

# « Les essais cliniques dans le domaine des Maladies Rares »

Comment promouvoir les essais cliniques dans les maladies rares ?

## Mémoire de fin d'étude

Master Ingénierie et Management de la santé  
Parcours Recherche Clinique

Sous la Direction de : Wallard Alexandre

### Mémoire soutenu le:

**Mardi 24 octobre 2017, à 8h00**

### Membres de Jury:

- Président de Jury : Professeur DUROCHER Alain
- Directeur de mémoire : Monsieur WALLARD Alexandre
- 3<sup>e</sup> membre de Jury : Professeur Hachulla Eric



Faculté Ingénierie et Management de la Santé (ILIS)  
42, rue Ambroise Paré  
59120 LOOS

## I. Remerciements

Dans un premier temps, je remercie Mr le Doyen Olivier Denayer pour l'opportunité de suivre mon cursus universitaire à ILIS, et de façon générale toute l'équipe encadrante.

Je remercie volontiers le Pr Hachulla pour la confiance qu'il m'a accordé en m'accueillant au sein de son équipe et de m'avoir accordé autant de responsabilités, et confié des missions.

C'est avec toute ma gratitude que je remercie Dany Coquart, infirmière de recherche clinique, ancienne collègue et nouvelle amie. Elle m'a encadré, formé, donné des conseils particulièrement avisés. Elle m'a enseigné une facette de la recherche clinique avec passion, et toujours dans la bonne humeur.

Je souhaite remercier Aissa Boughaba, attaché de recherche clinique, qui comme Dany m'a formé, et encadré, accordé sa confiance et accueillie avec toute sa sympathie et son humour au sein de l'équipe.

Je remercie particulièrement Amaria Laribi qui m'a épaulé, aidé et conseillé. Elle m'a accordé sa confiance et m'a intégré comme un membre à part entière de l'équipe du CRMR, et avec qui ce fût un réel plaisir de travail et d'échanger.

Il est important de remercier les équipes du CRMR et de la Filière pour les enseignements que j'ai pu tirer grâce à elles.

Aussi, j'accorde une attention toute particulière et mon immense amour à mes parents qui m'ont transmis avec patience l'importance des études, qui m'ont encouragé dans mes choix. C'est à eux que revient ma réussite.

Enfin, un énorme merci à mes frères et sœurs et mon époux pour leurs encouragements et leur soutien apporté au quotidien.

## II. Sommaire

I.	Remerciements.....	2
II.	Sommaire .....	3
III.	Glossaire.....	4
IV.	Table.....	5
V.	Introduction.....	6
VI.	Contexte .....	7
A.	Maladies rares.....	7
B.	Descriptions et classification des maladies rares.....	10
C.	Acteurs et financements.....	13
D.	Encadrement par les autorités de santé.....	17
VII.	Constats .....	20
A.	Manque de connaissances liées aux maladies rares.....	20
B.	Le recrutement difficile des patients atteints de maladies rares dans les essais cliniques: le nombre de patient un frein à l'inclusion.....	24
C.	La gestion du risque appliquée aux maladies rares .....	31
D.	Organisation de la recherche clinique autour des maladies rares en France .....	34
VIII.	Le plan d'action.....	37
A.	Communiquer et sensibiliser autour des maladies .....	37
B.	Les actions menant à la labellisation des centres de recherche .....	40
C.	Les présages d'une nouvelle structuration européenne à venir .....	44
D.	Obtention de financement et gains financiers engendrés pour la structure .....	45
E.	Réguler et équilibrer les financements : une initiative .....	47
IX.	Conclusion : L'avenir des essais cliniques dans les maladies rares.....	49
X.	Bibliographie.....	51
XI.	Table des matières.....	57
XII.	Annexes.....	58

### III. Glossaire

ALD: Affection Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ATU: Autorisation Temporaire d'Utilisation

CHMP: Committee for medicinal products for human use

CHRU: Centre Hospitalier Régional Universitaire

CNRS: Centre national de la recherche scientifique

COMP: Committee for Orphan Medicinal Products

CRMR: Centre de Référence des Maladies Rares

DGOS: Direction Générale de l'Offre des Soins

EMA: European Medicines Agency

ERN: European Rare disease Network

FAI2R : Filière des Maladies Auto-Immunes et Auto-Inflammatoire

F-CRIN: French Clinical Research Infrastructure Network

FDA: Food and Drug Administration

FSMR: Filière de Santé Maladies Rares

GCP: Good Clinical Practice

GIS-Institut des Maladies rares: Groupement d'Intérêt Scientifique

GMP: Good Manufacturing Practice

ICH: International Conference on Harmonisation

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

LFSS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale

LEEM : Les Entreprises du Médicament

MRIS : Maladies Rares Info Service

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Économique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCRDT : Programmes-Cadres de Recherche et Développement Technologique

PEG : Pediatric expert group

PHRC: Programmes Hospitaliers de Recherche Clinique

PME: Petite et Moyenne Entreprise

PNMR: Plan National Maladie Rare

RITA: Rare Immunodeficiency, Auto-Inflammatory and Autoimmune Diseases Network

RTU: Recommandations Temporaires d'Utilisation

SAWG : Scientific Advice Working Group

SAWP: Scientific Advice Working Party

#### IV. Table

Figure 1 : Récapitulatif chiffré des maladies rares

Figure 2 : Distribution de la prévalence des maladies rares en Europe

Figure 3 : Les acteurs impliqués autour du patient

Figure 4 : Classification des maladies rares selon Orphanet

Figure 5 : Acteurs de financements de projets de recherche portant sur les maladies rares

Figure 6 : Répartition du nombre d'études menées par les industriels pharmaceutiques

Figure 7 : Répartition du nombre d'études par aire thérapeutique

Figure 8 : Mesures incitatives européennes pour la désignation de médicaments orphelins.

Figure 9 : Mesures incitatives françaises pour la désignation de médicaments orphelins.

Figure 10 : Nombre de patients atteints de maladies rares suivis par les médecins traitants interrogés.

Figure 11 : Solutions pour optimiser le recrutement dans les essais cliniques

## V. Introduction

Avec plus de 7 000 pathologies différentes recensées, les maladies rares affectent aujourd'hui environ 3 millions de personnes en France et 30 millions en Europe. La prise en charge des maladies rares est un enjeu majeur en santé publique.

Depuis près de 12 ans, les maladies rares sont la priorité dans les politiques de recherche et en santé publique, encourageant l'innovation thérapeutique. Pour toutes ces maladies, la science peut apporter des réponses, la recherche progresse, après l'identification des gènes impliqués dans les maladies, la recherche se tourne vers les cibles thérapeutiques et de nouvelles formes de thérapies avec pour pivot la recherche clinique.

La recherche clinique dans le domaine des maladies rares a connu une évolution importante au cours des dernières années. De nombreux acteurs sont intervenus dans le développement de la recherche sur les maladies rares et s'impliquent encore davantage aujourd'hui, afin d'optimiser la recherche clinique dans ce domaine.

Le développement clinique de nouveaux traitements dans les maladies rares est un challenge de taille pour les industries pharmaceutiques, les institutions publiques et les autorités de santé. Le nombre de maladies rares ne cesse de croître, laissant de nombreux patients dans l'attente de diagnostic, de traitement et d'accompagnement dans ce combat contre la maladie.

La problématique du retour sur investissement des travaux de recherche et du développement de nouvelles thérapies reste l'un des principaux freins à l'engagement des industriels dans cette voie. Ainsi, encourager les industriels à investir, tout en encadrant ce développement grâce à des adaptations réglementaires concernant l'éthique et la protection des droits des patients est un moyen essentiel pour promouvoir la recherche clinique.

Au-delà de ces problématiques, les essais cliniques doivent être promus auprès des professionnels de santé et vulgarisé auprès de la population.

Ce mémoire débutera par un rappel de l'organisation de la recherche clinique en France organisée autour des maladies rares. Une seconde partie reflètera le contexte dans lequel a lieu cette recherche et les constats de la situation actuelle. Enfin, la dernière partie permettra une réflexion sur les solutions apportées pour promouvoir la recherche dans les maladies rares.

## VI. Contexte

### **A. Maladies rares**

Une maladie est considérée comme rare quand elle touche un nombre restreint de patient. En Europe et en France, une maladie rare affecte moins d'une personne sur 2000, soit moins de 30000 patients pour la France pour une pathologie donnée. Cela représente 3 millions de français toutes pathologies confondues. Cela justifie un slogan d'Orphanet: "les maladies rares sont rares, mais les patients nombreux". [1]

L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) a estimé entre 5000 à 8000 le nombre des maladies rares existantes, et 5 nouvelles sont décrites dans la littérature médicale chaque mois. Les maladies rares sont très souvent graves et chroniques, elles évoluent impliquant le pronostic vital. [2] Les maladies rares sont variées aucune aire thérapeutique n'est épargnée: maladies auto-immunes, infectieuses, maladies neuromusculaires... [3]

D'après Les Entreprises du Médicament (LEEM), 80% des maladies rares ont une origine génétique, l'espérance de vie de ces patients est relativement altérée, 35% des patients décèdent avant l'âge d'un an. Il faut également noter que 95% des maladies rares ne disposent pas de traitement approuvé et qu'en moyenne il existe autour de 10 ans "d'errance diagnostique" en moyenne. [4]

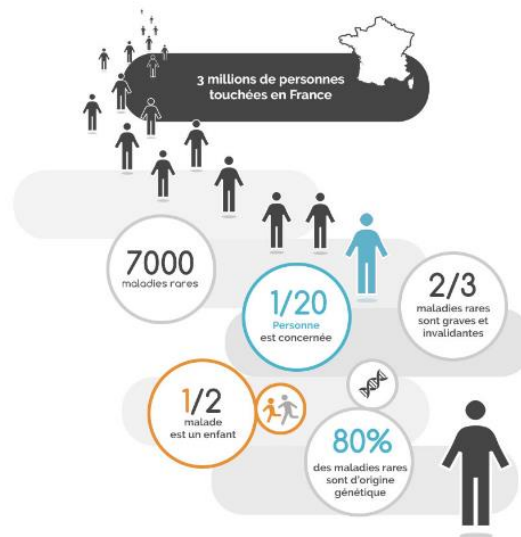


Figure 1 : Récapitulatif chiffré des maladies rares

<http://fondation-maladiesrares.org/les-maladies-rares/les-maladies-rares-bis/la-definition-des-maladies-rares/>

Les maladies rares sont très souvent associées au terme de maladies orphelines. C'est une notion qui est apparue dans les années 80. [5]

Ce sont des maladies orphelines de la recherche et des intérêts commerciaux. Très peu s'en préoccupe car le développement et la commercialisation ne sont pas rentables pour les laboratoires pharmaceutiques. Les maladies orphelines ne disposent pas de traitement réellement efficace, bon nombre de maladies orphelines sont des maladies rares. [6]

Les Maladies rares se distinguent par leurs prévalences dans la population, en plus des maladies rares, on considère certaines comme "ultra-rares" avec une prévalence de moins d'une personne sur 100000. Les maladies "ultra-rares" représentent plus de 500 maladies rares référencées. Pour la mucoviscidose, on compte 7,4 cas pour 100 000 personnes, 14.2 cas pour 100 000 pour le syndrome de Marfan, et autour de 8.6 cas pour 100 000 personnes pour la Sclérodermie systémique, la prévalence du Lupus Erythémateux disséminé est autour de 35 cas pour 100 000 personnes. (Figure 2)



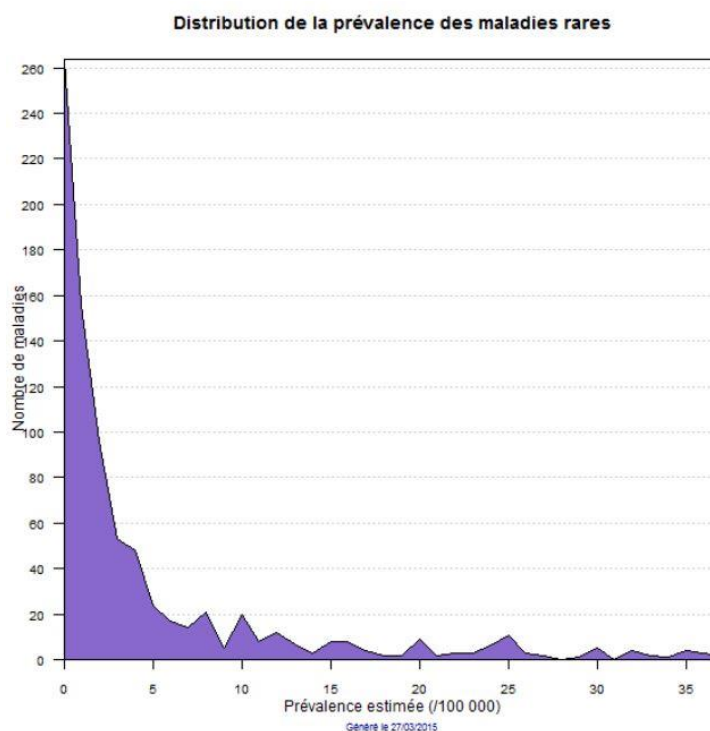


Figure 2 : Distribution de la prévalence des maladies rares en Europe

<http://www.hinnovic.org/innovation-en-sante-et-maladies-rares-et-orphelines-partie-2-de-2/>

Cependant avec la prévalence des maladies rares, la recherche et le développement autour des maladies rares est en pleine évolution. En effet, le ministère chargé de la santé en collaboration avec celui de l'enseignement supérieur et de la recherche mènent une politique axée sur la mobilisation des professionnels de santé et de recherche ainsi que les associations de malades pour impulser l'évolution dans ce domaine.

