie spinale ou la myopathie de Duchenne, neuro-dégénératives à l'instar de la maladie de Huntington, troubles de la coagulation du sang (hémophilie) et maladies pulmonaires (mucoviscidose et fibrose pulmonaire idiopathique). Cet engagement se fonde sur notre expérience de la médecine

personnalisée en oncologie et en hématologie pour pouvoir résoudre la complexité des maladies rares. Il n'y a pas une, mais des solutions adaptées pour chaque maladie et pour chaque patient. Notre approche est donc diversifiée : petites molécules chimiques, anticorps issus du vivant et thérapies géniques. Dans l'hémophilie, Roche a mis à disposition un anticorps innovant tout en développant une thérapie génique. La recherche est collaborative et basée sur des partenariats ciblés sur un savoir-faire complémentaire,

comme dans l'amyotrophie spinale avec PTC Therapeutics. Roche intègre également l'Intelligence Artificielle dans sa R&D avec Dyno Therapeutics pour optimiser les vecteurs et la production des thérapies géniques. Repenser les interactions avec le système de santé est le second axe. Dans les maladies rares, les patients, les familles et les professionnels de santé sont très souvent interconnectés. Ils connaissent très bien les pathologies. Nous donnons la priorité à la qualité de nos interactions avec la communauté, en prenant une optique différente. De petites équipes très soudées travaillent avec tous les interlocuteurs qui ont un rôle dans le parcours du patient : médecins spécialistes, kinésithérapeutes, assistantes sociales, aidants... Non seulement nos innovations traitent la pathologie, mais en redonnant de l'autonomie aux patients elles peuvent améliorer leur qualité de vie.

### Comment Roche crée-t-il un environnement propice à de telles innovations ?

Pour favoriser l'accès aux innovations des patients atteints de maladies rares, nous avons dû « changer de logiciel ». Nous voulions générer des données médicales représentatives de la vie réelle. Ainsi, avec

les associations de patients, nous avons travaillé à définir ensemble des méthodologies et des critères acceptables. Nous avons inclus des populations plus larges dans nos essais cliniques en étant moins restrictifs. S'assurer de la participation des patients dans la construction des essais cliniques reste, en outre, essentiel. Enfin, nos innovations visent aussi à changer la vie des patients en simplifiant le parcours de soins et de vie. Par exemple en ayant recours à des formulations plus adaptées à une vie autonome. L'intégration d'une innovation thérapeutique, quelle qu'elle soit dans un parcours de soins, est vue comme une opportunité d'amélioration de la connaissance des besoins réels du

à couvrir l'ensemble du parcours patient, en combinant des solutions diagnostiques et génomiques, des innovations médicamenteuses et des plateformes de données en vie réelle pour apporter les solutions de santé qui correspondent le mieux aux besoins des patients, tout en s'attachant à la valeur générée par ces innovations pour l'écosystème de santé. Par exemple, aucun diagnostic néonatal n'est organisé dans l'amyotrophie spinale, alors que la perte irréversible des motoneurons commence dès les premières semaines de la vie d'un nourrisson. C'est pourquoi Roche est co-fondateur d'une alliance européenne en partenariat avec SMA Europe pour promouvoir le diagnostic néonatal

**« Il n'y a pas une, mais des solutions pour chaque maladie et pour chaque patient. Notre approche est diversifiée : petites molécules, anticorps et thérapies géniques. » Michael Lukasiewicz**

patient. Notre approche du parcours du patient se veut holistique, intégrant le médicament dans la chaîne de valeur que nous cherchons à optimiser autour du patient.

### Comment se traduit cette approche globale ?

Roche se distingue par sa capacité

dont on peut imaginer qu'il permettra un traitement plus précoce et donc plus efficace. En France, nous travaillons aussi avec l'ensemble des parties prenantes investies sur cette question. C'est aussi cela, l'approche holistique. **C. C.**

INFORMATION COMMUNIQUÉE PAR ROCHE

## Hypertension artérielle pulmonaire → DÉTECTER PLUS TÔT POUR MIEUX TRAITER

Peu connue des médecins, l'HTAP est diagnostiquée trop tardivement. Directeur médical HTAP chez Janssen, Riad Naddaf souligne les défis à relever pour une meilleure prise en charge.

**Forme rare d'hypertension pulmonaire,** l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) se caractérise par une pression artérielle anormalement élevée dans les artères pulmonaires qui relient le cœur aux poumons. La forme la plus fréquente d'HTAP est l'HTAP idiopathique, de cause inconnue à ce jour.

