

# Les Cahiers d'Orphanet

*Comptes-rendus*



Colloque du 25 septembre 2017

## Nouvelles Technologies de l'Information et Communication (NTIC), Soins, Recherche dans les Maladies Rares:

### Les malades acteurs d'une ère nouvelle

### XVIIIe Forum NTIC et les maladies rares

Lundi 25 septembre 2017

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



## SOMMAIRE

<b>OUVERTURE DU FORUM</b> .....	<b>4</b>
<i>Sophie DANCYGIER</i> .....	4
<i>Déléguée générale de la Fondation Groupama pour la Santé</i> .....	4
<i>Nathalie Triclin Conseil</i> .....	4
<i>Présidente de l'Alliance Maladies Rares</i> .....	4
<b>NOUVEAUTÉS DANS LE PAYSAGE « MALADIES RARES » NATIONAL ET INTERNATIONAL</b> .....	<b>5</b>
<b>Enjeux et attentes autour du Plan National Maladies Rares 3</b> .....	<b>5</b>
<i>Marie-Pierre Bichet, vice-présidente de l'Alliance Maladies Rares</i> .....	5
<i>Le point de vue des associations</i> .....	5
<b>Echanges avec la salle</b> .....	<b>10</b>
<b>Le séquençage à très haut débit en France. Accès, gestion et partage des données</b> .....	<b>10</b>
<i>Franck Lethimonnier, directeur de l'ITMO Technologies pour la santé, INSERM</i> .....	10
<b>Echanges avec la salle</b> .....	<b>15</b>
<b>LES AVANCEES EN EUROPE : VERS UNE MEILLEURE ARTICULATION ENTRE SANTE ET RECHERCHE</b> .....	<b>5</b>
<b>Les grands projets et programmes européens (RD-Action, European Joint Program, European Reference Network)</b> .....	<b>5</b>
<i>par Ana Rath, directrice d'Orphanet, INSERM US<sub>14</sub></i> .....	5
<b>Table ronde avec les acteurs et échanges avec la salle</b> .....	<b>8</b>
<b>Filières maladies rares et ERN (European Reference Network)</b> .....	<b>11</b>
<b>Présentation Générale</b> .....	<b>11</b>
<i>par le Dr Guillaume Jondeau, coordinateur de centre de référence, coordinateur Filière Maladies vasculaires Rares, coordinateur ERN VASCERN</i> .....	11
<b>Les associations dans les ePAG (European Patient Advocacy Groups)</b> .....	<b>13</b>
<i>par Daniel Renault, AIRG France (Association pour l'information et la recherche sur les maladies rénales génétiques), FEDERG, ePAGrep ERKNet</i> .....	13
<b>Table ronde avec les acteurs et échanges avec la salle</b> .....	<b>15</b>
<b>Place des malades et des outils : plateformes d'échange et de traitement des données</b> .....	<b>17</b>
<b>Présentation et aperçu des nouveaux outils</b> .....	<b>18</b>
<i>Tour d'horizon des plateformes d'échange et traitement de données de patients : RD-Connect, MatchMaker, Beacon...</i> .....	18
<b>Echange avec la salle</b> .....	<b>21</b>
<b>Nouveautés d'Orphanet et de l'Alliance</b> .....	<b>23</b>
<i>Nouveau site web Orphanet par Marc Hanauer, Directeur adjoint Orphanet</i> .....	23
<i>Nouveauté Alliance Maladies Rares</i> .....	23
<i>par Marie Roinet-Tournay, Alliance Maladies Rares</i> .....	23
<b>Clôture du forum</b> .....	<b>25</b>





# OUVERTURE DU FORUM

**Sophie DANCYGIER**

**Déléguée générale de la Fondation Groupama pour la Santé**

Bonjour à tous. Je suis très heureuse de vous accueillir pour ce 18<sup>ème</sup> Forum, mais également de recevoir la nouvelle présidente d'Alliance Maladies Rares, Nathalie Triclin-Conseil.

L'ordre du jour est passionnant et vous replace tous, malades, en tant qu'acteurs d'une nouvelle ère – tant sur le plan technologique mais aussi avec, nous l'espérons, un troisième Plan National Maladies Rares.

La Fondation Groupama pour la Santé vient de créer un prix de recherche d'un montant d'un demi-million d'euros, qui sera remis tous les cinq ans. Cette année, il a été décerné à une équipe du CNRS pilotée par Delphine Delacour, pour son travail sur les entéropathies congénitales rares.

Nous avons également lancé notre appel à projets pour le prix de l'innovation sociale. Décerné annuellement, ce prix récompense une innovation qui permet de changer la donne dans le quotidien des malades. L'appel à projets sera clos le 8 octobre et le prix sera remis le 22 février prochain, dans le cadre d'une soirée Fondation Groupama pour la Santé à l'occasion de laquelle nous décernerons aussi des trophées à toutes les personnes qui, en province, portent la Fondation. Au total, celles-ci ont déjà permis de récolter, en organisant des Balades, de récolter 236 000 euros qui ont été redistribués à des associations ou des chercheurs.

Enfin, nous sommes heureux de fêter les 20 ans d'Orphanet !

**Nathalie Triclin Conseil**

**Présidente de l'Alliance Maladies Rares**

Je suis très heureuse d'ouvrir cette nouvelle édition du Forum des associations et d'Orphanet. Il est très important pour l'Alliance Maladies Rares de promouvoir ce type d'action.

Dans le cadre de l'élaboration du Plan National Maladies Rares 3, les principaux enjeux pour les générations futures visent à porter la voix des personnes atteintes de maladie rare, de défendre l'accès au diagnostic et au traitement, mais aussi de défendre une meilleure prise en charge et de s'assurer d'une bonne information et formation. S'y ajoutent les enjeux de e-santé, que nous avons longuement abordés lors des précédents forums. Cette année, nous avons décidé d'apporter un éclairage particulier sur les enjeux majeurs du séquençage à très haut débit ainsi que sur les nouvelles structurations européennes, qui ouvrent de nouvelles perspectives et apporteront de nouvelles solutions pour les malades.

Je vous souhaite une très belle journée d'échanges, de réflexion et d'information.



# NOUVEAUTÉS DANS LE PAYSAGE « MALADIES RARES » NATIONAL ET INTERNATIONAL

## Enjeux et attentes autour du Plan National Maladies Rares 3

**Marie-Pierre Bichet, vice-  
présidente de l'Alliance Maladies  
Rares**

### **Le point de vue des associations**

Les maladies rares concernent 3 millions de personnes en France, 30 millions en Europe et 300 millions dans le monde. Nous avons du poids, ne l'oublions jamais !

#### *La cause des maladies rares*

L'errance diagnostique reste l'une des principales spécificités des maladies rares. Une enquête de l'Alliance Maladies Rares a ainsi montré que plus d'un quart des malades connaissent une errance diagnostique de plus de cinq ans. Plus de la moitié subissent des erreurs de diagnostic, auxquelles peuvent s'ajouter des préjudices physiques et psychologiques, ainsi qu'un conseil génétique tardif.

Les autres spécificités sont la rareté de la recherche, la rareté des traitements (seuls 200 traitements spécifiques existent aujourd'hui, pour 7 à 8 000 maladies rares), la rareté de l'expertise (nos maladies sont souvent mal connues et mal décrites, et l'expertise est éloignée des malades) et des ruptures de parcours

(qui se traduisent par de l'isolement et une prise en charge mal adaptée).

Toutes ces spécificités sont interdépendantes, avec pour point commun la rareté. Dans ce contexte, une approche globale est indispensable. Mais pour bien défendre les maladies rares et aller plus loin, il faut aussi connaître notre histoire et savoir d'où nous venons.

*✓ Un combat associatif de plus de 15 ans*

Le concept de maladie rare est né des Etats généraux de la santé de 1999, qui ont également donné naissance au premier règlement européen pour les médicaments orphelins, sous l'impulsion de Simone Veil. En 2001, la remise au Conseil économique et social par le directeur de l'AFM de l'époque, Bernard Barataud, du rapport intitulé « 5 000 maladies rares, le choc de la génétique : constat, perspectives et possibilités d'évolution », a constitué une étape très structurante. Ensuite est né le premier Plan National Maladies Rares (2005-2008), issu de la loi du 4 août 2004 instituant cinq plans nationaux de santé publique. Il a été suivi d'un deuxième Plan pour la période 2011-2016 et aujourd'hui, nous attendons un troisième Plan ambitieux.

Cette histoire, qui a fait des maladies rares une cause de santé publique, a été rendue possible par quatre facteurs majeurs : une forte mobilisation des associations de malades, une impulsion politique majeure, une approche globale et

une co-construction forte de la politique publique avec tous les acteurs.

✓ *Une cause parmi tant d'autres*

Malgré cette belle histoire dont nous pouvons être fiers, rien n'est jamais gagné d'avance. Force est de reconnaître que la cause des maladies rares n'en est qu'une parmi tant d'autres. C'est la raison pour laquelle il est capital de la maintenir comme un enjeu de santé publique.

Il reste également beaucoup à faire au niveau régional. Aussi travaillons-nous avec nos délégués dans le cadre de l'élaboration des plans régionaux de santé. La proximité est un défi majeur pour les maladies rares. Les malades ne devraient pas avoir à traverser le territoire pour trouver la bonne expertise et bénéficier d'une bonne prise en charge. A cet égard, l'Alliance Maladies Rares a remporté en 2016 un appel à projets de la Direction générale de la santé, sur le thème de l'accompagnement de l'autonomie en santé. Son projet, intitulé « les compagnons maladies rares » est en cours de mise en place en région Nouvelle Aquitaine. Il promet un accompagnement par des pairs.

Enfin, le niveau européen et international fait également pleinement sens : les maladies sont trop rares pour que nous travaillions de façon isolée. L'Alliance Maladies Rares siège au conseil d'administration de Rare Disease International (l'équivalent d'Eurordis au plan mondial). Ce collectif a engagé une démarche auprès des Nations unies, en vue d'aboutir à une recommandation internationale sur les maladies rares.