En fait, 2 plans nationaux Maladies Rares successifs ont porté ce projet qui a permis la création de centre de référence maladies rares (CRMR), ainsi que des filières de santé maladies rares pour soutenir ces initiatives. [7]

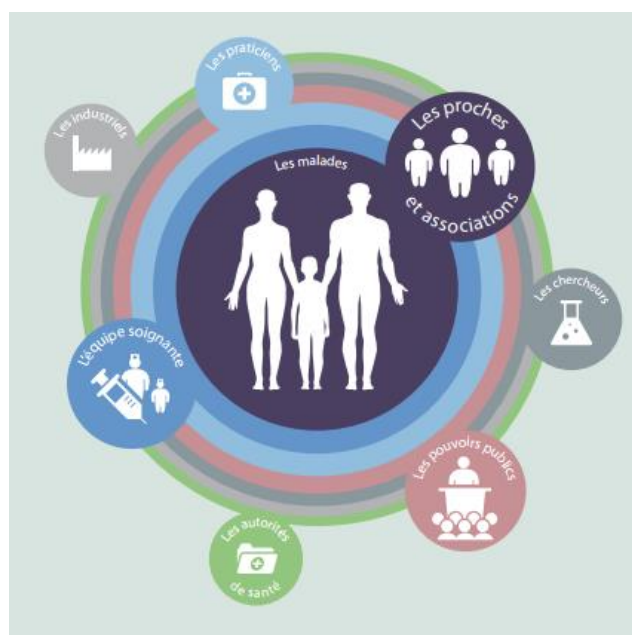


Figure 3 : Les acteurs impliqués autour du patient

[http://www.leem.org/sites/default/files/L-engagement-du-Leem-pour-les-Maladies-Rares-Nos-20-propositions\\_0.pdf](http://www.leem.org/sites/default/files/L-engagement-du-Leem-pour-les-Maladies-Rares-Nos-20-propositions_0.pdf)

De nombreux intervenant sont engagés dans cette lutte. Patients, praticiens, associations, chercheurs, autorités de santé, équipe soignante, pouvoirs publics et industries pharmaceutiques sont autant d'acteurs qui ensemble permettent les efforts en matière de recherche assurant à la France un positionnement exemplaire à l'échelle internationale ayant pour ligne directrice 2 plans nationaux maladies rares (PNMR) de 2005 à 2016. Le PNMR 3 est en cours d'élaboration et vise à reconduire cette ambition.

## B. Descriptions et classification des maladies rares

L'amélioration de la prise en charge des maladies rares est un enjeu majeur en santé publique, du fait de l'épidémiologie de ces maladies, du nombre de patients atteints par plus de 7000 maladies identifiées.

Pour remédier à cela, le diagnostic et la prise en charge nécessite l'intervention d'équipes pluridisciplinaires, combinant une équipe scientifique compétente et une expertise médicale. Cela a pour but de faire bénéficier les patients dans les meilleurs conditions et délais, des avancées en matière de recherche. Ces équipes sont organisées et identifiées par les professionnels de santé mais surtout par les patients eux-mêmes. Ces maladies rares nécessitent

une expertise pour progresser dans la connaissance de la maladie, mais surtout une nécessité de partager l'information et l'expérience de sorte à éduquer le personnel médical, et le patient, au cœur de la démarche. Pour la plupart de ces maladies, il n'existe pas de traitements curatifs, mais des soins appropriés améliorent et prolongent la qualité de vie. Les personnes atteintes par ces maladies en plus de rencontrer des difficultés dans le diagnostic, connaissent des difficultés psychologiques, sociales. Ces difficultés peuvent être amenuisées par l'adaptation de la prise en charge. [8] C'est le rôle des Centres de Références maladies rares.

Dans la mesure où ces maladies souffraient d'un manque de connaissance évident, elles ont été la priorité dans les politiques de recherche et en santé publique, encourageant l'innovation thérapeutique. Pour toutes ces maladies, la science peut apporter des réponses, la recherche progresse, après l'identification des gènes impliqués dans les maladies, la recherche se tourne vers les cibles thérapeutiques et de nouvelles formes de thérapies. [9]

Les maladies rares sont très souvent chroniques c'est à dire que ce sont des maladies de longues durées et évolutives, elles sont aussi systémiques: affectant plusieurs organes.

Il existe une grande hétérogénéité phénotypique dans les maladies. En effet, une même maladie rare donnée peut s'exprimer différemment selon les patients: les expressions de la maladie sont différentes, et peuvent être fonction de la géographie, du climat, du sexe, du patient... [10]

Les symptômes également sont très variables pour une pathologie donnée d'un patient à l'autre, ce qui explique parfois la complexité du diagnostic.

Le recueil et le recensement des données étiologiques et épidémiologiques des maladies rares sont assurés par une plateforme de référence: Orphanet. Cette plateforme est financée en France par l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale). Orphanet produit à l'échelle européenne des informations sur les plusieurs milliers de maladies rares recensées. Les informations trouvées sont variées et sont destinées à un public large: les

malades et leur proches, les associations de patients ainsi que les professionnels de santé: médecins, chercheurs, industriels, organismes de santé publique. Pour une maladie donnée sont renseignés ses signes cliniques, la plateforme relie les informations associées à cette pathologie concernant la génétique, les projets de recherches, les publications scientifiques les tests diagnostiques, les essais cliniques, les associations de malades... [11]

Ce portail riche en informations rassemble 2 fédérations d'associations de malades (l'Alliance des Maladies Rares à l'échelle nationale, et EURODIS: EUROpean Organisation for Rare Disease, à l'échelle européenne), elle réunit un groupement d'intérêt scientifique (le GIS-Institut des Maladies rares) et enfin un service d'informations téléphoniques (MRIS: Maladies Rares Info Service)

Orphanet a également pour rôle de mettre à jour la classification des maladies rares à partir de la CIM-10: la Classification Internationale des Maladies qui est géré par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Cette classification permet l'analyse systématique, l'interprétation et la comparaison de données de mortalité et de morbidités recueillies dans différents pays ou région et à des époques différentes. [12]

Orphanet attribue des code appelés Orpha, chaque maladie rares possède un code Orpha. Ci-dessous la classification, selon Orphanet, des maladies rares selon des groupes et sous-groupes de maladies.

<b>Groupe I : Maladies systémiques et auto-immunes rares</b> <i>Sclérodémie systémique (15.4)</i>	<b>Groupe X : Maladies neuromusculaires</b> <i>Sclérose latérale amyotrophique (5.2)</i>
<b>Groupe II : Maladies cardio-vasculaires rares</b> <i>Hypertension artérielle pulmonaire (3.3)</i>	<b>Groupe XI : Maladies pulmonaires rares</b> <i>Mucoviscidose (7.4)</i>
<b>Groupe III : Anomalies du développement et syndromes malformatifs</b> <i>Progeria (&lt;1/1 000 000)</i>	<b>Groupe XII : Maladies sensorielles regroupant les maladies ophtalmologiques rares et les surdités congénitales et génétiques</b> <i>Kératocone</i>
<b>Groupe IV : Maladies dermatologiques rares</b> <i>Epidermolyse bulleuses héréditaires (&lt;1/1 000 000)</i>	<b>Groupe XIII : Maladies rénales rares</b> <i>Polykystose rénale (1.17)</i>
<b>Groupe V : Maladies endocriniennes rares</b> <i>Syndrome de Prader-Willi (2.8)</i>	<b>Groupe XIV : Maladies osseuses rares</b> <i>Maladie des os de verre (1 à 9)</i>
<b>Groupe VI : Maladies hépato-gastro entérologiques rares</b>	<b>Groupe XV : Déficits immunitaires rares</b> <i>Agammaglobulinémie type Bruton (&lt;1/1 000 000)</i>
<b>Groupe VII : Maladies hématologiques non malignes rares</b> <i>Drépanocytose (15)</i>	<b>Groupe XVI : Maladies de la trame conjonctive</b> <i>Syndrome de Marfan(15)</i>
<b>Groupe VIII : Maladies héréditaires du métabolisme</b>	<b>Groupe XVII : Malformations rares de la tête et du cou</b> <i>Dysostoses craniofaciales</i>
<b>Groupe IX : Maladies neurologiques rares</b> <i>Chorée de Huntington (2.7)</i>	<b>Groupe XVIII : Autres maladies rares</b> <i>Maladie de Hodgkin (10 à 50)</i>

Figure 4 : Classification des maladies rares selon Orphanet

### C. Acteurs et financements

D'après une enquête réalisée par l'Alliance Maladies Rares, la principale difficulté dans la recherche sur les maladies rares viendrait du manque de financement, et du manque d'informations relatives aux organismes qui financent la recherche et leurs procédures.

Les acteurs de la recherche sont nombreux. Il y a d'une part les principaux acteurs publics tels que l'Inserm, le CNRS (Centre national de la recherche scientifique), les CHU (Centre Hospitalo-Universitaires), et universités... Ils hébergent des équipes de recherche ou des plateformes technologiques développant des projets de recherche clinique, fondamentale et/ou transversale sur les MR. Ces entités de recherche nécessitent des ressources financières importantes pour faire avancer ces projets. [13]

Les financements proviennent de différentes entités décrites dans le tableau ci-dessous.

Acteurs du financement	Conditions	Dotations (en euros)
<b>Ministère de la Santé</b>	Projets de recherche clinique Equipe de recherche (Inserm, Universités) associée à une équipe hospitalière (CHU) ✓ 1 appel à projets/an	10 M
<b>Ministère de la Recherche</b>	Projets de recherche fondamentale ✓ 1 appel à projets/an	15 M
<b>AFM-Téléthon</b>	Projets de recherche clinique et fondamentale: ✓ Appels à projets et bourses (250/an) ✓ Projets stratégiques : plateformes, registres, essais cliniques, réseaux. ✓ Outils	60 M 15% 25% 60%

<b>Fondation maladies rares</b>	Projets de recherche transversale et clinique Projets en sciences humaines (10 en 2012) ✓ Plusieurs appels à projets/an en génomique et séquençage, diagnostic, étude des parcours de vie patients	643 K
<b>Fondation Imagine</b>	Projets de recherche fondamentale et transversale sur les maladies génétiques ✓ 6 laboratoires Inserm et équipes hospitalières	45 M
<b>Organisation Européenne E-Rare</b>	Programme de recherche collaboratif Européen	40 M

Figure 5 : Acteurs de financements de projets de recherche portant sur les maladies rares

<http://www.alliance-maladies-rares.org/wp-content/uploads/2013/08/cadre-regl-financ-f14af19majok-.pdf>

Ils existent des entités de financement secondaires qui soutiennent les projets de recherche sur les maladies rares telles que des structures à vocation humanitaire, des mécènes ou donateurs privés ou encore des fondations susceptibles d'aider la recherche. Ces financements émanant de dons ne sont pas des solutions de financement pérennes mais représentent un réel coup de pouce pour les projets de recherche, en plus de l'intérêt médiatique qu'ils peuvent susciter.

En ce qui concerne les laboratoires pharmaceutiques, grâce aux mécanismes incitatifs mis en place aux États-Unis et en Europe, investir dans la recherche des maladies rares est devenu un marché très lucratif. Un médicament ayant obtenu la désignation orpheline bénéficie d'un accès plus rapide au marché et d'une exclusivité de 10 ans.

Les grands laboratoires investissent tous dans ce créneau, plus de 70 entreprises du médicament sont impliquées dans le domaine des maladies rares.

Actuellement, le Suisse Novartis détient le plus grand portefeuille de médicaments, le français Sanofi a acquis Genzyme il y a près de 3 ans, une entreprise de biotechnologies pionnière dans ce domaine.

L'américain Pfizer dispose d'une unité de recherche qui y est dédiée et le britannique GSK a créé son propre fonds de capital-risque pour investir dans les biotechnologies du secteur.