A un stade avancé, l'HTAP constitue un obstacle à la pompe cardiaque, le cœur droit se dilate, ce qui aboutit à une insuffisance cardiaque. C'est une maladie grave incurable : seules une transplantation pulmonaire ou, plus rarement, une transplantation cardio-pulmonaire peuvent permettre d'en guérir. Elle est également difficile à détecter, puisque les symptômes (essoufflement, fatigue, évanouissements, douleurs à la poitrine...) ne sont pas spécifiques, ce qui retarde le diagnostic. « Le

décalage entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic est d'environ vingt-quatre mois en moyenne, indique Riad Naddaf, Directeur médical HTAP chez Janssen France. Il est essentiel de le réduire, car plus l'HTAP est prise en charge tôt, plus les traitements disponibles aident à améliorer la qualité de vie et l'espérance de vie des patients. »

De réels progrès thérapeutiques ont pu, ces dernières années, améliorer le pronostic des patients. Trois classes de médicaments, souvent utilisés en association, permettent de retarder l'évolution de la maladie et offrent une qualité de vie la plus proche possible de la normale pour la plupart des malades. Mais encore faut-il parvenir à diminuer l'errance diagnostique pour accélérer l'accès aux traitements. C'est l'un des enjeux portés par l'association de patients



© Michael Moore DroneBees Média - Janssen / DR

**« L'HTAP restant peu connue des médecins, il faut renforcer la sensibilisation de l'ensemble des parties prenantes. » Riad Naddaf**

HTAP France et le Centre national de référence PulmoTension (hôpital Bicêtre, AP-HP, Université Paris-Saclay), qui publiaient en novembre dernier un manifeste destiné à « améliorer la détection précoce et les parcours des patients ».

Fondé sur 13 propositions, ce texte vise notamment à inciter les médecins traitants à adresser précocement les patients atteints de dyspnées aux spécialistes de référence (pneumologues, cardiologues, internistes...).

La détection d'une HTAP s'appuie sur la réalisation d'une échographie cardiaque transthoracique couplée au doppler, complétée par un cathétérisme cardiaque droit : c'est l'examen de référence pour poser le diagnostic. Grâce à la dynamique des plans nationaux Maladies rares, la prise en charge de l'HTAP bénéfi-

cie de ressources spécifiques, avec le centre national de référence et 25 centres de compétences répartis sur tout le territoire. Mais il faut encore améliorer la coordination entre l'ensemble des professionnels. « Comme pour les autres maladies rares, nous avons la chance en France de disposer d'un écosystème performant, estime Riad Naddaf. L'HTAP restant peu connue des médecins, il faut renforcer la sensibilisation de l'ensemble des parties prenantes. » Janssen France a, pour sa part, mis en ligne une vidéo réalisée avec le réseau français de l'HTAP et HTAP France, visant à mieux faire connaître cette maladie rare par le grand public.

[www.etsicetaitehtap.fr](http://www.etsicetaitehtap.fr)

Pierre Mongis **C. C.**

CP-210238 - 02/2021

### → Amyotrophie spinale

## UN DIAGNOSTIC PRÉCOCE CRUCIAL



Pr Isabelle Desguerres

L'amyotrophie spinale proximale touche en France 1 naissance sur 6 000 par an. La forme du nourrisson ASI de type 1 est encore diagnostiquée tardivement, entraînant un handicap irréversible pour l'enfant.

L'amyotrophie spinale proximale est liée à un déficit de protéine SMN qui permet la survie des motoneurons de la moelle épinière qui génèrent la contraction musculaire et le mouvement.

« Cette maladie génétique est transmise par les parents tous deux porteurs d'une délétion du gène SMN1, mais asymptomatiques. La conséquence pour l'enfant est une dégénérescence des motoneurons, qui conduira à une paralysie progressive des membres et des muscles de la respiration », décrit Isabelle Desguerres, neuropédiatre, Professeur à l'hôpital Necker-Enfants malades et responsable du centre de référence des

maladies neuromusculaires, filière Filnemus.

Cette forme précoce de la maladie, ASI de type 1, est la deuxième maladie rare génétique la plus fréquente chez l'enfant après la mucoviscidose. Elle touche les nourrissons avant l'âge de six mois. Le diagnostic est clinique et génétique : le bébé, normal à la naissance, ne tiendra rapidement plus sa tête, ne bougera plus autant qu'avant puis deviendra progressivement paralysé tout en gardant un regard vif, car il n'y a aucune atteinte cognitive.