### *Un 3<sup>ème</sup> Plan National Maladies Rares : quels enjeux ?*

Quatre entrées thématiques ont été retenues par les groupes de travail, qui ont ensuite transmis leurs propositions au Ministère.

✓ *L'accès à un parcours de vie efficace et lisible*

Les filières de santé maladies rares, les centres de référence et les centres de compétence constituent la pierre angulaire de la prise en charge des maladies rares. Aussi convient-il de saluer la re-labellisation des centres de référence, qui permettra de leur allouer 90 millions d'euros de façon pérenne. En revanche, tous les centres de compétences ne sont pas financés aujourd'hui. Nous en avons fait l'un de nos axes de travail, afin de renforcer la prise en charge de proximité.

Nous avons également défendu plusieurs dispositifs, notamment le programme personnalisé de soins ou la consultation d'annonce – qui ont déjà fait leur preuve dans la prise en charge du cancer.

Nos propositions portent sur :

- la mise en place d'une tarification spécifique pour les actes complexes et les consultations longues;
- la prise en charge des urgences ;
- l'organisation de la prise en charge en Outre-mer ;
- l'éducation thérapeutique du patient sous diverses formes, y compris virtuelles au travers de *serious games*, pour renforcer la proximité ;
- le développement des sciences humaines et sociales, pour accroître la connaissance des

répercussions des maladies rares ;

- la télémédecine, la téléconsultation et la télé-expertise ;
- l'adaptation du dossier médical partagé.

✓ *L'accès à un diagnostic pour tous*

Dans ce domaine, nos propositions concernent :

- le séquençage à très haut débit ;
- l'évolution du programme de dépistage néonatal ;
- la création de cohortes de patients intégrant des données de qualité de vie ;
- l'information et la formation sur les maladies rares, y compris en dehors de ce champ.

Dans le cadre du plan France Médecine génomique 2025, deux plateformes de séquençage à très haut débit ont été retenues, en Ile-de-France et en Auvergne-Rhône-Alpes. C'est une très bonne nouvelle. Elles concerneront essentiellement les cancers et les maladies rares. Nous espérons qu'elles permettront de réduire significativement l'errance de diagnostic.

✓ *L'accès à des traitements et à des dispositifs médicaux pour tous*

Il importe de développer des traitements et des dispositifs médicaux à des prix justes et maîtrisés. Certains outils existent, comme les recommandations temporaires d'utilisation, qu'il convient d'adapter aux maladies rares. Une autre prise pourrait être le repositionnement de certains

médicaments, mais aussi l'amélioration et l'augmentation du nombre d'essais thérapeutiques intégrant dès le départ la participation des associations, des malades et des patients experts.

✓ *L'information, la formation et la e-santé*

Les réflexions ont porté sur la création d'une structure de coordination nationale pour la mise en place d'une politique e-santé spécifique maladies rares. Il importe notamment d'organiser la protection des données.

Nous avons également proposé de conduire des études médico-économiques afin d'évaluer l'impact des mesures de e-santé développées dans le cadre du PNMR 3.

Les sujets d'information et de formation restent récurrents et sont également abordés dans le projet de Plan National Maladies Rares 3. Il y a encore beaucoup à faire dans ce domaine, pour sensibiliser et former les médecins et tous les professionnels de santé, ainsi que tous les acteurs du secteur médico-social. Nous avons ainsi réfléchi à la meilleure stratégie à mettre en œuvre pour que toute l'information existante soit rendue visible, structurée et accessible pour tous. Une véritable stratégie nationale de formation et d'information spécifique aux maladies rares mérite d'être mise en œuvre.

Il convient également de former les associations de malades. L'Alliance Maladies Rares organise d'ailleurs tous les ans son Université d'automne. Cette année, elle portera sur l'amélioration de l'accompagnement des malades et sur la façon de porter la voix des

malades pour co-construire dans les filières de santé maladies rares et les centres de compétence. Il est très important pour nous aussi d'être formés et de comprendre le champ dans lequel nous évoluons.

Les filières de santé créées par le Plan National Maladies Rares 2 seront des acteurs majeurs du nouveau Plan. De nombreux sujets transversaux nécessitent un travail en commun, avec une mutualisation des moyens, des ressources et des compétences.

### *L'enjeu de la méthode*

Nous avons émis plusieurs propositions, mais de nombreuses réunions seront encore nécessaires pour aboutir à des actions. Pour ce faire, une impulsion politique est incontournable.

Dans le Plan National Maladies Rares 2, seul le ministère des Affaires sociales était impliqué. Ce pilotage unique n'a pas permis de déployer

tout ce qui était prévu. Des recommandations ont donc été exprimées pour que le Plan National Maladies Rares 3 soit interministériel, impliquant notamment le ministère de la Santé et celui de la Recherche et de l'Enseignement supérieur. Mais d'autres ministères pourraient être concernés : Economie, Finances et Industrie (nouveaux médicaments) ; Education nationale (scolarisation, intégration dans le monde du travail) ; Affaires étrangères (échelle européenne et mondiale).

Le paysage politique s'étant renouvelé depuis le mois de mai, de nouvelles personnes sont à convaincre. Nous souhaitons que le pilotage interministériel soit assuré par Matignon. Porter votre voix auprès de toutes ces personnes est le travail de l'Alliance Maladies Rares – et de tous les autres acteurs. Si le Plan National Maladies Rares 3 ne correspondait pas à nos attentes, soyez certains que nous ferions largement connaître notre position.





## Echanges avec la salle

*Ana Rath*

Les propositions des groupes de travail ont été reprises par les deux ministères de tutelle (Recherche et Santé). Cela étant, je rejoins Marie-Pierre Bichet sur la nécessité d'une dimension interministérielle plus large et d'une gouvernance qui soit le gage d'un non-cloisonnement dans la mise en œuvre du Plan. Les propositions portent une réelle ambition pour aller plus loin et pas seulement prolonger le Plan National Maladies Rares 2. Toutes les mesures proposées s'articulent autour des filières de santé, grande réussite du Plan National Maladies Rares 2 – et ces filières ont été prises pour exemple à l'échelle européenne, nous pouvons donc nous en féliciter.

*Jacques Bernard, président de Maladies Rares Info Service*

Une lettre collective signée par tous les acteurs de la plateforme a été adressée au Premier ministre en juillet, afin qu'il dispose d'une vision d'ensemble du troisième Plan National Maladies Rares.

*Marie-Noëlle Gaveau, association française des syndromes d'Ehlers-Danlos*

L'ancien maire du Havre, ville pilote en matière d'équipements, est aujourd'hui notre Premier ministre. Souhaitons qu'il poursuive au plan national la démarche engagée pour cette ville.

*Isabelle Marchetti, association Valentin des porteurs de maladies chromosomiques*

Le groupe de travail sur l'éducation thérapeutique a-t-il inclus les déficiences intellectuelles dans ses réflexions ? Est-il envisagé de transférer l'éducation thérapeutique davantage vers les parents ?

*Marie-Pierre Bichet*

Nous souhaitons la développer pour les aidants également, en effet. L'éducation thérapeutique virtuelle apparaît une bonne solution également pour certains handicaps.

*De la salle*

Lorsque l'aidant disparaît et que le malade se retrouve seul, rien n'est prévu. Le sujet du malade vieillissant est très problématique. Or il n'est que très rarement abordé. Pourtant, les personnes handicapées vivent de plus en plus longtemps.

*Marie-Pierre Bichet*

Nous en avons pleinement conscience. C'est la raison pour laquelle l'Alliance Maladies Rares travaille aussi avec les acteurs qui représentent des pathologies moins rares (handicap, déficience intellectuelle, etc.).

*Pierre-Etienne Chazal, Orange Santé*

Quelle est votre définition de l'errance de diagnostic ?

*Marie-Pierre Bichet*

Dans les maladies rares, il s'agit du temps écoulé entre les premiers symptômes qui conduisent à

consulter un médecin et le nom posé sur la maladie.

*Ana Rath*

« Errance » illustre aussi, au-delà de la notion de temps, le fait de passer d'une consultation à une autre sans pouvoir obtenir de réponse.

*Pierre-Etienne Chazal*

Des solutions numériques sont-elles envisagées pour réduire cette errance ?

*Ana Rath*

Dans le cadre de l'axe thématique « information, formation », que nous avons rebaptisé « information, formation et e-santé », nous avons formulé de nombreuses propositions visant d'abord à rapprocher l'expertise du chevet du malade, puis à renforcer la dimension de formation de la télémédecine et la téléconsultation. La e-santé va au-delà de la technologie. C'est un véritable outil de formation de proximité.

*De la salle*

Vous avez parlé d'éducation thérapeutique de proximité et d'éducation thérapeutique virtuelle. Cet axe sera-t-il fortement développé dans le Plan ?

*Marie-Pierre Bichet*

Il a fait l'objet d'un groupe de travail dédié. Aujourd'hui, l'éducation thérapeutique du patient est principalement développée à l'hôpital. Or, de notre point de vue, ce n'est pas le lieu le plus adapté pour tout ce qui concerne le savoir-être, l'insertion au travail, la nutrition, etc. Ces aspects pourraient être abordés en proximité et en transversal, car ils ne sont pas propres aux maladies rares.

*Josée de Félice, association Pemphigus-Pemphigoïde France*

J'invite l'Alliance Maladies Rares à prendre garde au jargon et aux termes anglais, qui peuvent entraîner des difficultés de compréhension et limiter la portée de la sensibilisation.