Moins connu du grand public, Celgene a aussi acquis une grande expertise dans ce domaine. Les 15 plus grosses industries pharmaceutiques, dont celles citées précédemment ont réalisé 80% des études cliniques. [14]

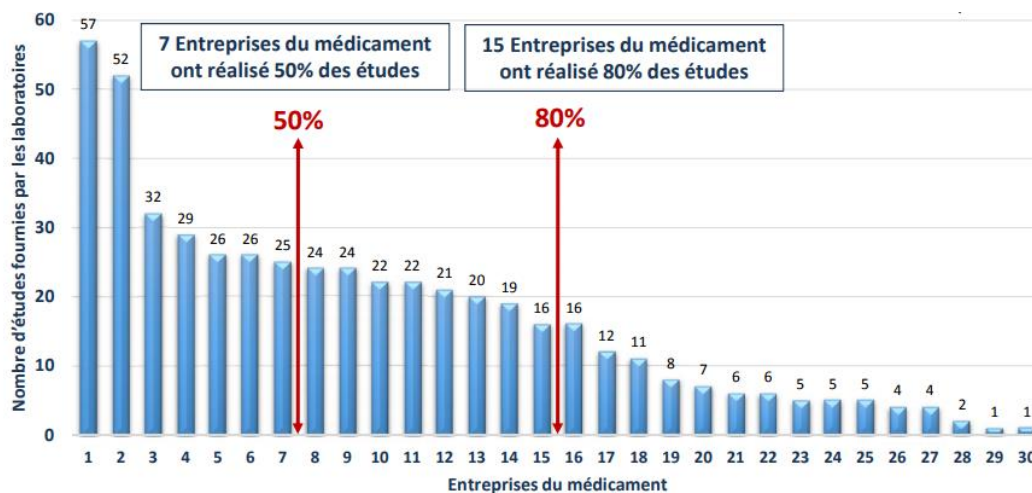


Figure 6 : Répartition du nombre d'études menées par les industriels pharmaceutiques

<http://leem.org/sites/default/files/LEEM-Enquete-2016-synthe%CC%80se.pdf>

Que ce soit acteurs du milieu public ou des industries pharmaceutiques, des évènements tels que les Rencontres Internationales de Recherche permettent aux industriels d'échanger avec les meilleurs chercheurs académiques et start-up français. D'autant que l'expertise française en matière de maladies rares est particulièrement unique, d'après les dirigeants de l'entreprise américaine Alexion. [15]

Effectivement, dans ce domaine la France est un acteur très actif et important. Une étude menée par le LEEM sur le positionnement de la France dans la recherche clinique internationale montre l'attractivité de la France dans le recrutement des patients dans les essais cliniques. Il existe une nette prédominance d'activité clinique en Oncohématologie ainsi que dans le domaine de l'infectiologie, ainsi que des maladies cardiovasculaire et du métabolisme. [16]

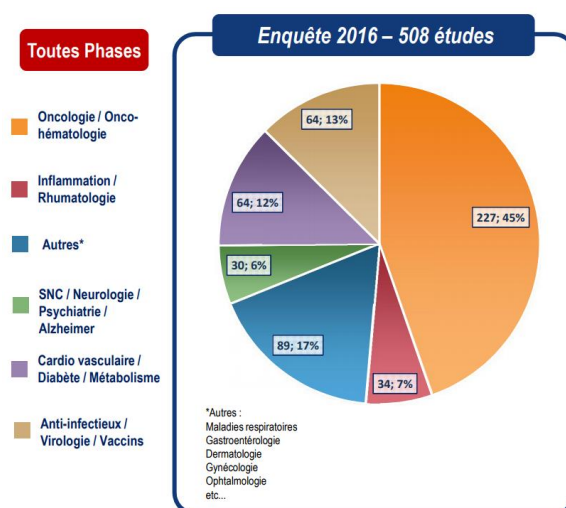


Figure 7 : Répartition du nombre d'études par aire thérapeutique

<http://leem.org/sites/default/files/LEEM-Enquete-2016-synthe%CC%80se.pdf>

En ce qui concerne les maladies rares, on sait que le nombre restreints des patients inclus est une spécificité de cette aire thérapeutique. Malgré cela, la France est très attractive dans le secteur des maladies rares avec une moyenne de 4.2 patients recrutés dans chaque centre actif contre une moyenne de 3.9 patients inclus par essais et par centre pour le reste de l'Union Européenne, et une moyenne mondiale de 3.7 patients. D'après cette étude du LEEM, 8% des études menées en France, toutes aires thérapeutiques confondues, concernent les maladies rares. Cela fait de la France un acteur important de cette aire thérapeutique.

Par ailleurs, les nombreuses associations de patients en France, sont un vecteur de l'excellence française en matière de maladies rares selon le Cercle de Réflexion de l'Industrie Pharmaceutique.

Cette ambition de progrès dans le secteur est insufflée pour partie par des associations de patients très actives telle que l'AFM-Téléthon ou EURODIS. Ces associations ont pour conviction une volonté de guérir des maladies très longtemps considérées comme incurables par la recherche et le développement de thérapies innovante, mais aussi aider et accompagner les malades. Enfin, elles ont pour rôle de communiquer avec l'entourage des patients, des professionnels et du grand public sur la pathologie et les avancées en matière d'innovations scientifiques, médicales et sociales qu'elles impulsent. [17] Rappelons que dans le



cadre d'une récolte de fond en 2015, l'AFM-Téléthon a permis de financer plus d'une trentaine d'essais cliniques encore en cours dans les maladies rares.

#### D. Encadrement par les autorités de santé

La première nation à reconnaître l'*Orphan Drug Act* pour les maladies rares sont les américains, en 1983, grâce aux mobilisations d'associations de patients, appuyés par le soutien de la FDA (Food and Drug Administration). Ce ne sera que 17 ans plus tard que l'Europe sous influence du groupement de patient européen EURODIS largement soutenu par la France que l'Europe suivra l'initiative Américaine en engageant le projet de loi sur les médicaments orphelins.

De ce contexte favorable, un comité d'experts sur les maladies rares fut créé au sein de l'EMA (European Medicines Agency) : le COMP (Comittee for Orphan Medicinal Products) composé de représentants des états membres, d'EURORDIS et du conseil de l'Europe, dont la principale mission sera l'évaluation des demandes de désignation

MO.

Le cadre réglementaire est dicté par la loi française de Santé publique sur les recherches biomédicales du 4 août 2004, et son décret d'application du mois d'avril 2006, en vigueur avec les arrêtés européens du mois de mai 2006 selon les directives européennes 2001/20/CE sur les essais cliniques de médicaments. A ces directives européennes s'ajoutent les conditions spécifiques accordées pour la désignation de médicament orphelin (n°141/2000/CE) visant notamment à inciter les promoteurs et industries pharmaceutiques à investir dans le secteur.

Par la suite, un guide pour la réalisation des essais cliniques sur des populations à faible effectif a été adopté le 27/07/2006 par le CHMP (Comittee for medicinal products for human use), en collaboration avec le SAWP (Scientific Advice Working Party), le COMP et le PEG (Pediatric Expert Group). Ce guide rappelle que les recommandations en vigueur pour la réalisation des essais cliniques dans les maladies communes sont applicables aux essais réalisés dans les maladies rares. [18]

En plus des associations de patients, les pouvoirs publics français ainsi que les industries pharmaceutiques ont insufflé une aire de changement dans la législation en matière de développement des médicaments orphelins.

L'Union Européenne assure également une gouvernance administrée de la recherche sur les maladies rares grâce à des programmes de financement comme les programmes-cadres de recherche et développement technologique (7ème PCRDT) ou le programme horizon 2020.

Par ailleurs, pour soutenir le développement de ces thérapies, l'Union Européenne, sous l'impulsion de la France, a mis en place depuis le 16 décembre 1999 une régulation plus attractive, avec un statut de « médicament orphelin » par l'introduction de la réglementation (CE) n°141/2000 par le Conseil et le Parlement Européen.

Cette régulation a impulsé un nouvel élan pour encourager les industriels et jeunes entreprises à investir dans le secteur des maladies rares. Les Etats-Unis ont suivi. Cette législation confère aux industriels des modalités spécifiques dans les accords financiers et commerciaux conclus autour des Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des médicaments destinés aux maladies rares. Le tableau ci-dessous résume les mesures incitatives mises en place par l'Union Européenne.

[19]

Mesures	Détails
<b>Assistance protocolaire et scientifique</b>	L'EMA assiste les entreprises pharmaceutiques dans l'élaboration des protocoles en les conseillant au plan scientifique sur les différents tests et essais cliniques nécessaires à la mise au point d'un médicament. <i>Scientific Advice Working Group</i> (SAWG) de l'EMA pour le développement du MO.
<b>Exclusivité commerciale à l'échelon communautaire</b>	10 ans d'exclusivité commerciale du médicament orphelin dans la zone européenne (règlement CE 141/2000), indépendant de la durée du brevet pour une indication thérapeutique. Ce monopole est étendu à 12 ans pour les médicaments pédiatriques.
<b>Certificat complémentaire de protection</b>	Prolonge l'exploitation d'un brevet de médicament orphelin jusqu'à 5 ans renouvelable. (Règlement CE n° 469/2009 du Parlement européen et du conseil du 6 mai 2009)
<b>AMM accélérée sous circonstances exceptionnelles</b>	(règlement CE 276/2004) sur justification scientifique ou éthique du non renseignement des informations requises par les autorités
<b>Dérogation à l'AMM pour usage compassionnel</b>	Autorisation annuelle renouvelable (règlement CE 726/2004) pour accorder l'usage compassionnel à un tiers à partir du moment où le bénéfice est jugé supérieur au risque.
<b>Exemption des frais</b>	Exemption de 50% ou de 100% pour les PME sur la

<b>communautaires</b>	redevance de la demande d'AMM. Cela vaut pour l'autorisation de mise sur le marché, les contrôles, les changements et l'assistance au protocole.
<b>Recherches financées par l'UE</b>	Les entreprises pharmaceutiques qui mettent au point des médicaments orphelins peuvent prétendre à des subventions spécifiques au sein de l'UE, aux termes de programmes nationaux ou communautaires (programmes-cadres) et d'initiatives soutenant la recherche et le développement.

Figure 8 : Mesures incitatives européennes pour la désignation de médicaments orphelins.

En plus de ces directives européennes, existent des mesures françaises spécifiques qui octroient des réductions de taxes; des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) ou recommandations temporaires d'utilisation (RTU) autorisant la délivrance de médicaments orphelins sous conditions particulières. La prise en charge financière est assurée par la Sécurité Sociale. Le tableau ci-dessous résume les mesures incitatives mise en place par la France pour la désignation "médicament orphelins" des médicaments.

Mesures	Détails
<b>Les incitations financières</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <input type="checkbox"/> Exemption de taxe liée à la promotion pharmaceutique à hauteur de 30% du chiffre d'affaire réalisé sur le MO</li> <li>✓ <input type="checkbox"/> Remise à part concernant les MO, sur la contribution lorsque la variation du CA en médicaments remboursables dépasse un seuil fixé annuellement par la LFSS (Loi de Financement de la Sécurité Sociale).</li> <li>✓ Un promoteur réalisant une vente directe de médicaments remboursables aux pharmacies sans passer par un grossiste, est assujéti à une taxe. Le CA sur les médicaments orphelins en est dispensé.</li> <li>✓ Les grossistes en médicaments remboursables payent une taxe de distribution à la Sécurité Sociale. Les ventes de médicaments orphelins en sont exemptées.</li> <li>✓ La taxe versée à l'ANSM par les détenteurs d'une AMM ne concerne pas les médicaments orphelins.</li> </ul>
<b>ATU</b>	Usage compassionnel communautaire du médicament orphelin restreint aux pratiques hospitalières: ATU de cohorte ou ATU individuelle prises en charge par l'assurance maladie.
<b>RTU</b>	L'ANSM permet des prescriptions non conformes à l'AMM. Validité et encadrement de l'utilisation de 3 ans maximum.

Figure 9 : Mesures incitatives françaises pour la désignation de médicaments orphelins.

## VII. Constats

### **A. Manque de connaissances liées aux maladies rares**

La rareté des maladies engendre une expérience faible voire nulle dans ce domaine des médecins traitants. Le diagnostic nécessite donc une analyse bien particulière la situation. Ces patients sont très souvent victimes d'une errance diagnostique comme expliquée précédemment; non en raison d'erreurs médicales mais à cause d'une méconnaissance du sujet. Dès l'évocation d'une maladie rare, il faut orienter le patient, et le guider vers les réseaux de soin adapté. Encore faut-il savoir où l'orienter et comment obtenir des informations relatives à sa prise en charge.