Face à cet enjeu, le premier objectif est la précocité du diagnostic, en alertant les parents et les médecins.

« Nous, praticiens spécialistes, préconisons de faire figurer une fiche explicative dans le carnet de santé pour sensibiliser à la maladie. La précocité du traitement est un enjeu majeur. La modification récente de la loi de bioéthique pourrait permettre le screening néo-natal généralisé de cette maladie génétique dans les années à venir », espère la neuropédiatre.

### ACCOMPAGNER LES ENFANTS ET LEURS FAMILLES

Quand le diagnostic est évoqué et confirmé par l'étude du gène SMN sur une prise de sang, l'urgence consiste à mettre en place une théra-

peutique appropriée à l'âge de l'enfant et à la sévérité de la maladie (thérapie génique, traitements pharmacogénétiques et soins de support). Une réunion nationale d'experts de la filière décide du choix thérapeutique pour chaque enfant. Les soins de support et de rééducation doivent se poursuivre dans les centres experts de référence des maladies neuromusculaires. Si les nouvelles thérapeutiques ne permettent pas une guérison complète, couplées à une bonne prise en charge, elles vont toutefois complètement modifier l'histoire naturelle de la maladie de ces enfants. **C. C.**

## Thérapie génique → UN NOUVEAU PARADIGME DANS LES MALADIES RARES

L'avènement d'une nouvelle génération de traitements biotechnologiques suscite de nombreux espoirs dans les maladies rares.

Rencontre avec Eric Pauwels, Chief Business Officer de PTC Therapeutics, à l'origine d'avancées scientifiques majeures dans le domaine de la thérapie génique, et Pierre-Olivier Boyer, Directeur général de la filiale France de l'entreprise pharmaceutique.



Eric Pauwels

**Quelle est la genèse de PTC ?**  
**Eric Pauwels :** fondé en 1998 par Stuart Peltz, un scientifique engagé, PTC Therapeutics a pour mission de fournir aux patients un accès à des thérapies de pointe répondant à des besoins médicaux non satisfaits. Pionnier dans le traitement des maladies rares, le laboratoire travaille à la découverte, au développement et à la commercialisation de médicaments destinés aux patients atteints de myopathie de Duchenne, de déficit en L-aminoacides décarboxylases aromatiques (AADC), de la maladie de Huntington et d'amyotrophie spinale.

**Quels sont vos projets en cours dans la thérapie génique ?**  
**E. P. :** PTC Therapeutics mène aujourd'hui deux programmes de développement de thérapies géniques

– l'un dans le déficit en AADC, l'autre dans l'ataxie de Friedreich, une maladie neurodégénérative héréditaire – avec l'objectif d'apporter des solutions durables dans des pathologies jusque-là sans réponse thérapeutique. Outre leur impact sur la maladie, ces traitements de thérapie génique présentent l'avantage de ne nécessiter qu'une seule administration. Nous les produisons dans notre propre usine, ce qui facilitera grandement leur mise à disposition.

**Pierre-Olivier Boyer :** grâce au système français d'accès précoce (ex-ATU), deux patients français souffrant de déficience en AADC, opérés au CHU de Montpellier, ont pu bénéficier de notre traitement le 4 décembre 2020 et le 10 février dernier.

**E. P. :** ces patients ont été les premiers à être traités en Europe. Cette avancée va permettre aux experts français de partager leur expérience avec leurs pairs européens et américains. Au-delà de son activité d'élaboration de médicaments, PTC se mobilise aussi pour améliorer le diagnostic des patients et accompagner les professionnels de santé. Nous collaborons au développement de tests génétiques afin de réduire l'errance diagnostique et travaillons avec les centres experts européens pour leur proposer un support tech-

nique, de façon à démarrer le traitement le plus rapidement possible après l'approbation du produit par l'Agence européenne du médicament. En France, la mise en place actuelle d'un registre en vie réelle des patients est un élément essentiel pour le suivi à long terme de la thérapie génique dans l'AADC.