## Le séquençage à très haut débit en France. Accès, gestion et partage des données

**Franck Lethimonnier, directeur de l'ITMO Technologies pour la santé, INSERM**

Il est essentiel qu'un plan soit porté au plus haut niveau politique possible. En l'occurrence, le Plan France Médecine Génomique 2025 est porté par le Premier ministre, qui a annoncé le 30 juin dernier la création de deux premières plateformes. Son comité de pilotage est interministériel. Dans ce comité, nous avons voulu positionner les associations de patients au plus haut niveau. Cette représentation au plus haut niveau de gouvernance est primordiale. Enfin, le Plan France Médecine Génomique 2025 est en interaction très forte avec le projet de Plan National Maladies Rares 3. Nous travaillons donc en totale complémentarité.

### *La médecine génomique*

La médecine génomique, également appelée médecine personnalisée ou médecine de précision, connaît un véritable essor à travers le monde, sous la forme d'initiatives nationales. L'application clinique est un objectif partagé par tous les plans nationaux, avec le développement d'une filière économique comme enjeu stratégique systématique.

Le Plan Médecine Génomique 2025 vise à mettre en place une organisation permettant d'introduire la médecine génomique dans le parcours de soin. La lettre de mission du Premier ministre adressée à l'alliance Aviesan portait sur trois

grands points : dresser l'état des lieux de la médecine génomique à travers le monde et en France ; identifier l'opportunité de créer une filière industrielle française ; proposer une prise en charge financière du séquençage haut débit par l'assurance-maladie. Le Plan a été co-construit pendant plus de 18 mois, en associant plus de 160 personnes d'horizons très divers.

La première ambition consiste à intégrer le séquençage dans un parcours de soins générique. Notre paysage national permet de l'envisager, avec un système unique de remboursement, des centres hospitaliers universitaires qui permettent d'assurer la transition de la recherche clinique vers le soin, et des plans dédiés aux maladies rares et aux cancers – premières cibles du Plan Médecine Génomique 2025. D'autres pays, en revanche, éprouvent une véritable difficulté structurelle à porter la médecine génomique dans un cadre de soin. L'autre ambition vise à développer une filière nationale de la médecine génomique. Nous disposons, là encore, de véritables atouts au profit d'une dynamique industrielle.

### *Le Plan France Médecine Génomique 2025*

Le Plan s'articule autour de trois objectifs, quatorze mesures de mise en œuvre et de montée de puissance, et différents outils de suivi et de pilotage.

- ✓ Mettre en œuvre les instruments du parcours de soin générique

Trois mesures sont prévues pour atteindre cet objectif :

- se doter de capacités de séquençage en réseau (avec la création d'un réseau de douze plateformes sur le territoire) ;
- créer un collecteur analyseur de données (CAD) pour traiter et exploiter le volume de données généré ;
- permettre l'intégration et l'exploitation des données patients dans le parcours de soins.

Le Royaume-Uni a opté pour une centralisation du séquençage et de l'analyse des données. Même si le fonctionnement en réseau n'est pas le plus simple, nous ne regrettons pas d'avoir fait le choix de délocaliser douze plateformes à travers le territoire. Les dossiers de présentation des deux premières plateformes dont la création a été annoncée, en Ile-de-France et en Auvergne-Rhône-Alpes, montrent tout le bénéfice qui peut être tiré d'une organisation régionale. Elles sont inscrites au budget de la Sécurité sociale et seront opérationnelles fin 2018. Ensuite, le déploiement suivra une cadence de trois plateformes par an.

Le CAD sera un outil de soin, mais aussi un levier formidable pour la recherche. Cette infrastructure électronique, chargée de récupérer au niveau national l'ensemble des fichiers de variants et le minimum de données nécessaires pour l'interprétation, disposera d'outils de calcul intensif de très haut niveau et de « fouille de données ». L'objectif est d'aider à l'interprétation et à la

décision. Cet outil sera imbriqué dans le continuum soin-recherche. Cette véritable transformation permettra à la fois d'améliorer le soin sur la base des connaissances des cohortes et d'accroître la recherche translationnelle par l'enrichissement des bases de données. Le CAD est envisagé comme une infrastructure de service à la clinique, une infrastructure de recherche, une infrastructure de service aux industriels et une infrastructure de service pour les plateformes. La plus-value scientifique du CAD viendra de sa capacité à augmenter significativement la puissance statistique en recherche pour l'identification et la validation de biomarqueurs et, par voie de conséquence, la valeur pronostique des analyses dans le cadre du soin. Et, réciproquement, les analyses effectuées dans le cadre du soin fourniront des données indispensables à la recherche et à son accélération.

Nous envisageons le CAD comme une structure publique, la puissance publique étant garante de la confidentialité et des aspects réglementaires associés aux données. Ce faisant, nous nous dissociions de pays comme la Chine ou les Etats-Unis, qui ont fait le choix d'acteurs privés.

- ✓ Assurer la mise en œuvre opérationnelle de la montée en puissance

Cinq autres mesures sont envisagées pour atteindre cet objectif :

- mettre en place un centre de référence, d'innovation, d'expertise et de transfert (Crefix) ;
- lever les verrous technologiques, cliniques et

réglementaires rencontrés sur le parcours ;

- mettre en place un dispositif d'évaluation et de validation des nouvelles indications ;
- disposer de nouvelles compétences (cette mesure étant confiée à la Conférence des universités) ;
- garantir un parcours sécurisé et de qualité.

Outre un centre de référence et de R&D, le Crefix sera également un outil de formation aux nouveaux métiers qui voient le jour autour des données.

Par ailleurs, maîtriser les nouvelles indications permettra de standardiser et d'harmoniser le diagnostic sur toutes les plateformes. Cette mesure sera pilotée par la Haute autorité de santé – en vue d'un remboursement des indications.

Quatre projets pilotes ont été mis en place pour identifier et lever les verrous du parcours de soins génomique, dans les domaines du cancer (MULTIPLI), des maladies rares (déficience intellectuelle), des maladies communes (diabète de type 2 atypiques) et du screening en population générale. Concernant la déficience intellectuelle, le projet est monté sous la forme d'un essai clinique avec un objectif principal (diviser par deux l'errance diagnostique) et des objectifs secondaires (efficacité du rendement diagnostic, efficacité, sécurité). Il est pensé dans la logique d'intégration dans le parcours de soins et s'appuie sur les centres de référence et les

filières, en complémentarité avec le PNMR 3.

- ✓ Mettre en œuvre des outils de suivi et de pilotage

Six mesures sont envisagées pour atteindre ce troisième objectif :

- mobiliser les acteurs industriels autour du projet ;
- orienter les activités des acteurs de la filière en fonction des problématiques industrielles posées par le parcours de soins génomique ;
- assurer un suivi à l'échelle internationale du champ de la médecine génomique ;
- mettre en œuvre un programme dédié aux aspects médico-économiques ;
- organiser l'information, la consultation et l'implication des acteurs de la société ;
- assurer la gouvernance du Plan.

Nous avons insuffisamment communiqué la première année, par manque de moyens. Un effort conséquent doit être consenti dans ce domaine.

Par ailleurs, la filière industrielle est essentielle. Sans elle, le Plan Médecine Génomique ne pourra pas être déployé compte tenu des enjeux techniques et technologiques très complexes en présence.

Enfin, un travail est également en cours sur les aspects éthiques et réglementaires : consentement, protection des données, sciences humaines et sociales, etc.

## Echanges avec la salle

### *De la salle*

Le développement de la médecine génomique repose sur des plans nationaux. Dans le cas des maladies rares, *quid* du croisement des données à grande échelle et de l'articulation public/privé ?

### *Franck Lethimonnier*

Le maillage national est un strict minimum. L'élément clé sont les systèmes d'information hospitaliers. Or chaque pays a son organisation propre. Nous aurions donc été ralenti par la mise en œuvre d'une dimension européenne d'emblée. Pour autant, un niveau d'interopérabilité est indispensable. C'est l'étape suivante, qu'il faut prévoir dès maintenant.

### *De la salle*

Quel est le pourcentage de pénétration du diagnostic d'une maladie rare par le séquençage haut débit ? Quel est l'objectif à cinq ou dix ans, avec le déploiement des plateformes ?

### *Franck Lethimonnier*

Pour l'instant, il n'y a pas de pénétration du séquençage haut débit. Les premières plateformes ne seront opérationnelles qu'à la fin de l'année prochaine. Des séquençages de l'exome ou de panels de gènes permettent de poser un diagnostic pour quelques maladies rares, mais dans la majorité des cas, la réalité reste celle de l'errance diagnostique. Et personne ne saurait affirmer dans quelle mesure elle pourrait être réduite grâce au séquençage haut débit. Mais les espoirs sont réels.

Apporter un diagnostic, c'est arriver au bout de la chaîne, c'est-à-dire être capable de faire un retour vers le patient et affirmer sa capacité ou non à mettre un nom sur la maladie. Tout l'enjeu du Plan est d'éviter de se retrouver dans l'incapacité de produire une interprétation en bout de chaîne – ce qui nécessite de multiples validations préalables.

### *Ana Rath*

Dans les maladies rares, les avancées sont plus nombreuses en génomique qu'en phénotypique (description des signes cliniques non associés à un variant génomique). Or l'absence d'une réelle structuration et standardisation de la description des maladies rend très difficile l'interprétation des variants génomiques. Cette structuration se met toutefois en place. En France, notamment, la Banque nationale de données maladies rares répertorie des données phénotypiques standardisées.

### *De la salle*

Comment assurer la sécurité des données personnelles au cours du temps ?