Selon Orphanet, la prise en charge des maladies rares est décrite comme "la combinaison d'une approche de l'exception dans le système de santé et une approche globale d'un groupe de maladies". Avec le très grand nombre des maladies rares décrites, il va s'en dire que les professionnels de santé ne peuvent connaître toutes ces pathologies, expliquant ainsi que les médecins traitants peu confrontés à ce type de maladies s'orientent vers un diagnostic de pathologies plus "courantes".

Le diagnostic de la maladie est très souvent le fruit de persévérance, de nombreuses recherches parfois de chance ou de hasard. Malheureusement, l'énergie dépensée dans le diagnostic d'une maladie rare mène souvent à la déception dès lors que l'on s'aperçoit qu'il n'existe aucune alternative thérapeutique efficace à proposer au patient. [5]

Les sources d'informations des médecins traitants, dans la prise en charge les maladies rares sont variées. On retrouve principalement d'après l'étude les moteurs de recherche internet qui représentent 75% des informations recueillies, la presse médicale à 44% et des informations provenant des recherches du patient ou de sa famille pour 43%. [19]

D'après une étude réalisée auprès de médecin généraliste exerçant dans la région Nord-Pas-de-Calais, près de 70% des médecins considèrent le manque de connaissances des pathologies comme un frein à la pose du diagnostic. Près de

50% considère que le manque d'informations liées aux réseaux de soins des maladies rares entrave la prise en charge des patients.

60% des médecins généralistes interrogés connaissent les outils d'aides à la prise en charge des maladies rares qui sont à leur disposition.

Le plus largement connu est le site Orphanet qui résulte du premier Plan National Maladies Rares de 2005-2008 (PNMR 1). En effet, un des 10 axes de ce premier PNMR consistait au développement d'outils d'information pour les malades, les professionnels de santé et le grand public. Le site est aujourd'hui une référence européenne dans le domaine des maladies rares, voire même mondiale. [20]

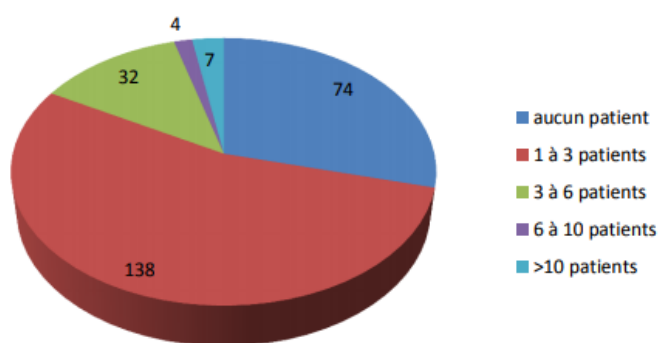


Figure 10 : Nombre de patients atteints de maladies rares suivis par les médecins traitants interrogés.

<http://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/3418eeb0-4a75-4cc5-8d93-6f1a672a5817>

Le manque de connaissances médicales et scientifiques autour des maladies rares fait que beaucoup de patients atteints de maladies rares ne sont jamais diagnostiqués. Une étude commandée par l'Alliance Maladies Rares concernant les attentes et besoins des malades et des familles montre que seulement 8.6% des médecins traitants ont réussi à poser le diagnostic d'une maladie rare en y étant confronté. [21]

Le diagnostic de ce type de maladies peut être rendu encore bien plus difficile du fait que le patient peut être atteint conjointement par plusieurs maladies rares appelé syndrome de chevauchement. En effet, un patient peut très bien être atteint de Sclérodemie Systémique et d'un Lupus Érythémateux Systémique ou d'un Lupus et d'une vascularite à ANCA. [22]

Le diagnostic d'une maladie rare n'est pas chose facile, mais est indispensable pour le recensement des données de santé publique, mais reste un point de départ essentiel dans la démarche de soin du patient et pour mener des essais cliniques sur la pathologie concernée.

Les patients sont les principaux protagonistes dans le progrès de la recherche thérapeutique. Dans les maladies rares ce constat est encore plus vrai, les malades étant très souvent à l'origine de grandes avancées. L'essai clinique constitue la pierre angulaire du progrès thérapeutique, avec au centre le patient sans qui rien n'est possible. [23]

Par ailleurs, la recherche autour des maladies rares requiert un champ de compétence large car l'approche est dans la plupart de ces maladies pluridisciplinaire. Prenons l'exemple du Lupus Érythémateux Systémique. Le Lupus est une maladie rare qui évolue par poussées successives, la gravité est variable. Certaines formes bénignes du lupus limitent à une atteinte cutanée et articulaire, à l'inverse, des formes plus sévères se compliquent par des atteintes viscérales, musculaires, cardiaques, vasculaires, pulmonaires, rénales, neurologiques. La transversalité des professionnels de santé est indispensable. [24]

Aussi, il faut considérer le fait que les patients ainsi que les professionnels sont géographiquement dispersés sur le territoire national ou à l'échelle internationale, ce qui segmente les connaissances entre les différentes spécialités médicales.

Le manque de ressources aussi bien financières, que littéraires peut justifier le manque de connaissances. [25]

Pour la plupart des maladies rares, l'histoire naturelle ou les causes de la maladie ne sont pas connues, et par conséquent peu de traitements curatifs efficaces sont disponibles.

Le manque de connaissance des maladies rares par les professionnels de santé mène au manque de coordination entre les soins réalisés à l'hôpital et ceux réalisés en ville. En effet, l'étude commandée par l'Alliance maladies rares montre

que plus d'un tiers des patients interrogés soulève le problème du manque de coordination.

Ce manque de coordination est encore plus prononcé quand il s'agit du passage du suivi pédiatrique au suivi adulte, qui génère parfois une interruption du suivi voire même des soins. [19]

Le manque de connaissances des maladies rares ne concerne pas uniquement les professionnels de santé. Cela concerne également le grand public. Une étude réalisée dans le cadre des 6ème Rencontres Internationales de Recherche montre que les maladies rares sont mal connues des français. Seules 12% des personnes interrogées dans le cadre de l'enquête seraient capable de définir ce qu'est une maladie rare, et 16% des interrogés ont su estimer correctement le nombre de maladies rares. Paradoxalement, malgré ce manque évident de connaissance sur ce sujet près d'un français sur trois se sent personnellement concerné par les maladies rares. [26]

Les patients atteints de maladies rares sont parfois considérés comme des "simulateurs" par leur entourage, médecins ou employeurs, et leur souffrance est malheureusement trop souvent sous-estimée. Poser le diagnostic, et associer une pathologie à leur maux et une étape indispensable dans le processus de prise en charge du patient. Internet est une source de renseignements pour les patients atteints de maladies rares, mais ces sites engendrent trop souvent de l'angoisse chez eux.

Ce phénomène est rencontré dans le cadre d'essais cliniques. Quand un protocole est proposé à un patient, en dehors des informations apportées par la note d'information du protocole et des réponses du médecin spécialiste, le patient collecte des informations via Internet, et se forge son opinion via son entourage ou son médecin traitant. Ces sources d'informations sont trop souvent objectives et incomplètes. Un enjeu majeur est donc de trouver une source adapté et de qualité. [27]

## B. Le recrutement difficile des patients atteints de maladies rares dans les essais cliniques: le nombre de patient un frein à l'inclusion

Les patients sont les principaux protagonistes du progrès de la recherche thérapeutique. Dans les maladies rares ce constat est encore plus vrai, les malades étant très souvent à l'origine de grandes avancées.

L'implication des patients est indispensable que ce soit dans le développement de médicaments dans les maladies rares, dans la relecture d'un protocole d'essai clinique, dans la participation à un essai clinique, dans l'évaluation d'un futur médicament. Pour cela il faut former les patients pour qu'ils sachent comment s'impliquer de façon appropriée dans leur pathologie, d'autant plus que les essais cliniques sont le pivot du progrès thérapeutique: sans le patient rien n'est possible. [28]

Pour répondre à la problématique du recrutement, d'autres solutions apportées en soutien à la recherche clinique sont indispensables pour favoriser la rencontre des patients atteints de pathologies rares et des investigateurs spécialisés.

Ces interactions entre patients et investigateurs, sont essentielles pour garantir la réalisation et la réussite des essais cliniques dans ce domaine.

Ces solutions suggèrent ainsi de regrouper, ou fédérer les patients aux seins d'organisations ou d'associations et de centraliser les informations de ces patients dans des registres spécialisés pour chaque pathologie rare.

La mise à jour régulière de ces registres permettrait une aide support au recrutement des patients dans les études et au recoupement d'informations sur la pathologie notamment, pour ainsi mieux renseigner les lettres d'information pour la demande de consentement. L'implémentation de centre d'appels serait également une solution d'optimisation efficace du recrutement des patients en réalisant des présélections à distance permettant de gagner du temps et réduire les coûts liés aux échecs d'inclusion de patients. [29]



Solutions	Mesures
<b>Approches méthodologiques pour les effectifs de patients</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Choisir le design approprié</li> <li>✓ Choisir les bons critères d'évaluation</li> <li>✓ Utiliser de nouvelles approches de design de protocole</li> </ul>
<b>Analyse critique des critères d'inclusion</b>	Des critères d'éligibilité trop strictes = peu de patients <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Éviter les listes systématiques</li> <li>✓ Simplifier l'étude au maximum</li> </ul>
<b>Intérêt des registres de patients</b>	Les registres sont des mines d'informations pour la recherche clinique dans le recrutement des patients
<b>Implication des organisations de patients</b>	Les organisations ont joué un rôle historiquement dans le développement des médicaments contre les maladies orphelines/ Elles sont des partenaires vitaux à toutes les étapes des études cliniques. <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Pôle de conseil pour l'ébauche du protocole vis-à-vis de la faisabilité de certains tests par rapport au handicap des patients</li> <li>✓ Rôle de soutien au recrutement des patients en communiquant sur l'étude</li> <li>✓ Facilite le rassemblement de patients informés et consentants pour les investigateurs</li> </ul>
<b>Implantation de plateformes d'appels</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Permanence téléphonique pour les patients</li> <li>✓ Interactivité et accessibilité des informations pour les patients par un contact direct et personnalisé</li> <li>✓ Information complète disponible sur le site internet</li> <li>✓ Pré-sélection de patients par un ARC et un médecin</li> <li>✓ Diminue les échecs d'inclusion</li> <li>✓ Économie de trajet et de temps pour les patients non-éligibles</li> <li>✓ Économie de temps pour les investigateurs et la planification des visites</li> <li>✓ Optimisation de la programmation des rendez-vous.</li> </ul>

Figure 11 : Solutions pour optimiser le recrutement dans les essais cliniques

Yolande Adjibi, Colombar C, Berro M, Micallef J. Optimizing recruitment in clinical trials for rare diseases? Yes, we can!  
Poster presented at: Rare 2013; 2013 Nov 28; Montpellier.

Le principal frein évident est l'image d'un essai clinique dans l'opinion publique. Tout d'abord beaucoup de français ne savent pas ce qu'est un essai clinique, ni même sont capable de définir ce qu'est la recherche clinique.

Dans l'esprit général, la recherche clinique est associé péjorativement à de l'expérimentation fondamentale pratiquée sur animaux. Les patients associent donc le statut d'une participation à un essai clinique à celui d'un cobaye sur lequel sont testés des médicaments; bien que les phases précliniques et bien souvent les phases 1 des protocoles ont déjà été menées sur des volontaires sains ont déjà été.

Par ailleurs, les différents drames autour des essais cliniques ne font que ternir l'image des essais cliniques un peu plus auprès de l'opinion publique. On se souvient bien de l'affaire du Mediator, mis en vente par le laboratoire Servier. L'essai clinique Regulate qui visait à évaluer les effets du Mediator comparativement à un autre antidiabétique l'Actos n'a pas été mené selon les bonnes pratiques cliniques.

Les BPC constituent un ensemble d'exigences de qualité dans les domaines éthique et scientifique, reconnues au plan international, devant être respectées lors de la planification, la mise en œuvre, la conduite, le suivi, le contrôle de qualité, l'audit, le recueil des données, l'analyse et l'expression des résultats des recherches biomédicales.

Les BPC s'appliquent à l'ensemble des recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain conformément aux articles L.1121-1 et R. 1121-1 du code de la santé publique, réalisées en France.

Dans l'affaire du Mediator, les 423 patients recrutés pour l'étude n'ont pas été informés des effets indésirables survenus lors de la prise du Mediator (qu'ils soient liés ou non au traitement). Les patients n'ont pas donné leur consentement libre, et éclairé. Le nombre de morts imputés au Mediator oscillerait dans une fourchette estimée entre 500 à 2 000 morts. [30]

Plus récemment en novembre 2016 à Rennes, un volontaire sain décède suite à l'administration d'une molécule BIA 10-2474 à forte dose, les conclusions révèlent une action trop peu spécifique de la molécule en question. [31] Malheureusement, ces types d'affaires tendent à discréditer les essais cliniques bien qu'ils soient absolument primordiaux aux avancées médicales.