**Peut-on qualifier la France de championne de la thérapie génique ?**

**P.-O. B. :** la thérapie génique est une révolution pour la prise en charge de certaines maladies rares. PTC est fier d'apporter sa pierre à l'édifice en France. Nous y travaillons conjointement avec les autorités de santé et il faut saluer cette collaboration constructive, qui nous permet en

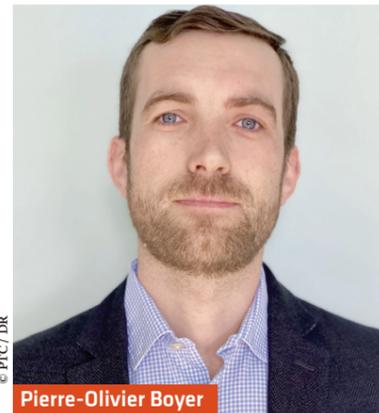
*« Renforcer de manière pérenne l'attractivité du pays, en améliorant et en simplifiant le système d'accès aux soins, est essentiel. »*

France d'avoir un accès précoce aux traitements. L'engagement des professionnels de santé est également remarquable : ils se sont tous adaptés aux contraintes inhérentes à ce type de médicament, telles que sa conservation à - 65 degrés. Sans eux,

rien n'aurait été possible. Trois essais cliniques sur des produits PTC sont prévus pour 2021 en France, dont l'un portera sur une thérapie génique dans l'ataxie de Friedreich. Mais de nombreux défis doivent encore être relevés pour permettre aux patients d'accéder à la thérapie génique. Renforcer de manière pérenne l'attractivité du pays, en améliorant et en simplifiant le système d'accès aux soins, est essentiel. PTC saura se faire force de proposition.

**Comment PTC Therapeutics s'insère-t-il dans l'écosystème français de la prise en charge des maladies rares ?**

**P.-O. B. :** l'une des forces de la France réside dans ses réseaux maladies rares, très bien identifiés. Nous travaillons étroitement avec les autorités de santé et les hôpitaux, de même que nous collaborons avec des associations comme l'AFM-Téléthon et l'Association française de l'ataxie de Friedreich pour comprendre les besoins des patients. Notre objectif est d'apporter des solutions aux patients pour améliorer leur prise en charge et leur qualité de vie. En faisant connaître ces maladies, nous voulons également réduire l'errance diagnostique. Une maladie rare, comme son nom l'indique, n'est pas une maladie comme les autres et doit donc bénéficier d'un dépistage rapide.



Pierre-Olivier Boyer

**Pourquoi les collaborations public-privé sont-elles si importantes ?**

**E. P. :** un partenariat entre les hôpitaux, les autorités et les laboratoires est la meilleure façon de trouver des solutions pour les patients. PTC a investi massivement pour produire des molécules complexes et s'engage sur le long terme dans la thérapie génique. Nous avons bon espoir que nos travaux trouvent d'autres applications dans des maladies rares, telles que le syndrome d'Angelman, ou même des maladies neurologiques plus communes. Mais, pour que les patients puissent accéder rapidement à ces potentielles innovations thérapeutiques, la collaboration entre autorités et laboratoires est essentielle.

Propos recueillis par Christine Colmont

## CHU DE MONTPELLIER : UN CENTRE DE RÉFÉRENCE DANS LE TRAITEMENT DE L'AADC

**Quelle est votre expérience de médecins dans cette maladie rare ?**

**Agathe Roubertie :** l'enzyme AADC joue un rôle clé dans la production de neurotransmetteurs chimiques dans le cerveau, comme la dopamine, qui permettent de réguler le contrôle et le mouvement du corps, la cognition notamment. Le déficit d'enzymes AADC est causé par la mutation d'un gène. Les symptômes de l'enfant vont nous permettre de suspecter cette maladie : troubles du mouvement, hypotonie, décalage dans les acquisitions, troubles de la régulation thermique ou du sommeil. Un test génétique confirme le diagnostic. Notre service de neuropédiatrie au CHU de Montpellier prend en charge les patients atteints de cette pathologie rare. Il est aussi sollicité par d'autres praticiens, eu égard à son expertise dans les pathologies du mouvement. C'est le résultat de vingt années de travail dans la prise en charge du déficit de l'AADC et d'autres pathologies des neurotransmetteurs.

**Thomas Roujeau :** la longue expertise dans la prise en charge des mouvements anormaux de l'enfant du CHU de Montpellier porte également sur la simulation cérébrale profonde pour traiter les pathologies à l'origine de ces troubles. En tant que neurochirurgien, je suis impliqué dans le traitement de ces pathologies liées comme l'AADC, mais aussi dans d'autres protocoles de thérapie génique par injection intracérébrale visant à suppléer un déficit d'un gène.

**Quel a été l'apport de la thérapie génique mise en œuvre au CHU de Montpellier ?**

**A. R. :** les patients qui souffrent de cette maladie rare sont répertoriés en France. Une communauté de médecins est spécialisée dans les pathologies du mouvement de l'enfant. En 2020, nous avons plusieurs fois échangé avec nos confrères pour évaluer quels seraient les candidats potentiels à la thérapie génique administrée à Montpellier. Je remercie nos collègues pour leur confiance.