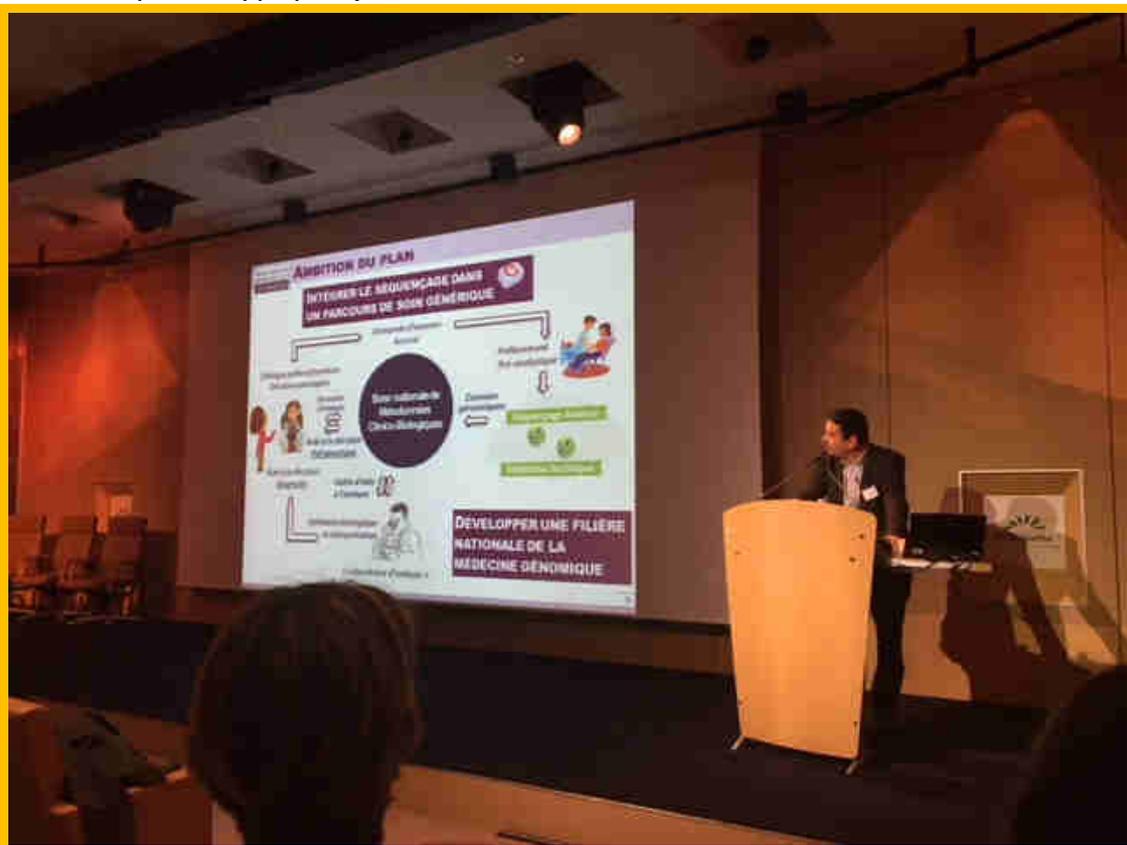
### *Franck Lethimonnier*

Nous avons effectué un important travail dans ce domaine avec des juristes et des spécialistes des données de santé. Nous sommes dans une situation paradoxale : d'une part, nous avons besoin de diffuser et partager les données pour faire accélérer la recherche et agglomérer des bases de connaissance aidant à

l'interprétation ; de l'autre nous avons l'obligation légitime de garantir la confidentialité des données. Les éléments clés sont le consentement et l'identité-vigilance (anonymisation des données). La Cnil est garante de cette sécurité, pour le soin. Il faudra aussi une garantie pour la recherche. Or il est plus compliqué de rendre anonyme une donnée génomique qu'une donnée biologique. L'actuel essai clinique sur les déficiences intellectuelles, par exemple, produit des données génomiques, des images vidéo-comportementales (données phénotypiques) et des

données d'IRM cérébrales (qui, en 3D, permettent de reconnaître la face).

Suivant la nature des données, certains projets de recherche seront autorisés et d'autres non – ils ne pourront alors porter que sur des données collectives. Le pilotage et la gestion du risque seront essentiels. Il existe aussi des différences culturelles d'un pays à l'autre. Les articles publiés par les grands centres de recherche nord-américains fournissent des données brutes, systématiquement accessibles sur leur site Internet.





# Les avancées en Europe : vers une meilleure articulation entre santé et recherche

## Les grands projets et programmes européens (RD-Action, European Joint Program, European Reference Network)

par Ana Rath, directrice d'Orphanet, INSERM US<sub>14</sub>

### *Les avancées côté santé*

Depuis la communication de la Commission européenne de novembre 2008, les maladies rares sont une priorité européenne. La recommandation de 2009 impose à chaque pays de se doter d'un plan ou d'une stratégie dans ce domaine. Dans ce cadre, de nombreux financements ont été accordés à la recherche sur les maladies rares, portés par la DG Recherche et la DG Santé (FP5, FP6, FP7, Horizon 2020). Un soutien a également été apporté à des consortiums de recherche (E-Rare et IRDiRC). Enfin, plusieurs actions conjointes ont été menées : RD-Action, Orphanet et, depuis cette année, les réseaux européens de référence.

Des groupes experts sur les maladies rares ont été mis en place par la DG Santé, pour débattre sur les orientations politiques européennes (the Rare Diseases Taskforce, coordonnée par Orphanet, puis EUCERD coordonné par l'université de New Castel), puis ont donné lieu à la création d'un groupe expert au sein de la Commission européenne,

avec des représentants des Etats-membres et d'autres parties prenantes (associations de malades, industrie, Agence européenne du médicament). Plusieurs recommandations en ont émané, qui sont publiées sur le site de la Commission européenne.

En parallèle, des actions conjointes ont été menées par les ministères de plusieurs Etats-membres. En l'occurrence, deux d'entre elles ont concerné les maladies rares : EUCERD et Orphanet, réunies depuis cette année dans RD-Action.

La Commission européenne a également soutenu Orphanet dans la production d'une nomenclature spécifique aux maladies rares et dans la préparation de la prochaine classification internationale des maladies de l'OMS (CIM11).

### ✓ RD-Action

Cette action poursuit trois objectifs :

- soutenir et pérenniser la base de données Orphanet, principale ressource d'information et de données pour les maladies rares au niveau mondial ;
- contribuer à apporter des solutions pour une meilleure codification des maladies rares dans les systèmes d'information en santé ;
- poursuivre l'implémentation de la nomenclature

Elle porte deux grands messages clés. Tout d'abord, la nomenclature et la classification des maladies rares

doivent être maintenues, étendues, mises à jour et alignées sur d'autres terminologies. Ensuite, une codification appropriée dans les systèmes de santé est fondamentale pour améliorer la prise en charge et promouvoir un accès équitable au diagnostic, aux soins et aux traitements.

Aujourd'hui, nous sommes à la croisée des chemins. Les conférences nationales « Europlan » sont essentielles pour garantir un dialogue constant entre l'échelle européenne et l'échelle nationale. Par ailleurs, le groupe expert de la Commission européenne étant arrivé à son terme, RD-Action a décidé d'orienter son action vers le soutien aux réseaux européens de référence.

RD-Action a également identifié d'autres opportunités au-delà des maladies rares, comme la e-santé et les partenariats de recherche (pour faire dialoguer le volet santé et le volet recherche).

Au total, RD-Action articule un travail scientifique, un travail technique et un travail politique.

#### ✓ Les réseaux européens de référence

24 réseaux européens de référence lancés en mars 2017, dans 26 pays, 300 hôpitaux et 900 centres experts (avec une forte concentration aux Pays-Bas et en France). Ils couvrent toutes les maladies rares. RD Action les soutient dans leurs missions et leurs travaux (standardisation des données, outils pratiques pour le partage des données, etc.), en leur permettant de bénéficier de l'assise multi-parties prenantes de l'action conjointe.

Les réseaux européens de référence ont pour objectif de faire rapprocher

l'expertise des patients, grâce à une mise en partage transnationale. Ils se voient également confier des missions similaires à celles des filières de santé maladies rares en France : formation, dissémination des connaissances, production de guides de bonnes pratiques, recherche.

Ils sont très peu financés à l'échelle européenne, et uniquement au titre de la coordination. Aussi tentent-ils de s'organiser entre eux pour mutualiser leurs moyens, *via* la constitution de commissions (Commission Recherche, Commission Données, Commission Technologique, etc.) avec une coordination globale et transversale.

#### ✓ Point d'étape

Il a été annoncé que le groupe expert de la Commission européenne ne serait pas reformé. Et, même si les Etats-membres sont représentés dans le comité de gouvernance des réseaux européens de référence, certains sujets relatifs aux maladies rares sortent de ce périmètre. D'où l'importance de trouver un lieu de débat entre les parties prenantes, les Etats-membres et l'Union européenne. D'autant que l'action conjointe RD-Action prendra fin le 31 mai 2018.

#### *Les avancées côté recherche*

Les infrastructures de recherche sont nombreuses en Europe, mais aucune n'est spécifique aux maladies rares: bio-banques, partage de données, modèles animaux, screening de molécules, recherche translationnelle, etc. Elles sont financées par les Etats qui y participent, et se sont réunies dans un projet – qui arrivera à son terme en 2019 – visant à mutualiser

certaines problématiques dont les maladies rares.

Par ailleurs, deux projets (EuroGentest et EuroGentest 2) ont été mis en place autour des tests génétiques. Ils sont terminés, mais certaines actions se poursuivent par d'autres moyens.

Pour sa part, le projet spécifique aux maladies rares, RD-Connect, prendra fin en août 2018. Dans ce cadre, une plateforme a été développée pour centraliser et harmoniser le séquençage et son interprétation, mais également pour créer une base européenne de données sur les variants génomiques. RD-Connect collabore en outre avec Orphanet pour mettre en place une bio-banque et des registres plus détaillés.

Trois autres projets (Inspire, Asterix et Ideal), portant sur les essais cliniques pour de petites populations et financés par la Commission, sont en cours de finalisation.

Par ailleurs, trois projets E-Rare Eranet s'achèveront fin 2019. Un très grand nombre de pays y participent. C'est un véritable succès. Cette coordination est un important levier d'accélération de la recherche de manière concertée, au bénéfice de tous les pays de l'Union européenne.

Pour sa part, le consortium international pour la recherche sur les maladies rares (IRDiRC) regroupe plus de 43 membres. Il existe donc désormais une véritable communauté mondiale de chercheurs sur les maladies rares, et l'Europe y pèse un poids important.