Par ailleurs, il existe également des praticiens qui restent réticents aux protocoles cliniques et qui ne souhaitent pas s'investir.

Les problématiques de réalisation des essais cliniques dans les maladies rares mènent parfois à une évaluation impossible de résultats au regard de critères qui semblent classiques.

Dans le cadre des recommandations sur la conduite des essais cliniques, l'EMA a reconnu la difficulté de réaliser des essais dans le domaine des maladies rares. En effet, les conséquences des effectifs restreints que l'on connaît aux essais cliniques liés aux maladies rares sont nombreuses.

Il existe un risque d'interprétation plus limitée des résultats des essais randomisés de phase III. Il s'ensuit un risque non négligeable de puissance statistique insuffisante, voire même l'impossibilité de conduire des essais cliniques de phase III. [17]

A cela s'ajoute aussi le choix du critère d'évaluation, très souvent il y a une absence de consensus de la communauté médicale sur le critère de mesure clinique le plus approprié par manque de connaissance ou de divergence d'opinions. Dans certains cas la méconnaissance du mécanisme d'action de la pathologie ou de l'effet de la molécule testée, empêche de prédéfinir quel « outcome » serait affecté par cette dernière. Parfois le choix du critère de mesure « le plus approprié » peut présenter un délai jugé « déraisonnable ». Dans ce cas, il y a recours à un critère intermédiaire.

Afin de parvenir à un compromis acceptable, l'EMA propose de considérer pour l'évaluation du bénéfice/risque, la tolérance, l'efficacité des médicaments traitant des maladies rares, comme des niveaux de preuve moindre, les méta-analyses de bonne qualité d'essais cliniques contrôlés et randomisés, les essais cliniques contrôlés et randomisés, les méta-analyses d'études observationnelles, les études de cas publiées, les études de cas "anecdotiques" et les opinions d'experts. [17]

Pour illustrer mon propos, il est intéressant de mentionner le cas du Canakinumab utilisé dans la Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome (CAPS). Un essai clinique multicentrique international mené par le laboratoire Novartis, qui a permis de montrer l'efficacité et la tolérance du traitement pour les patients pédiatriques atteints du CAPS Syndrome.

Seuls 34 patients ont pu être inclus dans l'étude, parmi eux, 27 adultes, et 7 enfants.

Novartis a financé cette étude prometteuse, et cela lui a valu l'obtention d'un AMM le 23 octobre 2009 seulement 15 mois après la fin de l'étude en juillet 2008.

Une Autorisation de Mise sur le Marché «sous circonstances exceptionnelles» a été délivrée pour ce médicament. En effet, en raison de la rareté de la maladie il est impossible d'obtenir des informations complètes sur le médicament. L'EMA s'est chargé de réévaluer chaque année depuis l'AMM, toutes les nouvelles informations sur ce médicament, et ainsi le RCP a été remis à jour.

En dehors de ces éléments qui sont des obstacles au recrutement dans les essais thérapeutiques, l'étude en elle-même, peut-être problématique pour le recrutement.

La prise en charge des maladies rares est organisée autour de centre de compétence, prenons pour exemple du centre de référence des maladies systémique et auto-immunes rares à Lille. C'est le Centre de Référence National de la Sclérodémie qui regroupant des équipes hospitalo-universitaires hautement spécialisées, il est expert pour cette pathologie en matière de prise en charge, de recherche et d'innovation.

Bien souvent les essais cliniques ne sont pas proposés dans tous les centres hospitaliers, généralement ils sont proposés uniquement dans les établissements qui sont considérés comme de référence, ou les plus gros établissements hospitaliers. Cela limite bien souvent le nombre d'inclusions car bien évidemment les patients sont partout. [32]

Aussi, il faut considérer la recherche biomédicale non-interventionnelle: les observatoires, les registres, des patients refusent d'y participer car ils n'y voient pas de bénéfice immédiat ou non à leur participation. Or, les registres et observatoires sont non seulement une source d'informations considérable pour la pathologie, mais ils sont une base de référence à consulter pour présélectionner des patients potentiellement éligibles aux critères d'essais cliniques.

Aussi, dans le cadre de maladies rares, l'organisation de l'étude peut-être contraignante du fait de la rareté de la maladie. Cela pousse les promoteurs

d'essais thérapeutiques à réaliser majoritairement des essais multicentriques nationaux et très fréquemment internationaux pour pouvoir répondre aux nécessités statistiques et inclure le nombre de patient nécessaire à la réalisation de l'essai. [25]

Le design de l'étude peut nuire au recrutement exigé. Les critères d'inclusion et d'exclusion définis sont stricts et définissent précisément les patients éligibles à l'essai. [33]

Ils peuvent concerner l'âge, le diagnostic de la pathologie, les critères biologiques, des critères définis de l'activité de la maladie... Ces critères peuvent poser problème dans le cadre de bon nombre de maladies rares, où il existe une hétérogénéité des présentations cliniques. [32]

Dans ce sens, si nous nous attardons sur une maladie évoluant par poussée comme le Lupus, les essais cliniques imposent une poussée de la maladie comme critère d'inclusion avec des preuves d'activité stricte: une activité cutanée évidente, un bilan immunologique perturbé signe d'activité...

La nécessité de faire intervenir des équipes pluridisciplinaires peut parfois être une contrainte au bon déroulement du protocole et requiert une organisation optimale pour le confort du patient. Une visite de protocole peut imposer des examens radiologique, ophtalmologique, pulmonaire simultanés comme c'est le cas pour la plupart des essais cliniques qui concerne le Syndrome de Gougerot-Sjogren. [34]

Les bonnes pratiques cliniques engage les professionnels de santé impliqués dans les essais cliniques à fournir au patient une explication claire du protocole, de son objectif, des risques encourus, du design pour lui permettre de donner ou non son consentement éclairé et libre sur sa participation à l'essai clinique. Les promoteurs fournissent une lettre d'information et un consentement qui résume les principales informations relatives aux protocoles. Ces documents sont remis au patient pour s'assurer qu'il a bien reçu l'ensemble des informations nécessaire avant sa première visite. Le consentement et la note d'information sont rédigés dans des termes simples de sorte à ce qu'ils soient compris par le grand public.

Malheureusement, en pratique c'est rarement le cas. Des termes scientifiques, techniques sont employés outre l'épaisseur délirante de ces formulaires.

Aussi, il est obligatoire que les risques potentiels liés au protocole soient listés et des termes comme "décès", "cancer", "paralysie" effraient les patients.

D'autres changements du suivi du patient et de sa prise de traitement peuvent-être une entrave à sa participation dans un essai clinique.

Passer d'un traitement per os quotidien à une médication par intraveineuse ou autre injection 1 fois par semaine nécessitant nécessairement une hospitalisation peut rendre un patient réticent.

La nécessité de rapporter tous les évènements indésirables liés ou non au traitement pris peut-être perçu comme une violation de son intimité.

Des examens à répétition pour suivre l'activité de la maladie, ou les effets du traitement peut-être perçu comme une privation de liberté et renvoie constamment le patient à sa maladie. Autant de changements d'habitude qui peuvent ne pas convenir au patient.

La prise de placebo très fréquemment utilisé pour les essais cliniques de phase II et III inquiète le patient. Le placebo pour le patient connote une absence de traitement et une probable aggravation de sa pathologie. Le problème d'une prise de placebo per os ou par tout type d'injection reste incompris par le patient qui perçoit cela comme totalement inutile, méconnaissant le principe de maintien de l'étude en aveugle, et sous-estimant l'effet placebo.

Des thérapies innovantes sont testées pour soigner les patients atteints de maladies rares, elles imposent un encadrement stricte pour sa sécurité, cependant cela peut rendre les recrutements des patients dans les essais cliniques difficile. Cela met en exergue l'importance fondamentale d'une explication profonde et simplifié des procédures, de l'essai thérapeutique pour le rendre accessible au patient.

### C. La gestion du risque appliquée aux maladies rares

L'approche fondée sur le risque respecte les mêmes principes fondamentaux d'éthique, à savoir, le respect des droits, de la sécurité et du bénéfice thérapeutique pour les patients. Cette approche basée sur les principes de qualité, a pour but d'optimiser l'emploi des ressources sensibles pour atteindre efficacement les priorités à savoir, la méthodologie de l'essai en fonction du bénéfice du patient par rapport à ses préférences. [35]

La gestion des risques appliqués aux essais cliniques détermine ainsi un management par la qualité et définit des plans de monitoring adaptés et efficaces par rapport aux risques potentiels, encourus selon le type d'étude réalisée. Le bénéfice est double, il est centré sur la sécurité du patient mais il est également pour le promoteur qui peut ainsi optimiser l'efficacité de ces essais cliniques en gérant ses opérations et ses ressources. Par ailleurs, cette approche permet une certaine flexibilité d'application en fonction du niveau de risque de l'essai.

En effet, le nouveau règlement européen de la directive de 2001, adopté en juillet 2012, contribue à simplifier les démarches (rapidité d'approbation) et simplifie les exigences pour les études à faible intervention présentant à priori, un risque minime. « Pour être qualifié de faible intervention un essai doit répondre aux critères suivants : le médicament expérimental est autorisé, il est utilisé dans les conditions de l'AMM ou selon une pratique courante dans l'un des États Membres, et les procédures de diagnostic ou de surveillance sont à risques et contraintes minimales par rapport à la pratique courante ». [36]

Les principes acquis de la gestion des risques reposent sur les principes de qualité en matière de recherche biomédicale destinée à l'homme. Ces principes ont été formalisés par l'application à l'industrie pharmaceutique, des normes qualités ISO et GMP (Good Manufacturing Practice) suivantes:

- les bonnes pratiques cliniques ou GCP (Good Clinical Practice),
- ICH Guidelines for Good Clinical Practices (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use - E6 1997)
- ICH- Q8 Pharmaceutical development,
- ICH- Q9 Quality risk management,

- ICH-Q10 Pharmaceutical quality system.

L'OCDE (Organisation de Coopération et de Développement Économique) a pour mission d'améliorer le bien-être économique et social partout dans le monde. L'OCDE reconnaît que sous la pression des besoins de santé publique, dans les aires médicales où les maladies affectent un petit nombre de patients dans le monde, pour lesquelles la commercialisation des médicaments n'est pas viable, où les essais cliniques ont pour but l'amélioration des procédures ou les pratiques de prescriptions, les essais cliniques multinationaux sont indispensables.

Dans un contexte de recrutement difficile des patients, les essais multicentriques internationaux semblent indispensables pour la réussite des essais cliniques dans le domaine des maladies rares car ils permettent de mobiliser simultanément un plus grand nombre de centres investigateurs, multipliant leur potentiel de recrutement. Un des grands défis des études multicentriques sur le plan international est d'obtenir une bonne homogénéité ou reproductibilité des résultats d'un pays à l'autre et d'un centre à l'autre. Les différences et les variations existent et peuvent s'expliquer par différents facteurs (géographiques, épidémiologiques, démographiques...).

Afin d'améliorer la puissance statistique des résultats de telles études sans pouvoir augmenter le nombre de sujets, la reproductibilité des résultats interindividuels et entre les différents centres doivent nécessairement être renforcées. Le choix des critères d'inclusion seront déterminants pour réduire le nombre des différences interindividuelles mais cela implique de cibler des sous-groupes de patients atteints de maladies rares ou d'exclure certains patients sous traitement concomitant ou présentant une pathologie associée, dont l'effectif sera forcément plus réduit.

Cela contribue également à introduire un biais de sélection de la population étudiée qui affectera la représentativité de l'essai. Il existe une grande variation entre les expertises et les pratiques médicales de différents centres à l'échelle nationale et plus encore à l'échelle internationale, ce qui contribue à augmenter les variations inter-centre. Une standardisation des méthodes d'intervention non-médicamenteuses employées lors des études doit être préétablie afin d'améliorer la



reproductibilité entre centres. Cette harmonisation des méthodes de mesures est parfois difficile et coûteuse à mettre en place (coût en matériel et en formation des personnels médicaux) dans tous les centres. [37]

Afin de comparer l'efficacité d'un nouveau traitement dans le domaine des MR, la comparaison à un groupe placebo est indispensable mais n'est cependant pas éthique dans la mesure où un ou plusieurs traitements de référence sont déjà disponibles. Les traitements n'étant pas forcément comparables entre eux, le groupe placebo est conservé comme groupe contrôle en autorisant certains traitements de fonds, administrés à doses stables sur le long terme.

Les études de phase III réalisées dans le cadre des maladies rares rencontrent systématiquement la problématique de recrutement d'un nombre suffisant de patients et bien que les études multicentriques internationales permettent dans certains cas de pallier à ce problème, la durée de réalisation de ces études s'en trouve allongée menaçant ainsi l'intérêt du traitement.