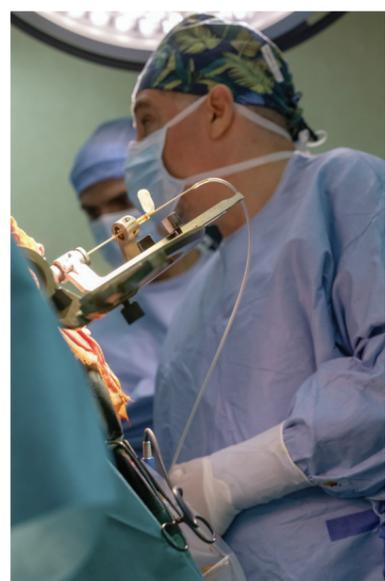


Pr Agathe Roubertie

**T. R. :** pour que l'intervention se déroule dans les meilleures conditions, nous avons travaillé sur la synchronisation de toute l'équipe pour préparer et apporter au bon moment la thérapie génique dans le bloc opératoire. Nous avons répété le geste lui-même, qui consiste en une injection, suivie d'une imagerie médicale qui confirme l'absence de complications et visualise avec précision la délivrance (intra-cellulaire) du médicament.

Au-delà des gestes habituels de la neurochirurgie, nous avons dû nous approprier la technique particulière qui consiste à injecter le produit, en tenant compte de son petit volume à faible débit. Nous avons effectué

Les équipes de neuropédiatrie et de neurochirurgie ont déjà réalisé deux traitements de thérapie génique pour de petits patients atteints de cette maladie rare. Une première en Europe. Précisions du Dr Thomas Roujeau, pédiatre neurochirurgien, et du Pr Agathe Roubertie, neuropédiatre, Pôle Femme Mère Enfant, au CHU de Montpellier.



*« Ce traitement est administré par une neurochirurgie profonde pour réparer le gène déficient et reproduire la protéine manquante (dopamine). L'enfant va pouvoir reprendre un développement avec cette thérapie génique. »*

des phases tests de synchronisation avec les pharmaciens pour la délivrance du produit et la calibration des injecteurs. Le jour de l'opération, nous avons réalisé une IRM du cerveau de l'enfant endormi pour définir précisément les cibles et les trajectoires de cette injection couplant un vecteur viral et un gène codant.

**A. R. :** après l'opération, il faut du temps pour que le code génétique se mette en place et fabrique de la dopamine qui agira sur ses cibles : les



Dr Thomas Roujeau

récepteurs. Quatre semaines après la chirurgie, nous avons décelé la dopamine via une imagerie fonctionnelle dans le cerveau du patient traité. Nous pouvons attendre de ce procédé une amélioration des symptômes : une meilleure qualité de vie, moins de troubles du sommeil et surtout un gain de motricité et de tonus. Cette prouesse technique a été permise par le soutien de la Direction du CHU, la participation de nombreuses équipes hospitalières et la collaboration de la firme pharmaceutique ayant développé ce virus-médicament.

**Comment la collaboration avec le laboratoire pharmaceutique**

**s'est-elle établie ?**

**T. R. :** nous avons été sélectionnés comme centre de référence en raison de notre expérience dans l'AADC et dans la thérapie génique. Dès le début de la collaboration fin 2019-début 2020, nous avons été accompagnés pour la mise en place de toute la procédure : de la réception du produit à l'injection en passant par la préparation, l'administration et le choix des injecteurs.

**A. R. :** nous avons travaillé en synergie pour que le processus soit reproductible et sûr. Les équipes de PTC Therapeutics nous ont aidés à résoudre de nombreuses contraintes comme le fonctionnement des pompes, du matériel, l'adaptation du bloc, la technique même de l'injection, la vitesse et le volume utilisés.

**Quel bilan tirez-vous de ces innovations ?**

**T. R. :** cette nouvelle chirurgie innovante consiste à faire de la greffe à l'échelon cellulaire et génétique. Nous sommes à un carrefour technologique entre l'expertise neurochirurgicale, permettant de traverser avec précision le cerveau sans créer de lésion pour atteindre une cible, et une biotechnologie innovante couplée à un gène réparateur.

**A. R. :** la thérapie génique offre de nouvelles perspectives pour les patients atteints de maladies rares sévères, tout en ouvrant de nouveaux enjeux éthiques. Des patients, enfants ou adultes, atteints d'autres pathologies rares et graves pourraient bénéficier à l'avenir de telles thérapies. C. C.