Enfin, le projet SolveRD (dédié aux patients sans diagnostic) débutera au premier trimestre 2018. Il réunira de nombreux acteurs des projets précédents qui arrivent à terme,

ainsi que les réseaux européens de référence et les associations de malades (*via* Eurordis). C'est un projet de recherche avec une visée clinique.

En résumé, de nombreux projets de recherche et de consortium ont été financés par la Commission. Il s'agit désormais de pérenniser ceux qui ont fonctionné et de développer ceux qui ne l'ont pas encore été ou qui ont échoué. Une grande structure européenne de recherche sur les maladies rares devrait voir le jour au travers du European Joint Cofund Program (ERA-LEARN 2020), avec trois grands volets :

- la poursuite du financement transnational pour la recherche ;
- la capacitation et l'exploitation ;
- les plateformes de données, d'outils et de services.

Les sujets émergents ou non encore analysés seront traités dans le cadre de ce programme, qui a l'ambition d'avoir une attache nationale forte en même temps qu'une attache mondiale. Les principaux objectifs sont de permettre à chacun d'avoir un diagnostic dans l'année suivant la consultation auprès d'un spécialiste, de développer 1 000 nouvelles thérapies d'ici 2027 et de disposer de méthodologies permettant d'accélérer la recherche et sa transposition en santé. Au travers de cette diversité de programmes et d'actions, les DG Recherche et Santé agissent de plus en plus communément, en articulation autour des réseaux européens de référence, pour aller du lit du malade vers la paillasse, mais aussi de la paillasse vers le lit du malade. Ce changement d'échelle est une très bonne nouvelle !



## Table ronde avec les acteurs et échanges avec la salle

*Marie-Pierre Bichet*

Eurordis a organisé des élections pour constituer des e-PAGs (groupes européens de représentants de patients) au sein des réseaux européens de référence. Chaque association pouvait candidater.

*Marc Hanauer, Orphanet*

De plus en plus d'appels à projets rendent obligatoire l'intégration des associations dès le montage du projet.

*Nathalie Triclin-Conseil*

C'est une grande avancée pour le monde associatif.

*Marie-Pierre Bichet*

Cela crée un besoin de formation, axe sur lequel le Plan National Maladies Rares 3 insistera.

*Daniel Renault, AIRG France*

L'une des dernières discussions que nous avons tenue dans le cadre de RD-Connect a concerné le renforcement de la représentation des associations de patients dans les prochains projets de recherche européens.

*Marie-Pierre Bichet*

Les filières santé maladies rares disposent d'un budget de coordination et d'un budget de formation. Il est à souhaiter qu'elles se structureront et articuleront de plus en plus leurs missions. Pour participer à ce travail de co-construction, les associations doivent bénéficier de moyens.

*De la salle*

Pouvez-vous apporter un complément d'information sur le

programme Solve-RD qui débutera au premier trimestre 2018 ?

*Ana Rath*

Ce projet, extrêmement technique, porte sur deux volets :

- améliorer la réalisation des phénotypes profonds, pour permettre une description parfaite des malades et accroître les données disponibles ;
- favoriser le séquençage en prévoyant notamment l'extension de la plateforme RD-Connect et la transposition en santé des variants actionnables pour le développement des nouvelles thérapies.

*Marc Hanauer*

Il s'agit de prévoir « le coup d'après », en intégrant l'exploitation des données pour ce qui est non-diagnostiqué voire non-diagnosticable à l'heure actuelle.

*Fabien Peutel, société CHT*

Où en sont les méthodologies d'essai clinique sur des petites populations ? Jusqu'où peut-on aller dans ce domaine, pour que les résultats soient acceptés par la communauté scientifique ?

*Ana Rath*

La principale question est celle de l'acceptabilité par les agences de réglementation du médicament, en tout bout de chaîne. Les trois projets que j'évoquais tout à l'heure concernant les essais cliniques sur de petites populations ont abouti à des préconisations méthodologiques.

Reste la question du meilleur design d'un essai clinique en fonction de la pathologie, afin de remplacer l'essai clinique randomisé contre placebo, standard non-applicable dans la plupart des situations. Les approches dites adaptatives ne sont pas unanimement bien reçues par la communauté scientifique, dont une partie y voit la dégradation des essais cliniques et de la puissance de preuve des résultats. En tout état de cause, ces études visent à faire en sorte que le même patient soit témoin de lui-même à plusieurs époques. Elles favorisent aussi une flexibilité d'approche pour faire basculer le patient d'un groupe à l'autre en fonction des résultats intermédiaires.

Vous l'aurez compris, toutes les problématiques n'ont pas encore été traitées. Quoi qu'il en soit, je vous invite à consulter les sites de chacun des projets, qui sont très documentés.

*Jacques Bernard*

Pour revenir aux représentants des associations dans les instances, nous ne pouvons pas tout savoir ou être compétents en tout. Mais personne ne peut nous retirer la connaissance de notre maladie et le vécu du quotidien. Cela signifie que personne ne peut remplacer notre expression. D'où l'importance de nous impliquer dans les essais cliniques dès le début, y compris avant la finalisation du protocole. En outre, dès lors que nous avons participé à un protocole, il est aisé de convaincre d'autres malades de participer à un essai thérapeutique.

*Ana Rath*

Outre l'efficacité d'un traitement, la notion d'efficience de ce même

traitement sur les conditions de vie et le contexte médico-économique a toute son importance. Un essai peut démontrer qu'un traitement ne guérit pas une maladie et n'améliore pas les paramètres biologiques autant qu'on l'aurait souhaité, mais introduit une vraie amélioration dans la vie du malade. Un important travail reste donc à faire pour impliquer les malades aux côtés des chercheurs.

*Jean-Claude Babin, association du naevus géant congénital*

Etre malade peut aussi signifier être handicapé, que la pathologie soit rare ou non. Où en sont les rapports avec les MDPH ? Les traitements des dossiers varient significativement d'une région à l'autre. Ce doit aussi être un combat pour Alliance Maladies Rares.

*Marie-Pierre Bichet*

Toutes nos associations sont bien au fait de cette réalité. Pour autant, tous les leviers ne dépendent pas de nous. Les MDPH, par exemple, sont gérées de façon départementale. Cela explique que leurs arbitrages ne soient pas homogènes. Ce sujet est abordé dans le Plan National Maladies Rares 3.

Un changement important des mentalités est indispensable. Nous y œuvrons, à l'Alliance Maladies Rares.

*Phillipe Orvain, association des malades du syndrome de McCune-Albright*

La reconnaissance ALD est elle aussi très variable d'une caisse régionale d'assurance maladie à l'autre. L'Alliance Maladies Rares devrait aussi intervenir dans ce domaine.

*Marie-Pierre Bichet*

Il est important que l'Alliance Maladies Rares ait connaissance de l'ensemble des difficultés rencontrées par les malades, avec des données concrètes, des informations chiffrées et une cartographie qui nous permettront d'avoir du poids. Des chiffres représentatifs et non-opposables renforceront notre plaidoyer.

*De la salle*

Nous l'avions bien compris, l'accent sera mis sur le séquençage génétique. Toutefois, certaines maladies rares ne sont pas génétiques. Qui plus est, certains outils de diagnostic ne sont pas non plus le *Next Generation Sequence*. Il ne faudrait donc pas que le gros bloc d'investissement sur la génomique empêche des avancées sur les autres fronts.

*Ana Rath*

L'innovation au profit du diagnostic clinique est prévue dans l'écriture du projet de la structure européenne que j'évoquais.

*Marie-France Norre, association Ouvrir les yeux*

Chaque association peut devenir membre partenaire de son centre de référence – et parfois même, à terme, participer à une filière de santé. Par ailleurs, les personnes qui consultent dans les centres de référence et de compétence figurent dans la liste Orphanet, ce qui permet de connaître les populations atteintes mais aussi les porteurs sains non-déclarés.

*Marie-Pierre Bichet*

Les textes imposent aux centres de référence coordonnateurs d'avoir une gouvernance intégrant toutes les parties prenantes, y compris les associations de patients. Les centres de compétences, en revanche, n'ont pas de gouvernance.

*Nathalie Triclin-Conseil*

La prochaine Université d'automne de l'Alliance Maladies Rares abordera notamment ces sujets.





## Filières maladies rares et ERN (European Reference Network)

### Présentation Générale

**par le Dr Guillaume Jondeau,  
coordinateur de centre de  
référence, coordinateur Filière  
Maladies vasculaires Rares,  
coordinateur ERN VASCERN**

Le premier Plan National Maladies Rares a permis la création des centres de référence, progrès fondamental dans la prise en charge des maladies rares. Le plan suivant a rendu possible la structuration des filières de santé maladies rares. Dans le prochain, le volet recherche devrait occuper une place plus importante.

#### *Les filières maladies rares*

Il existe aujourd'hui 23 filières maladies rares. Elles ont pour rôle de

- renforcer la lisibilité en facilitant l'orientation dans le système de santé ;
- diminuer le délai d'errance ;
- renforcer le décloisonnement entre les acteurs impliqués ;
- identifier les complémentarités des CRMR et mutualiser les ressources.

Elles n'ont pas vocation à se substituer aux centres de référence et de compétence pour la prise en charge des personnes atteintes de maladie rare, mais à favoriser l'organisation de celle-ci.

Pour citer cet exemple, la filière FAVA-Multi réunit tous les acteurs impliqués dans la prise en charge des anomalies vasculaires rares avec atteinte systémique. Constituée en 2014 pour cinq ans, réunit trois centres de références : celui des syndromes de Marfan et apparentés, celui des maladies vasculaires rares et celui des maladies de Rendu-Osler.