Quel que soit la méthodologie et le design d'essai utilisé, l'enjeu principal est de minimiser au maximum les biais. Les biais à considérer sont les biais de sélection (peut apparaître lors de l'attribution du traitement ou du placebo), de performance (introduit une inégalité de soin en faveur du groupe recevant le traitement testé), le biais de détection (conduit à une inégalité de mesure du critère principal d'évaluation entre les groupes), le biais d'attrition (constitué par le traitement des déviations au protocole et patients perdus de vue au cours de l'étude).

Dans le cadre des essais de phase III randomisés, réalisés en double aveugle, le design de référence apportant le meilleur niveau de preuve est le design en groupes parallèles. Il permet de comparer un groupe contrôle à un ou plusieurs groupes recevant le traitement. Cependant, ce design multiplie le nombre de patients nécessaire et n'est pas toujours approprié ou même réalisable. [38]

Des designs alternatifs ont été mis au point pour mener les essais cliniques qui concernent les maladies rares. Nous allons nous attarder sur un type de design qui est l'essai croisé ou "cross-over". Dans ce type d'essai, le patient est

son propre témoin. Tous les patients reçoivent le traitement étudié et le traitement contrôle dans un ordre aléatoire. [39]

L'essai croisé permet de comparer les traitements au sein du même malade au lieu d'effectuer une comparaison entre groupes de sujets. [40]

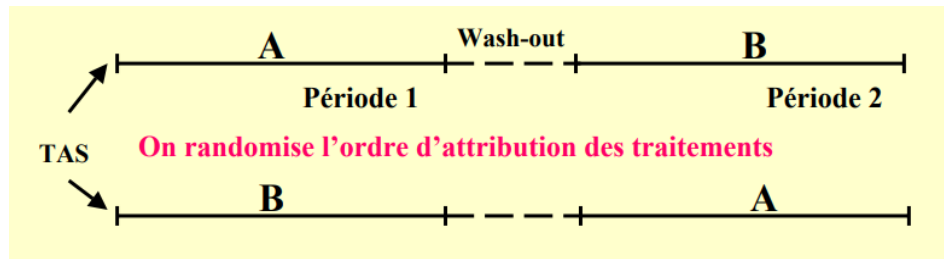


Figure 11: Schématisation de l'essai clinique en cross-over (TAS : Tirage Au Sort)

<http://andre.ar.free.fr/LCA2.pdf>

#### D. Organisation de la recherche clinique autour des maladies rares en France

En France, sous l'impulsion de ces associations, le ministère de la Santé a institué le premier plan maladies rares en 2005–2008. Ce plan était inscrit dans la loi relative à la politique de Santé publique du 9 août 2004. Son objectif majeur était d'établir l'équité en termes d'accès aux soins pour les malades et leur famille. Il comportait dix axes d'actions. Des moyens importants ont été alloués par le Haut conseil de la santé publique et qui a été chargé de son évaluation. [41]

Les dix axes stratégiques de ce plan sont:

- l'amélioration de la connaissance de l'épidémiologie des maladies rares;
- la reconnaissance de la spécificité des maladies rares;
- le développement de l'information pour les malades, les professionnels de santé et le grand public;
- la formation des professionnels à mieux identifier ces maladies;
- l'organisation, le dépistage et l'accès aux tests diagnostiques;
- l'amélioration de l'accès aux soins et de la qualité de la prise en charge des malades;
- l'amélioration de la politique du développement des médicaments orphelins;

- l'amélioration de l'accompagnement spécifique des personnes atteintes de maladies rares, le soutien aux associations de malades;
- le développement de la recherche et l'innovation thérapeutique sur les maladies rares;
- le développement des partenariats nationaux et européens dans le domaine des maladies rares.

Ce plan a permis la labellisation de 131 centres de référence maladies rares qui ont obtenu un financement spécifique et de 501 centres de compétences travaillant en lien direct avec des centres de référence. Ces centres sont répartis sur l'ensemble du territoire y compris dans les DOM-TOM afin de lutter contre les inégalités régionales dans la prise en charge de proximité. [42]

Les CRMR regroupent des équipes pluridisciplinaires et spécialisées qui ont une expertise pour ces maladies dans les soins ainsi que la recherche et la formation prennent en charge les patients. [43]

Le CRMR identifie, coordonne et anime sa filière de soins (structures d'amont et d'aval) à la fois dans son bassin de santé et au-delà selon le périmètre de sa mission de recours. Il assure l'animation et la coordination des structures qu'il regroupe (centres de compétences, réseaux de correspondants et structures hospitalières, professionnels du secteur médico-social et médico-éducatif).

Par ailleurs, le CRMR intègre les associations de malades dans les activités du centre et les associe à la définition de ses objectifs et définit des actions d'information et de communication.

Les évaluations du premier PNMR ont souligné l'intérêt du dispositif mais également la nécessité de développer les mutualisations et les complémentarités entre les CRMR, ainsi qu'avec les autres acteurs de la prise en charge clinique et de la recherche.

Le 2ème plan national maladies rares de 2011 à 2014 prolongé jusqu'à fin 2016, comprend 3 axes déclinés en mesures, actions et focus visant à améliorer

la qualité de la prise en charge du patient, développer la recherche sur les maladies rares, et amplifier les coopérations européennes et internationales. Le HCSP dresse les constats suivants : les 2 plans successifs ont permis des avancées importantes dans la prise en charge des patients. [44]

Ce second PNMR a notamment permis la mise en place des des Filières de Santé Maladies Rares (FSMR). Avec la définition d'une nouvelle procédure d'évaluation des actions des CRMR et la production, par ceux-ci, d'un rapport annuel d'activité standardisé, la constitution des FSMR vise à améliorer la structuration et la visibilité de l'action des CRMR.

Une FSMR comprend un champ large et cohérent de maladies rares, soit proches dans leurs manifestations, leurs conséquences ou leur prise en charge, soit responsables d'une atteinte du même organe ou système. La FSMR recouvre avant tout des maladies rares connues mais aussi des maladies ou des syndromes rares probables non encore confirmés. [45]

En France, les caisses d'Assurance Maladie assurent le financement des frais de maladies à l'exception du ticket modérateur qui correspond aux dépenses qui restent à la charge de l'assuré et de la complémentaire santé (mutuelles). [46]

Pour certaines maladies chroniques, les patients sont exonérés du ticket modérateur. Les soins et frais médicaux sont pris en charge à 100%, en effet les plupart des maladies rares sont des Affections de Longue Durée (ALD). Ce sont des maladies dont la gravité et le caractère chronique nécessitent un traitement prolongé et impliquant une thérapeutique particulièrement coûteuse. La majorité des maladies dites rares sont considérées comme des ALD. [46] [47]

## VIII. Le plan d'action

### **A. Communiquer et sensibiliser autour des maladies**

De nombreux acteurs sont engagés à l'échelle nationale et internationale pour optimiser et sensibiliser à la recherche dans le domaine des maladies rares. L'AFM-Téléthon dès 1958 a été un pionnier dans la lutte contre les myopathies notamment en organisant son premier téléthon en 1987. Dès 1997, naît EURODIS qui est une association européenne pilotée par les patients et fédère plus de 600 associations réparties dans une cinquantaine de pays. Cette même année la plateforme d'information sur les maladies rares Orphanet, coordonnée par l'Inserm voit le jour.

En 2000, l'Alliance Maladie Rare regroupe plus de 200 associations de malades, englobant ainsi plus de 2000 maladies rares. L'année suivante, la plateforme d'appel téléphonique Maladie Rare Info Service est créée dans le cadre du PNMR 1.

Autour de ces différents organismes s'organisent différentes actions qui visent à vulgariser les maladies rares, avec par exemple la Journée Internationale des Maladies Rares organisée tous les 28 février, dans différents pays du monde. Cet évènement symbolise une prise de conscience et une mobilisation collective. Les enjeux sont mondiales, tant pour la sensibilisation du grand public (patients et proches) que pour la levée de fonds pour la recherche scientifique. Au cours de cette journée, différentes initiatives sont prises comme la mise en place de stands d'informations, d'expositions, de concerts, de prises de parole et témoignage.

Cependant, à l'échelle du patient ce type d'initiatives n'a qu'un faible impact et donc il semble indispensable d'agir à une échelle microcosmique. Dans ce sens, les CRMR et les FSMR labellisés par les PNMR réitèrent ce type d'actions.

Le Centre de référence Maladie de la Sclérodémie Systémique du CHRU de Lille organise une journée mondiale de la sclérodémie le 29 juin de chaque année, ainsi que la journée mondiale du Lupus chaque 10 mai.

Tous les patients référencés dans les bases de données régulièrement mises à jour sont conviés à ces journées.

Des journées organisées avec une équipe de professionnels de santé composée de médecins spécialisés dans différents domaines qui ont attiré à la pathologie: des internistes, des gastroentérologues, des dermatologues, des ophtalmologistes, mais aussi des infirmiers d'éducation thérapeutique, des attachés de recherche clinique...

D'autre part, les patients sont l'essence même de ce type d'événements, ils leur sont destinés ainsi qu'à leurs proches. Les associations de patients sont présentes pour créer des liens avec les patients et susciter le dialogue.

Ces journées, bien qu'organisées près d'une année à l'avance, sont informelles, elles sont faites d'échanges entre les intervenants et les participants autour de l'actualité de la maladie, autour de problème récurrent (comme la fatigue engendrée par la Sclérodémie). **Annexe 1**

Ces journées sont l'occasion de faire un point sur les essais cliniques en cours ou achevés et tenir les patients informés des conclusions des essais cliniques. Elles permettent d'apporter le témoignage de patients participant ou ayant participé aux essais cliniques. Ces échanges permettent de partager leur ressenti vis à vis des essais cliniques aux autres patients, pour mettre à mal certains a priori de patients réticents.

Cette journée s'articule autour de jeux, qui permettent aux patients de connaître leur maladie d'une façon inattendue, en plus de créer des liens entre les différents patients. Cela grâce à un outil développé par l'équipe: le Scléroquizz, c'est un jeu basé sur le même principe que le jeu de l'oie, mais avec des questions portant sur la Sclérodémie, le jeu Inloupable existe porte lui sur le Lupus.

Les enjeux de ces journées organisées sont les mêmes que pour la journée internationale des maladies rares: sensibilisation, information et collaboration.

Dans ce désir d'accompagnement du patient, tout au long de l'année, des ateliers d'éducation thérapeutique sont proposés aux patients qui choisissent d'y participer ou non. Autour d'une pathologie, différents thèmes sont abordés. **Annexe 2**

Au-delà des journées organisées, différents documents créés par ce centre de référence ont pour but d'accompagner les patients dans leur maladie des ouvrages comme le *Lupus en 100 questions* ou le CD-Rom très ludique *La maison de la Sclérodémie* sont distribués gratuitement aux patients qui transitent par le service de médecine interne.

Le Centre de référence Maladie de la Sclérodémie Systémique du CHRU de Lille a développé sur un site internet [www.orphaide.com](http://www.orphaide.com) sur lequel les patients peuvent trouver des informations sur les différentes maladies traitées dans le centre ainsi que des fiches pratiques. On peut y trouver des informations sur les projets de recherche en cours.

Par ailleurs, dans un souci d'efficacité du recrutement dans les essais cliniques, un nouvel outil a été créé au sein du centre de référence. Une newsletter mensuelle créée et distribuée chaque mois aux différents intervenants du parcours de soins des patients atteints de maladies rares. Elle a pour thème les essais cliniques menés au sein du centre de référence.

La newsletter reprend les différents essais cliniques dont les recrutements sont en cours, ou à venir. Elle rappelle les molécules à l'essai et les indications de celles-ci.

Cet outil sert de piqûre de rappel aux médecins et permet d'encourager les différents praticiens en rappelant tous les essais cliniques qu'ils peuvent proposer à leurs patients, le nombre de patients screenés ou randomisés. Elle annonce les essais cliniques ou des événements à venir.

Cette newsletter en plus d'être envoyée à tous les intervenants de l'équipe soignante impliqués, et affichée sur les murs du service hospitalier. D'un coup d'œil, il est simple de visualiser les essais cliniques qui ont de l'intérêt pour le professionnel de santé. **Annexe 3**

Communiquer et sensibiliser autour des maladies rares reste le meilleur moyen pour inciter la curiosité des patients à leur pathologie et aux essais cliniques s'y référant levant ainsi les préjugés et les réticences existants autour des essais cliniques de façon générale.

## **B. Les actions menant à la labellisation des centres de recherche**

Le PNMR 1 a été construit autour de 10 axes pertinents avec comme résultat une amélioration incontestable de la prise en charge des malades avec notamment l'organisation des maladies rares autour de la labellisation de 131 centre de références en France.