Elle mène plusieurs actions centrées sur les patients :

- la rédaction de fiches de prise en charge en urgence et en soins courants, disponibles sur le site Internet de la filière, très simples et pratiques ;
- la réalisation de films d'information sur les prises en charge administratives (prise en charge de l'ALD, constitution d'un dossier MDPH, prestation de compensation, allocation adulte handicapé, etc.) ;
- l'organisation d'un tour de France de plusieurs groupes de travail « vivre avec une maladie rare » pour mettre en relation tous les acteurs de la prise en charge des patients. Cette opération a notamment permis d'identifier le besoin d'un outil recensant l'ensemble des services départementaux de l'Education nationale pour l'aménagement en milieu scolaire. Ainsi, un annuaire complet a été mis en ligne sur le site de la filière. La prochaine étape du tour de France est prévue à Strasbourg, le 24 novembre 2017.

Récemment, suite à la re-labellisation, notre structure a grossi pour accueillir, entre autres, le site de Lariboisière qui s'occupe des malformations artériovoineuses superficielles de l'adulte et l'enfant.

### *Les réseaux européens de référence*

A l'instar des filières, les réseaux européens de référence rassemblent les meilleurs experts des maladies complexes ou rares. Ils ont pour slogan « *Share, Care, Cure* » (« partager, soigner, guérir »).

Ils sont au nombre de 24, dont quatre sont gérés par des Français – dont celui des maladies vasculaires rares, VASCERN. Ils réunissent 300 hôpitaux, 900 unités de soin et des milliers de patients.

Leurs principaux objectifs sont les suivants :

- faciliter et améliorer la prise en charge (diagnostic, traitement, suivi) des maladies rares en Europe (30 millions de patients) ;
- réduire les inégalités de prise en charge à l'intérieur d'un pays et entre les pays.

Les réseaux « virtuels » de prise en charge reposent sur la télémédecine, avec des consultations multi-centres européens pour les cas complexes. Ils diffusent également des recommandations, élaborent des parcours de soin et font de l'éducation. Ils ont également pour mission d'identifier des centres experts dans les pays où ils ne sont pas encore reconnus. En outre, même si les réseaux européens de référence concernent le volet soin, ils ont également un rôle à jouer dans la recherche.

Le réseau VASCERN, par exemple, concerne les maladies rares qui affectent les différents vaisseaux qui concernent au moins 1,3 million de patients au sein de l'Union européenne. Le centre coordinateur est à Bichat, et le réseau rassemble 31 prestataires de soins (hôpitaux ou centres de référence) répartis dans 11 Etats-membres. Il est constitué en cinq groupes de pathologies (maladies de l'aorte, maladies des vaisseaux de taille moyenne, Rendu-Osler, autres anomalies vasculaires et maladies lymphatiques), d'un groupe de patients et de cinq groupes transversaux : communication, e-santé, éthique, éducation thérapeutique et registres de patients. Un groupe de représentants des associations de patients est en cours de développement. Des vidéoconférences sont organisées mensuellement, pour discuter des projets, d'un parcours de soin ou des cas cliniques complexes. Une plateforme collaborative permet de partager des documents, d'organiser des discussions, d'utiliser un calendrier commun et de stocker les comptes rendus des vidéoconférences. Le lancement du réseau a eu lieu en mars 2017 à Vilnius. Le plan d'action pour cette année prévoit notamment la définition d'un parcours de soin, la création d'une application mobile pour identifier les centres experts et les associations présentes en Europe ou encore étendre des cohortes dans le cas d'essais cliniques, diffuser des conférences sur Youtube, présenter des recommandations européennes, etc. Le réseau communique largement, sur de nombreux supports, notamment les sites [www.marfan.fr](http://www.marfan.fr), [www.FAVAmulti.fr](http://www.FAVAmulti.fr) et [www.VASCERN.eu](http://www.VASCERN.eu)

## Les associations dans les ePAG (European Patient Advocacy Groups)

par Daniel Renault, AIRG France (Association pour l'information et la recherche sur les maladies rénales génétiques), FEDERG, ePAGrep ERKNet

Les associations de patients sont *de facto* présentes dans les ePAG. Et pour cause, les patients sont dans le code génétique des réseaux européens de référence. Ce sont qui, à partir de 2006, ont fait en sorte de convaincre les autorités européennes d'agir pour les maladies rares.

*ERKnet, réseau européen de référence pour les maladies rénales génétiques*

Les maladies rénales rares affectent environ 600 000 patients en Europe. La constitution d'un réseau européen de référence a largement été rendue possible par la qualité des démarches déjà engagées dans les centres de référence et les filières en France.

Les patients du rein étaient déjà engagés dans la FEDERG (fédération européenne des maladies rénales rares), depuis 2015. Une première réunion s'est tenue à Amsterdam le 5 mars dernier, avec huit pays et 25 participants. Puis le réseau ERKNet a été lancé en mai, à Heidelberg, en présence de représentants des patients. A cet égard, il est intéressant de noter que les réseaux européens de référence se mettent en place très rapidement, et sans argent.

L'objectif est que chacun bénéficie d'un parcours de soins de qualité, en

termes de diagnostic, de pronostic et de traitement. Le sentiment de solidarité à travers toute l'Europe est primordial. En France, certaines associations se sont initialement interrogées sur l'intérêt de ces réseaux pour elles-mêmes. Ils présenteront certes un intérêt pour elles, mais avant tout pour les patients des pays isolés et dans lesquels le réseau de soins est moins organisé. Tous les patients en Europe doivent avoir un parcours de santé de qualité : aujourd'hui, nous avons les moyens d'homogénéiser les soins par le haut.

Par ailleurs, à côté de la solidarité, les maîtres-mots sont la complexité et la recherche. Tous les patients bénéficieront, au travers de cette organisation, d'une amélioration de la recherche (grâce à des masses critiques de patients et des bases de données élargies) et de l'information (grâce au développement des connaissances) – même si le rythme ne sera pas nécessairement le même pour tous les patients.

*L'ePAG ERKnet*

L'ePAG ERKnet siège au Board d'ERKnet, au comité exécutif, au conseil d'administration et dans les sous-groupes dédiés à chaque pathologie – ce qui requiert une forte structuration. En outre, ce réseau est en lien avec d'autres réseaux, sur les maladies métaboliques notamment. Loin d'agir en silo, les réseaux européens de référence doivent dialoguer entre eux.

Les trois axes principaux de travail de l'ePAG ERKnet sont les suivants :

- renforcer les sous-réseaux en particulier dans les pays non-représentés (pour l'instant, le réseau ERKnet couvre 8 pays et 43 000 patients, soit 70 % de la population européenne) ;
- participer au recensement des bonnes pratiques de parcours de santé pour chaque sous-groupe et pour tous (définir ce qu'est un bon parcours de santé dans un premier temps) ;
- identifier des indicateurs d'impact (dans un second temps).

Pour mesurer l'impact d'un réseau européen, des indicateurs sont indispensables. Une réflexion est en cours à ce sujet, pour identifier les indicateurs les plus pertinents. Il en va de l'amélioration des parcours de santé – pour les patients couverts par l'action des réseaux européens de référence –, mais aussi de l'amélioration des soins pour la grande partie des autres patients.

Le réseau tente de délivrer un double message, sur les droits et les devoirs des patients :

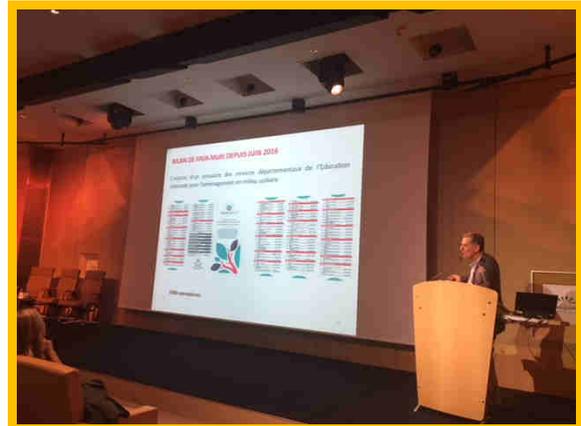
- les patients se battent pour leur droit à être bien soigné ;
- mais ils doivent aussi considérer leur devoir de participer à l'enrichissement des connaissances.

Certains essais ne peuvent pas avoir lieu par manque de candidats. Il s'agit pourtant d'essais significatifs. Si les patients bénéficient des avancées de la science, c'est parce que certains d'entre eux se mobilisent. Ce n'est qu'ainsi que sera

créé le savoir de demain, qui servira à nos enfants et nos petits-enfants.

*Dr Guillaume Jondeau*

Un groupe de travail inter-réseaux européens de référence a été mis en place pour réfléchir à la problématique des indicateurs d'impact.





## Table ronde avec les acteurs et échanges avec la salle

*Colette Petit-Lebacle, association Vaincre la Papillomatose*

La mise en commun des outils dont l'utilité est transverse est-elle prévue ? Je pense notamment à l'annuaire des services départementaux de l'Education nationale pour l'aménagement en milieu scolaire.

*Dr Guillaume Jondeau*

Cet annuaire est disponible sur notre site Internet, donc accessible à tous. Par ailleurs, les actions inter-filières sont de plus en plus nombreuses. Ainsi, 17 filières participent à notre « tour de France ».

*Daniel Renault*

Outre les outils franco-français, l'information sur les pathologies destinée aux patients est également européenne. Elle est progressivement traduite en français. Au sein de notre e-PAG, nous identifierons les représentants des principales langues – car le dialogue est souvent meilleur dans sa propre langue.

*Dr Guillaume Jondeau*

Il est vrai que la langue est un problème dans les réseaux européens de référence. Les professionnels échangent en général en anglais – avec des accents très variables ! D'où l'importance des traductions et de leur accessibilité.

*Colette Petit-Lebacle*

L'Alliance Maladies Rares pourrait-elle diffuser les informations sur les outils transversaux ?

*Dr Guillaume Jondeau*

Nos outils sont mis à disposition de tous. Nos vidéos, par exemple, ont été vues plus de 4 000 fois.