Il a permis la mise en réseau d'équipes qui n'avaient pas vocation à se rencontrer, et a incité des équipes existantes à une meilleure structuration autour de ces CRMR. Il a permis d'optimiser la recherche sur les maladies rares en France grâce au maillage territorial assurant le suivi des patients atteints d'une maladie rare donnée.

L'axe 9 du plan maladie rare qui vise à promouvoir la Recherche sur les maladies rares a été particulièrement concluant. Dans cette direction, le ministère chargé de la santé a fait apparaître les maladies rares comme étant une thématique prioritaire à inscrire dans les Programmes Hospitaliers de Recherche Clinique. Au sein du centre de référence, la proportion de Programmes Hospitaliers de Recherche Clinique (PHRC) est équivalente aux essais cliniques promus par les industriels du secteur.

Le second PNMR s'est inscrit dans la suite du premier plan qui avait permis une prise de conscience des problèmes liés à ces maladies par l'ensemble de la population et des acteurs impliqués.



L'effort a été concentré sur la structuration de l'offre de soins (diagnostic, traitement et prise en charge sociale) proposée aux patients atteints de maladie rare et à leur famille. Si le premier plan avait été celui de la création et du développement des centres de références, le second plan a tenté d'intégrer l'ensemble des dispositifs dans des filières selon les préconisations européennes.

L'errance diagnostique, principal problème identifié lors du premier plan national maladies rares, semble avoir diminué : l'effort d'information, la mise en place de la plateforme MRIS, le développement du site Orphanet, l'effort de formation des professionnels à la prise en charge des maladies rares ont certainement contribué à la vulgarisation des essais cliniques dans les maladies rares.

Aussi, l'axe B du PNMR 2 qui vise à développer la recherche sur les maladies rares est un moteur pour le développement des essais cliniques. L'objectif atteint de cet axe a mené au développement d'une organisation favorisant les essais thérapeutiques et la recherche translationnelle sur les maladies rares.

La mesure phare dans le cadre de cet axe a mené à la "fondation maladie rare". C'est une structure nationale ayant pour but de mettre en lien les différents acteurs intervenant dans la recherche et le soin des maladies rares. Sa principale mission est d'identifier les besoins en matière de recherche sur les maladies rares, d'apporter les solutions nécessaires (comme des financements par des appels à projets) et de rapprocher les différentes expertises dans le domaine afin d'accélérer le développement de thérapies sur ces pathologies.

Le rapport d'activité du Centre de référence Maladie de la Sclérodémie Systémique du CHRU de Lille, en 2014 validé par l'Agence Nationale de la Santé du Nord-Pas-de-Calais-Picardie met en évidence de nombreuses avancées qui découlent des 2 PNMR successifs en terme d'essais clinique. Entre autre, le rapport met en évidence une très forte implication du centre dans les essais thérapeutiques de phase 1 et de phase 2 dans le domaine des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires ainsi que l'acceptation pour publication d'un essai thérapeutique randomisé double aveugle dans la sclérodémie supporté par un

géant de l'industrie pharmaceutique évaluant une nouvelle stratégie de traitement des ulcères digitaux de la sclérodermie.

Un objectif stratégique tend à être développé et approfondi, il s'agit de poursuivre les essais thérapeutiques de phase 1 et 2 au sein du centre de référence et encourager la recherche translationnelle en partenariat avec l'unité INSERM d'immunologie dans le but d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

#### **Annexe 4**

Aussi, la filière des Maladies Auto-Immunes et Auto-Inflammatoire (FAI2R) du CHRU de Lille créée dans le cadre du PNMR œuvre dans son plan d'action d'avril 2016.

On constate une forte participation aux essais thérapeutiques industriels ou académiques des membres de FAI2R puisque ces 2 dernières années où 974 patients ont été inclus dans des essais; avec 178 adultes et 43 enfants par les centres de référence adultes et pédiatriques, 386 adultes et 179 enfants par les centres de compétences, 125 adultes par les centres qualifiés « d'expertise » et 63 patients par les 3 centres adultes constitutifs pressentis.

La filière FAI2R et ses membres ont une forte activité de recherche clinique et fondamentale.

Dans ce sens, la FAI2R souhaite encourager la recherche clinique et translationnelle via le réseau CRI-IMIDIATE (c'est un réseau d'excellence en investigation clinique dédié aux maladies inflammatoires systémiques et articulaires), créé en 2014 suite à un appel d'offre French Clinical Research Infrastructure Network (F-CRIN). En effet, l'appel d'offre F-CRIN a labellisé 8 réseaux de recherche translationnelle thématique dont un réseau dédié aux maladies inflammatoires.

Lors du premier semestre 2015, la FAI2R a recensé les essais thérapeutiques institutionnels et industriels en cours dans les maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares, en se basant sur des requêtes ciblées sur le site ClinicalTrials.gov.

Cet annuaire des essais thérapeutiques en cours a été mis en ligne sur le site [fai2r.org](http://fai2r.org) grâce à un classement par pathologie pour que les soignants et les patients aient un accès facilité en fonction de leur pathologie. Cet annuaire a été mis à jour lors du 2ème semestre 2015.

Afin de poursuivre cette action une application pour smartphones destinées aux médecins de la filière est en cours de développement. Cette application ne sera pas seulement un annuaire des essais thérapeutiques en cours, de nombreuses autres offres seront proposées comme des fiches de synthèse sur les pathologies de la filière, des fiches d'inscription aux tutoriels et web conférences de la filière...

En 2016, Marisol Touraine, ministre des affaires sociales et de la santé, a décidé de prolonger les 2 premiers plans nationaux par le PNMR 3. Les quatre axes retenus portent sur les parcours de vie, le diagnostic et la médecine personnalisée, les traitements innovants, l'information, la formation et les nouvelles technologies. Une fois de plus l'accent est mis sur l'errance diagnostique pour toujours faire mieux et ainsi optimiser la prise en charge du patient.

Le PNMR s'axera autour des thèmes et sous-thème comme décrit ci-dessous :

Thème 1 - « Vaincre les errances de parcours »

- Sous-thème 1 « Les Urgences »
- Sous-thème 2 : « Les moments clés du parcours de soins » CRMR Lille
- Sous-thème 3 « Prise en charge Outre-Mer »
- Sous-thème 4 - « Optimiser et harmoniser la prise en charge »

Thème 2 - « Accompagner et soutenir les malades et leurs familles – prise en charge du handicap »

- Sous-thème 1 - « Accompagnement et prise en charge médico-sociale: soutien sanitaire médico-social administratif aux patients et aux aidants »
- Sous-thème 2 - « Favoriser l'éducation thérapeutique pour l'autonomie et l'intégration dans la société » CRMR Lille
- Sous-thème 3 - « La prise en charge psychologique »
- Sous-thème 4 - « Développer la recherche en sciences humaines et sociales »

- Sous-thème 5 - « Scolarisation des élèves atteints de maladies rares »

Thème 3 - « Assurer une équité de prise en charge »

- Sous-thème 1 - « Rôle et missions des structures : structuration et renouvellement CRMR »

### C. Les présages d'une nouvelle structuration européenne à venir

Les maladies rares imposent des collaborations européennes et internationales afin d'établir les relations phénotype-génotype. Les registres afin d'établir sur de plus grandes cohortes l'histoire naturelle de la maladie, les banques de données biologiques européennes et internationales doivent aboutir à la sélection de patients pour des essais thérapeutiques et des programmes de recherche fédérateurs.

En effet, des avancées thérapeutiques ont pu être obtenues pour certaines de ces maladies, cependant la plupart ne bénéficie d'aucun traitement spécifique. La rareté des experts impose leur collaboration constante. Des « réseaux européens de référence » sur les maladies rares sont en cours de constitution. Ils sont favorisés par une politique parlementaire européenne souvent dynamique dans le domaine des maladies rares et où, là encore, la France est souvent citée comme modèle.

Dans ce sens, des collaborations internationales et européennes telles que le projet Body-Irm fait en partenariat entre le Centre de référence Maladie de la Sclérodémie Systémique du CHRU de Lille et l'équipe Belge ont été initiés.

Les réseaux européens de référence sont des réseaux virtuels réunissant des prestataires de soins de santé de toute l'Europe. Ils ont pour objectif de s'attaquer à des maladies complexes ou rares ou à des affections qui nécessitent un traitement hautement spécialisé et une concentration des connaissances et des ressources.

Le réseau Rare Immunodeficiency, Auto-Inflammatory and Autoimmune Diseases (RITA) dans le champ de compétence du Centre de référence Maladie de la Sclérodémie Systémique du CHRU de Lille existe dans le domaine des maladies auto-inflammatoires et des vascularites regroupe les professionnels de plus de 10 pays européens: Angleterre, Italie Allemagne Autriche, Pays-Bas...

Le centre de référence Maladies Auto-Immunes Systémiques Rares de Strasbourg a été officiellement sélectionné en 2016 pour participer à ce réseau RITA labellisés par la Commission Européenne. [48]

Dans ce même élan, le Centre de référence Maladie de la Sclérodémie Systémique du CHRU de Lille a candidaté avec succès, en 2016, pour intégrer un des 23 réseaux européens de référence pour les maladies rares le réseau ReCONNECT: Rare Connective Tissue and Musculoskeletal Diseases. Le Professeur Marta Mosca est le coordonnateur de ce réseau. [49]

Ce réseau a pour mission la prise en charge de 7 maladies rares dont la Sclérodémie, le Lupus, le syndrome de Gougerot Sjögren, la maladie d'Ehlers Danlos, le syndrome des antiphospholipides... Ce réseau a des missions très précises telles que l'amélioration et l'homogénéisation de la qualité des soins au sein de l'Union Européenne, impliquer les patients dans la gestion de leur pathologie, et surtout faciliter la recherche épidémiologique, la recherche translationnelle et la recherche clinique. Prenons l'exemple de la maladie de Behçet, 15 essais cliniques en 2016 ont été menés avec 888 patients impliqués. [50]

#### **D. Obtention de financement et gains financiers engendrés pour la structure**

Les grilles de surcoûts sont des fiches récapitulatives des rémunérations du promoteur pour le site pour la réalisation de son étude. Elles résument en fonction du service bénéficiaire les actes et leurs coûts.

Les PHRC constituent une source de financement d'essais cliniques en France. Ils sont initiés par le ministère de la santé et chaque année, la Direction Générale de l'Offre des Soins (DGOS) lance un appel à projet de recherche. Des

équipes hospitalières y répondent en déposant différents projets de recherche. La DGOS fait ensuite son choix et accorde au projet sélectionné le financement nécessaire. Avec les 2 PNMR, les maladies rares sont une thématique prioritaire dans l'attribution des financements.

Le projet évaluant sur 2 ans l'atteinte neuropsychiatrique au cours de la Sclérodémie mené par le CRMR a récolté 110 000 euros.

Les PHRC ne sont pas les seules sources de financements des projets. De façon générale les différents appels à projets à l'initiative du ministère de la santé, ou plus largement à l'échelle européenne.

En juin 2017, le CRMR du service de Médecine Interne de Lille a été renouvelé pour son label Centre de Référence des Maladies Auto-Immunes Systémiques Rares du Nord et Nord-Ouest. Aussi, il a obtenu 2 labels supplémentaires : celui de site constitutif pour l'Angioedème et celui de site constitutif pour les syndromes Hyperéosinophiles.

Ces 3 labellisations devraient apporter un budget de fonctionnement annuel de l'ordre de 500 000 euros.

Aussi, la participation de l'équipe du centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares du Nord et Nord-Ouest au réseau européens de référence pour les maladies rares: ReCONNECT s'est fait dans le cadre d'une réponse à un appel d'offre européen, permettant au centre l'obtention de financements.

D'autres financements sont possibles, différents organismes peuvent lancer des appels à projets afin de financer la recherche sur les maladies rares. La fondation maladie rare finance certains programmes de recherche sur des appels à projets. En 2017, la fondation a lancé 4 appels d'offres pour des budgets de 100 000 euros chacun:

- Sciences humaines et sociales & maladies rares
- GenOmics : séquençage à haut débit & maladies rares
- Modèles de maladies rares chez les modèles murins
- Recherche translationnelle & clinique dans les maladies rares

Les essais cliniques industriels sont également une source de revenu. En dehors rémunérations du promoteur pour le site pour la réalisation de son étude résumées dans les grilles de surcoûts, les promoteurs industriels versent des encouragements à la recherche. Des patients présélectionnés pour une étude par les investigateurs sur site est un travail essentiels pour inclure des patients.