*Ana Rath*

Toutes les filières et leur site Internet sont répertoriés sur Orphanet. Par ailleurs, la lettre *Orphanews* (diffusée en anglais et en français) présente toutes les actions des filières.

*Daniel Renault*

L'engagement dans les réseaux européens de référence peut faire peur aux patients. Mais dans les sous-groupes de mon réseau, cet engagement n'est pas nécessairement lourd. Il peut simplement s'agir d'être le correspondant dans son pays, pour faire remonter la connaissance et les bonnes pratiques. Je vous invite donc à tous faire partie d'un réseau européen, sans nécessairement prendre de responsabilités. Produire la connaissance qui sera utile à tous est à la portée de tout le monde !

*Dr Guillaume Jondeau*

Il existe, en effet, différents niveaux d'engagement. L'avantage de faire partie d'un ePAG est que l'on reçoit de toute l'information diffusée. Et, le cas échéant, l'on peut participer à un projet.

*Nathalie Triclin-Conseil*

L'objectif des filières est la mutualisation. Aussi l'Alliance Maladies Rares réfléchit-elle actuellement à un projet de démarche intra-filière.

*Josée de Félice, association Pemphigus-Pemphigoïde France*

Les points de vue varient quant à la qualité du parcours de soins, d'un pays à l'autre. Comment connaître et prendre en compte les différences de culture ?

*Daniel Renault*

Nous ne sommes pas allés jusqu'à ce niveau de détail. Par ailleurs, n'étant pas des spécialistes de l'analyse des systèmes de santé, nous faisons confiance aux retours des patients. Si plusieurs retours relèvent un blocage administratif ou politique, par exemple, nous pouvons porter un message auprès du pays concerné. Les notions de droit à l'information, de droit à la non-information ou encore de droit au diagnostic et de droit à l'absence de diagnostic font écho à des aspects culturels nationaux. Le rôle des associations est de les faire émerger.

*Josée de Félice*

Dans les réseaux européens de référence, les médecins, l'administration ou Eurordis n'ont-ils pas procédé à une comparaison des systèmes de soins dans les différents pays européens ? Par ailleurs, les différences entre systèmes et cultures ne risquent-elles pas de remettre en cause l'identification d'indicateurs d'impact ?

*Daniel Renault*

Je pense que des études ont porté sur les systèmes de santé, pas nécessairement dans le cadre des

réseaux européens de référence mais dans le cadre des politiques de santé de façon générale.

*Dr Guillaume Jondeau*

Sur le plan scientifique, les *patient pathways* sont indépendants du système de santé. Les professionnels de santé qui prennent en charge une pathologie doivent indiquer la marche à suivre. Ce n'est qu'ensuite qu'intervient le système de santé. En l'occurrence, les indicateurs permettront d'évaluer si tel délai de mise en œuvre est acceptable ou non et, le cas échéant, de l'améliorer.

*Marie-Pierre Bichet*

La structuration des réseaux européens de référence s'accompagnera d'une importante production de recommandations mais aussi de données. L'un des axes du Plan National Maladies Rares 3 porte précisément sur l'organisation de l'information disponible.

Par ailleurs, les maladies rénales rares sont-elles déjà structurées en collectif européen ? Quels seraient vos conseils en la matière ?

*Daniel Renault*

J'appelle de mes vœux un centre européen des ERN, qui serait accessible par tous les professionnels et tous les patients confrontés à un problème de santé qu'ils ne parviennent pas à résoudre. Ceux-ci seraient alors orientés vers tel ou tel réseau européen de référence spécifique.

Par ailleurs, il y a six ans, l'association française AIRG a décidé de créer une fédération des maladies rénales génétiques à l'échelle européenne, car nous pensions que la structuration de la santé serait de

plus en plus européenne. Cette anticipation a été une très bonne chose. Pour les pathologies qui compte des dizaines d'associations, les réunir est un vrai challenge.

*De la salle*

La notion d'éthique des données fait-elle consensus dans tous les pays ?

*Dr Guillaume Jondeau*

Pour les discussions multi-sites des cas cliniques complexes, une feuille de consentement a été établie par l'Europe. L'éthique est systématiquement mise en avant.



## Place des malades et des outils : plateformes d'échange et de traitement des données

### Présentation et aperçu des nouveaux outils

#### **Tour d'horizon des plateformes d'échange et traitement de données de patients : RD-Connect, MatchMaker, Beacon...**

par Marc Hanauer, directeur adjoint Orphanet

De très nombreuses initiatives ont été prises, au niveau national comme international, pour faire face à la profusion de données, en améliorant la capacité de traitement et d'analyse. D'autant que la médecine génomique repose sur les données.

Depuis la création d'Orphanet voilà vingt ans, les données disponibles sont de plus en plus nombreuses – notamment grâce à l'essor des technologies et à la baisse significative du coût du séquençage. Pour rappel, le premier séquençage par le Human Genome Project avait coûté 3 milliards de dollars. Aujourd'hui, il en coûte 600 dollars et demain, un séquençage complet pourrait coûter 100 dollars. Il existe même des séquenceurs portables y compris, depuis 2016, un séquenceur qui peut se brancher sur un smartphone.

En Chine, le BGI dispose de plus de 150 séquenceurs (fabriqués en interne), qui représenteraient près de 50 % de la capacité mondiale de calcul. Il produit 5 pétaoctets de données par an, soit l'équivalent de 50 000 génomes humains. Par ailleurs, il dispose d'une « bibliothèque » d'environ un million de génomes.

#### *Le paysage des données maladies rares*

Le paysage des données maladies rares est spécifique. Par définition, en effet, les maladies sont rares, mais elles sont aussi extrêmement nombreuses. Au fil des années, différentes données sont produites (génétiques et cliniques), en provenance de différentes sources (biobanques, rapports médicaux, registres, essais cliniques, histoire naturelle des maladies, séquençage, etc.) et sous différents formats – pas toujours interopérables. Or le partage et le croisement des données sont essentiels.

Pour prendre l'image du golfe du Morbihan, les données sont réparties en différentes îles entre lesquelles les chercheurs doivent naviguer. Cette situation se retrouve tant au plan national qu'au plan international. Faciliter l'accès aux données est indispensable. Toutefois, les problématiques de recherche étant internationales et globales, il n'existe pas de solution unique. Aujourd'hui, de nombreuses solutions se juxtaposent les unes aux autres sans interconnexion. Certes, il importe que les données soient nombreuses. Mais il faut aussi et surtout qu'elles soient de qualité. Plusieurs initiatives prises dans cette optique sont aujourd'hui opérationnelles.

#### *Global Alliance for Genomics and Health*

L'Alliance mondiale pour la génomique et la santé a été créée en 2013 pour accélérer le développement de la médecine génomique, en termes de

séquençage mais aussi de mise en commun et d'exploitation des données. Elle réunit aujourd'hui 45 pays et 500 membres, dont plus de 200 instituts de recherche en santé et sciences de la vie.

L'Alliance compte également de nombreux partenaires industriels ou technologiques, comme Google et Amazon (qui développent des plateformes de stockage et de traitement informatique des données), Illumina (qui produit des séquenceurs), Microsoft Genomics (qui propose des solutions d'intelligence artificielle).

L'Alliance a développé plusieurs projets, dont Beacon et Matchmaker, dans lesquels chaque partenaire s'engage à apporter ses informations et ses données.

- Matchmaker s'apparente en quelque sorte à un « Meetic du génome » : des chercheurs sont invités à partager les cas complexes qu'ils rencontrent. Cette plateforme fédérative vise à faire correspondre les profils génotypiques et phénotypiques. Chacun conserve ses données, mais des interactions sont possibles. L'effort est collaboratif.
- Pour sa part, Beacon est un véritable moteur de recherche, qui fonctionne à partir de requêtes.

### *RD-Connect*

Le projet RD-Connect (2012-2018), financé par l'Union européenne, vise à mettre en place une plateforme intégrée reliant les bases de données, les registres, les

biobanques et la bio-informatique clinique pour favoriser la recherche dans le domaine des maladies rares. Les données sont mises en commun de manière sécurisée, et peuvent être comparées. Cette plateforme regroupe 28 partenaires, dont Orphanet.

Des processus d'analyse permettent de partir des données du laboratoire pour créer une véritable bibliothèque de génomes au niveau européen.

RD-Connect travaille aussi en partenariat avec L'Alliance mondiale pour la génomique et la santé.

### *European Genome-Phenome Archive (EGPA)*

L'EGPA contient les données génomiques d'environ 100 000 personnes, avec la participation de 200 centres dans le monde. Plus de 700 études ont été produites à partir de l'exploitation de ces données.

Au niveau européen, le projet ELIXIR vise à structurer ce dispositif, afin de fiabiliser l'interconnexion. Cet organisme a été créé en octobre 2006 par 33 pays, sous l'initiative du Conseil européen. Il a identifié 35 infrastructures de recherche à l'échelle européenne. Il est coordonné par un institut implanté en Grande-Bretagne, avec une infrastructure reposant sur le modèle de *hubs* (« nœuds ») organisés en réseau. Le nœud français est l'IFB, qui compte 36 plateformes sur le territoire et a pour mission de mettre en relation les experts et les utilisateurs de la bio-informatique, afin de faciliter l'échange de connaissances. Orphanet est membre d'ELIXIR depuis 2016.

Enfin, ce projet comporte un workpackage spécifique maladies rares, via EXCELERATE.

#### *Undiagnosed Diseases Network International (UDNI)*

Ce réseau international a permis de résoudre 30 % de cas, en mettant en commun les expertises. Les technologies ne remplaceront jamais ce qui reste dans la tête des chercheurs. Il s'agit, en quelque

sorte, de « l'étape d'après ». UDNI travaille également en partenariat avec L'Alliance mondiale pour la génomique et la santé.

Au total, il s'agit de multiplier les ponts pour faciliter les interconnexions.





## Echange avec la salle

*De la salle*

Quid de l'intelligence artificielle ?

*Marc Hanauer*

Pour que l'intelligence artificielle soit efficace, les données doivent être suffisamment nombreuses et structurées pour être exploitées. Dans le cas des maladies rares, certes le volume des données disponibles est en augmentation, mais la capacité de gestion, d'interprétation et d'interconnexion n'est pas encore suffisante. Des expériences sont en cours, toutefois. Microsoft Genomics, par exemple, a dédié l'une de ses divisions à l'intelligence artificielle. Il s'agit, là encore, du « coup d'après ». Il faudra passer par une phase de consolidation des données.

*Ana Rath*

Il existe deux types de données dans les maladies rares : les données structurées (registres, dossiers patient, etc.) et les données non-structurées (traces laissées sur les réseaux sociaux, etc.). D'où la nécessité d'une stratégie hybride, mixte. Il s'agira notamment de structurer les données actuellement non-structurées, par du *Data Mining* par exemple. Pour le moment, la masse critique n'est pas atteinte pour faire de l'intelligence artificielle. Par ailleurs, dans tous les cas, l'expertise restera nécessaire.

*De la salle*

Avez-vous connaissance d'applications de télémédecine pour les maladies rares ?

*Marc Hanauer*

Nous avons abordé ce sujet il y a deux ans, lors de notre XVI<sup>ème</sup>

Forum. Avec la télémédecine, il s'agit avant tout de faciliter l'accès à l'information et de ne pas déplacer le patient, mais ses données. De façon plus large, il convient de collecter l'information au plus près des patients. Dans le domaine des maladies rares, de nombreuses données sont sous-estimées par le clinicien mais peuvent être directement produites par les patients. Les objets connectés peuvent contribuer à la génération de ces informations.

*Ana Rath*

En France, les expérimentations de télémédecine ou de territoire numérique n'ont pas directement concerné les maladies rares. Par ailleurs, la télémédecine est certes prévue par la loi, mais les actes ne sont pas nomenclaturés. La question des outils est donc importante, mais ce n'est pas la question primordiale. C'est avant tout un problème d'organisation qui freine la télémédecine.

*Marc Hanauer*

Il contient, en France en tout cas, de distinguer télémédecine et e-santé.

*De la salle*

Quel est le risque de transactions financières concernant les données de patients ?

*Marc Hanauer*

La sécurisation est un sujet complexe. Toutes les données ne sont pas anonymisables de la même façon, comme nous l'avons vu ce matin. Par ailleurs, il faut qu'un retour soit possible : un chercheur n'a pas besoin de savoir qui vous êtes pour faire des recherches, mais

s'il trouve une solution, il faut qu'elle puisse vous servir, donc que vous soyez identifié. Par ailleurs, la recherche et l'industrie pharmaceutique ont un intérêt dans l'accès des données – ce qui n'est pas nécessairement négatif.

Par ailleurs, le risque de fuite existe déjà. En effet, les chercheurs n'échangent pas toujours leurs données de manière très fiable et structurée. RD-Connect vise précisément à structurer et standardiser ces échanges. La question est celle du niveau auquel ce risque doit être géré.

Enfin, les individus eux-mêmes génèrent énormément de données, de manière consciente ou non, sur les réseaux sociaux. D'où une forme d'ambivalence.

*Pierre-Etienne Chazal, Orange Santé*

Orange Healthcare est un hébergeur agréé de données de santé. Ces données sont actuellement les plus réglementées et contrôlées, et leur gestion impose le recours à des tiers de confiance. Par ailleurs, toutes les sociétés d'hébergement de ces données devront se confronter à la nouvelle réglementation européenne qui impose de considérer la sécurité comme partie intégrante dès la conception de l'architecture des plateformes. Le droit à l'oubli est également inscrit dans cette réglementation, qui entrera en vigueur en mai prochain.

Comme vous l'avez indiqué, nous générons de très nombreuses données de manière inconsciente, ne serait-ce qu'au travers de notre

navigation sur Internet. A terme, l'unique enjeu consistera à garantir un consentement obtenu de manière éthique et transparente.

*Marc Hanauer*

Plus l'on ajoute de la sécurité, plus le coût est élevé. C'est la raison pour laquelle des acteurs comme Google ou Amazon ont investi très tôt le domaine du stockage des données.

*Loïc Rial, juriste*

Le retour des données aux patients est fondamental – y compris en termes d'investissement, notamment dans le cadre du financement des recherches. Les données qui permettent la recherche ont, de fait, une valeur financière. Ce sont elles qui permettent de conduire des essais cliniques, d'aboutir à un traitement, etc. Cet aspect est-il pris en compte ?

*Marc Hanauer*

Dans le soin, les données fournies à des fins d'analyse ne sont pas monétisées. Et ce, dans la majorité des pays. Mais plusieurs questions se posent, par exemple la gestion d'un brevet, le coût du stockage et de l'analyse des données, etc. Il n'est pas prévu de retour sur investissement direct pour les patients. Améliorer le diagnostic et trouver des traitements sont la priorité.

Un autre enjeu est la publication de ce qui n'a pas fonctionné, dans un essai clinique. D'autant que les recherches qui n'ont pas abouti ont reposé sur des données.

## **Nouveautés d'Orphanet et de l'Alliance**

### **Nouveau site web Orphanet par Marc Hanauer, Directeur adjoint Orphanet.**

Orphanet fête ses 20 ans cette année. Cette échéance a été l'occasion de démarrer plusieurs projets, dont la refonte de notre site Internet, grâce notamment au mécénat et au partenariat avec la Fondation Groupama pour la Santé, que je remercie.

En 1997, il y avait à la fois peu d'informations et peu d'internautes. Quoi qu'il en soit, nous avons fait le choix d'investir dans le domaine de l'information, qui a toujours été en accès libre. Mais aujourd'hui, il existe plus de 3 milliards d'internautes dans le monde ! Et Orphanet est désormais un consortium de 40 pays.

A sa naissance, le site Internet d'Orphanet était pour le moins « rustique ». Cela étant, un forum de discussion maladies rares avait d'emblée été mis en place. Le site a largement évolué, avec la sortie d'une nouvelle version en 2008. Depuis, le nombre d'utilisateurs sur tablettes et smartphones a explosé. Il a donc fallu travailler à une nouvelle refonte, que nous sommes heureux de vous présenter aujourd'hui. Un espace à part entière reste dédié aux associations de patients.

Nous avons également revu *Orphanews*, avec une version française et une version anglaise. Nous proposons aussi un moteur de recherche thématique.

Par ailleurs, nous avons mis à jour notre application mobile Orpha Guides (information sur la prise en

charge des handicaps rares) : « focus handicap » avec des fiches embarquées, un cahier « vivre avec une maladie rare », le schéma national.

Enfin, nous avons une page Facebook et un compte Twitter.

### **Nouveauté Alliance Maladies Rares par Marie Roinet-Tournay, Alliance Maladies Rares**

L'Alliance Maladies Rares a développé deux outils de communication en 2016 : le guide interactif du parcours de vie avec une maladie rare et l'application mobile ViMaRare.

Comme vous le savez, l'Alliance Maladies Rares regroupe 212 associations-membres. Elle est régulièrement sollicitée par ces membres, les malades eux-mêmes, leurs familles mais aussi les professionnels de santé. Le plus souvent, sous la forme de questions : « qu'est-ce qu'un essai clinique », « quels sont mes droits », « qu'est-ce qu'une ALD », etc.

#### *[Le guide interactif du parcours de vie avec une maladie rare](#)*

Le guide interactif du parcours de vie avec une maladie rare est un site Internet, régulièrement mis à jour. Il a pour objectifs d'informer, mais aussi d'identifier les acteurs du monde des maladies rares. Ce guide est accessible depuis la page d'accueil du site Internet de l'Alliance Maladies Rares ([www.alliance-maladies-rares.org](http://www.alliance-maladies-rares.org)).

Il est *responsive design*, ce qui signifie qu'il peut aussi être consulté

depuis un smartphone ou une tablette.

Il répond à 22 questions, réparties en quatre catégories :

- les premiers signes de la maladie ;
- se soigner et s'occuper de soi ;
- la vie quotidienne ;
- l'engagement associatif.

Des suggestions et des commentaires peuvent être envoyés à [communication@maladiesrares.org](mailto:communication@maladiesrares.org)

### *ViMaRare*

L'application mobile ViMaRare, pour gérer sa maladie au quotidien, a d'abord été développée en Champagne-Ardenne, dans le cadre de l'appel à projet « démocratie sanitaire : renforcer la place des usagers du système de santé ». Aujourd'hui, elle est disponible à tous de manière gratuite, sur App Store et Google Play. Elle est très simple

d'utilisation. Elle permet de s'informer, de disposer d'outils d'accompagnement dans la prise en charge de la maladie – de façon transversale pour toutes les maladies rares, avec une possibilité de personnalisation. En 2018, nous ferons un focus sur la région Poitou-Charente.

L'application a obtenu le label 2015 du droit des patients et, en juillet dernier, le Label *M-Health Quality* (qui récompense la valeur médicale de l'application, la définition des usages et des besoins du futur utilisateur, la conformité juridique, l'éthique et la sécurité informatique). Les données fournies *via* l'application appartiennent uniquement au malade et restent dans son téléphone.

L'application renvoie aussi vers le guide interactif pour les données nationales et générales.



## **Clôture du forum**

**Nathalie Triclin-Conseil**  
**Présidente d'Alliance Maladies Rares**

Je vous remercie pour cette journée très dense et riche en informations. Je remercie les intervenants, ainsi que les participants.

**Ana Rath**  
**Directrice Orphanet**

Je vous remercie à mon tour. Ce forum était très intense, moins technologique que dans ses éditions précédentes, mais plus politique.

Je remercie aussi la Fondation Groupama pour la Santé. C'est toujours un plaisir de nous retrouver ici, pour ces moments d'échanges si importants.

A l'année prochaine !

*Crédits photo : Sophie Höhn (Orphanet), Marc Hanauer (Orphanet)*