Les promoteurs valorisent ce travaille en le rémunérant. Pour une étude clinique menée dans le syndrome de Gougerot Sjögren par le laboratoire MedImmune. Une compensation de 40 euros par patient identifié a été versée au centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares du Nord et Nord-Ouest. A titre indicatif, ce même essai clinique a rapporté 28 307,50 euros au centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares du Nord et Nord-Ouest, un autre essai portant sur la Sclérodemie rapporte 34 885,45 euros et comme cela près d'une trentaine d'essais cliniques sont actuellement mené par le centre de référence.

### **E. Réguler et équilibrer les financements : une initiative**

En ce qui concerne l'allocation des budgets, l'intérêt est porté principalement sur les grandes aires thérapeutiques telles que l'oncologie, l'infectiologie, l'endocrinologie, la neurologie. Et d'après le LEEM, l'allocation des budgets de recherche est proportionnelle à l'intérêt porté aux aires thérapeutiques.

En plus de cela, au sein même des maladies rares, il existe une disparité en termes d'intérêt scientifiques et financier. Entre les maladies rares et les maladies très rares, les investissements financiers sont inégaux.

Décidée par la loi du 22 juillet 2013, une stratégie nationale de recherche, comportant une programmation pluriannuelle des moyens, est élaborée sous la coordination du ministre chargé de la recherche en concertation avec la société civile. Il serait intéressant d'y intégrer une délégation maladies rares.

Cette délégation serait composée de spécialistes des grandes familles de maladies rares : des représentants des maladies dermatologiques rares, des

maladies rénales rares, des maladies systémiques et auto-immunes rares... Elle serait en charge de s'assurer de l'équité dans l'attribution des budgets à la Recherche dans les Maladies Rares.

D'abord, il s'agirait d'allouer les moyens humains et financiers adéquats pour l'innovation et la recherche dans les maladies rares de sorte à ne pas délaissier cette aire thérapeutique au profit d'autres aires thérapeutiques plus rentables que les maladies rares, pour ainsi équilibrer. Sur les 10 projets financés en 2016, avec un budget de 78.6 millions d'euros, aucun budget n'a été alloué à un projet se référant aux maladies rares.

Dans ce sens, le budget alloué aux maladies rares serait réfléchi et pensé en fonction des projets déjà existant dans le domaine des maladies rares, du nombre de projets en cours, des budgets déjà alloués les années précédentes ; mais aussi, en fonction de l'incidence des pathologies et de leur impact sur la société.

Pour rappel, en France plus de 3 millions de patients sont atteints de maladies rares. L'incidence d'une maladie rare telle que la drépanocytose avec plus de 15 000 patients en France, attire bien plus l'engouement qu'une maladie comme la maladie de Behçet qui touche en moyenne un patient sur 70 000. Cette délégation maladie rares aurait en charge d'analyser ces différences d'investissement publics et privés et de les réguler.

Dans la mesure où le budget accordé pour l'Enseignement Supérieur et la Recherche va être augmenté, en 2018, de 707 millions d'euros par rapport au budget de 2017. Cette initiative peut facilement être réalisable dès 2018. Au même titre que les membres de jury constitués par le ministère de la solidarité et de la santé, ou les comités consultatifs, ces jurys se réuniraient occasionnellement pour proposer des solutions et faire profiter le ministère de leur avis d'expert.

Dans un autre temps, il serait intéressant dans cette optique d'agir également à l'échelle européenne pour coordonner les dépenses en matière de recherche dans le domaine des maladies rares.



La Commission européenne a mis en place une stratégie d'innovation ouverte, de science ouverte et d'ouverture sur le monde afin de pouvoir rivaliser avec les pays les plus en pointe comme le Japon ou les Etats Unis.

L'objectif du projet 2020 en matière de Recherche et Développement est de concéder 3% du PIB européen à cet axe. Pour rappel, 25 millions de citoyens européens sont atteints par une maladie rares, il est tout à fait légitime comme pour le plan français, d'allouer une partie de cet investissement aux maladies rares.

Cette allocation de budget se ferait en prenant en compte les projets des différents pays. D'une part, cela permettrait de soutenir les projets en cours et de créer des partenariats entre les équipes travaillant sur le même domaine de compétence pour renforcer et consolider les connaissances. D'autre part, cela permettrait de susciter l'intérêt sur certaines pathologies orphelines des projets de recherche.

## IX. Conclusion : L'avenir des essais cliniques dans les maladies rares

Comme nous venons de le voir, la recherche clinique dans le domaine des maladies rares connaît à l'heure actuelle un surcroît d'intérêt.

Les maladies rares souffrent encore d'un manque de connaissances auprès des scientifiques et de la population. Ce manque de connaissances provient parfois de la rareté de la maladie, les patients et les professionnels sont dispersés, il peut provenir de la complexité de la pathologie, de la difficulté à recueillir des données épidémiologiques et épistémologiques sur les pathologies.

Le recrutement des patients dans les maladies rares est très compliqué, l'essai clinique en lui-même qui impose des critères stricts pour la sélection des patients, en plus de la multiplicité d'expression des maladies rares. Les critères méthodologiques à respecter sont essentiel et spécifiques aux maladies rares pour l'obtention de données statistiques fiables en raison du nombre limité de patients.

En plus de cela, il faut gérer les a priori des patients quant à la participation dans un protocole, les obstacles liés à la prise de placebo.

Grâce à la mobilisation des autorités de santé au niveau européen mais également au sein de la plupart des états membres, des dispositions et des moyens spécifiques ont permis de relancer le développement clinique aboutissant à la mise sur le marché de nouvelles thérapies. Des actions telles que la prise en charge adaptée aux maladies rares par l'assurance maladie, l'implication des associations de patients ou encore l'adaptation des modalités de mise sur le marché de médicaments orphelins incitent et favorisent la recherche autour des maladies rares.

Par ailleurs l'initiative du ministère dès 2004 a établi une structuration de la prise en charge du patient, de la recherche de façon générale et l'encouragement de la recherche clinique dans les maladies rares. Cela s'est fait grâce à la communication autour des maladies rares: faire parler des maladies rares, grâce à l'encouragement à la recherche fondamentale et clinique en proposant des financements par les appels d'offre, et faciliter aux industriels leur implication dans ce marché.

L'intégration des efforts et des solutions adoptées dans les essais cliniques dédiées aux maladies rares présage de nouvelles promesses en termes de sensibilisation, recrutement, et d'approche méthodologique pour la réalisation des essais. La révolution en marche vers cette médecine de plus en plus personnalisée va bouleverser la recherche clinique telle qu'elle était pensée jusque-là.

## X. Bibliographie

- [1] Fondation Maladies Rares, 2016, Les maladies rares [en ligne]. Disponible sur : <http://fondation-maladiesrares.org/les-maladies-rares/les-maladies-rares-bis/la-definition-des-maladies-rares/>
- [2] Alliance Maladies Rares, s.d., Définition et chiffres clés [en ligne]. Disponible sur: <http://www.alliance-maladies-rares.org/les-maladies-rares/definition-et-chiffres-cles/>
- [3] Alliance Maladies Rares, s.d., Définition et chiffres clés [en ligne]. Disponible sur : <http://www.plateforme-maladiesrares.org/presentation/les-maladies-rares.html>
- [4] LEEM, 2014, Engagement du LEEM pour les maladies rares [en ligne]. Disponible sur : [http://www.leem.org/sites/default/files/L-engagement-du-Leem-pour-les-Maladies-Rares-Nos-20-propositions\\_0.pdf](http://www.leem.org/sites/default/files/L-engagement-du-Leem-pour-les-Maladies-Rares-Nos-20-propositions_0.pdf)
- [5] L. Sailler, L. Astudillo, Ph. Arlet, s.d., les maladies orphelines, p34
- [6] Futura Science, [en ligne]. Disponible sur : <http://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-maladie-orpheline-2104/>
- [7] Ministère de la Santé et des solidarités, Plan National Maladies Rares 2005-2008 [en ligne]. Disponible sur : <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/>
- [8] Orphanet, 2016, Vivre avec une maladie rare en France - Aides et Prestations pour les personnes atteintes de maladies rares et leurs proches (Aidants familiaux), Cahiers d'Orphanet, [en ligne]. Disponible sur : <http://www.orphanet-france.fr/national/FR-FR/index/a-propos-des-maladies-rares/>
- [9] HAS 2016 Rapport ALD [en ligne]. Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/avis\\_ald\\_rapport.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/avis_ald_rapport.pdf)

[10] Plan 2007 - 2011 pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques [en ligne]. Disponible sur : [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan2007\\_2011.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan2007_2011.pdf) -

[11] Revue Anthropologie des connaissances, 2012, Volume 6, page 196-197 - [en ligne]. Disponible sur :

<https://books.google.fr/books?id=xtEiBQAAQBAJ&pg=PA196&dq=orphanet+int%C3%A9r%C3%AAt&hl=fr&sa=X&ved=0ahUKEwilsI3ko7vVAhUBJFAKHbVsBTQQ6AEIJzAA#v=onepage&q=orphanet%20int%C3%A9r%C3%AAt&f=false>

[12] Eurodis, Existe-t-il un code pour votre maladie, 2014 [en ligne]. Disponible sur: <http://www.eurordis.org/fr/news/existe-t-il-un-code-pour-votre-maladie-rare>

[13] Alliance Maladies Rares, s.d., Cadre réglementaire et financier [en ligne]. Disponible sur : <http://www.alliance-maladies-rares.org/wp-content/uploads/2013/08/cadre-regl-financ--f14af19majok-.pdf>

[14] LEEM, 2014, Enquête : La France et les maladies rares [en ligne]. Disponible sur: <http://leem.org/sites/default/files/LEEM-Enquete-2016-synthe%CC%80se.pdf>

[15] [http://www.lemonde.fr/economie/article/2015/01/12/maladies-rares-un-marche-qui-va-croitre-de-10-5-par-an-d-ici-a-2020\\_4554511\\_3234.html#F7bcbTV2wkYoyYmH.99](http://www.lemonde.fr/economie/article/2015/01/12/maladies-rares-un-marche-qui-va-croitre-de-10-5-par-an-d-ici-a-2020_4554511_3234.html#F7bcbTV2wkYoyYmH.99)

[16] LEEM, 2014, Enquête : La France et les maladies rares [en ligne]. Disponible sur: <http://leem.org/sites/default/files/LEEM-Enquete-2016-synthe%CC%80se.pdf>

[17] ANR & AFM, 2007, Programme pluriannuel de recherche sur les maladies rares, 16pp [en ligne]. Disponible sur: <https://www.afm-telethon.fr/association/afm-telethon-bref-631>

[18] Guideline on clinical trials in small populations. Committee for medicinal products for human use; 2006 [en ligne]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003615.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003615.pdf)

[19] Soins et maladies – les médicaments orphelins [en ligne]. Disponible sur : <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-orphelins>

[20] Maladies rares en médecine générale : Connaissance des outils d'aide a la prise en charge par les médecins généralistes du Nord-Pas-de-Calais [en ligne]. Disponible sur : <http://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/3418eeb0-4a75-4cc5-8d93-6f1a672a5817>

[21] Alliance Maladies Rares, s.d., Attentes et besoins des malades et des familles [en ligne]. Disponible sur : <http://www.alliance-maladies-rares.org/wp-content/uploads/2013/09/synthesevd.pdf> ,

[22] P.A.Jarrot et al. (2014) Syndrome de chevauchement entre lupus systémique et vascularite à ANCA avec atteinte rénale, Elsevier <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866314006808>

[23] OrphanDev, s.d., Le recrutement des patients [en ligne]. Disponible sur : <http://orphan-dev.org/recrutement-des-patients/index.html>

[24] E. Hachulla, P.-Y. Hatron, 2006, Détecter les maladies systémiques auto-immunes, p.49-51.

[25] EURORDIS, 2005, Maladies rares : comprendre une priorité de santé publique, p.14

[26] LEEM, 2015, RIR 2015 : 6èmes Rencontres Internationales de Recherche [en ligne]. Disponible sur: <http://www.leem.org/actualite/15-06/rir-2015-6emes-rencontres-internationales-de-recherche>

[27] Plateforme Maladies Rares, s.d., Les maladies rares [en ligne]. Disponible sur : <http://www.plateforme-maladiesrares.org/presentation/la-plateforme-maladies-rares.html>

[28] OrphanDev, s.d., Le recrutement des patients [en ligne]. Disponible sur : <http://orphan-dev.org/recrutement-des-patients/index.html>

- [29] Yolande Adjibi, Colomban C, Berro M, Micallef J. Optimizing recruitment in clinical trials for rare diseases? Yes, we can! Poster presented at: Rare 2013; 2013 Nov 28; Montpellier.
- [30] <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2012/10/04/19227-servier-teste-mediator-sans-avertir-risques>
- [31] [http://www.lemonde.fr/sante/article/2016/10/11/essai-clinique-de-rennes-un-drame-en-cinq-questions\\_5011900\\_1651302.html](http://www.lemonde.fr/sante/article/2016/10/11/essai-clinique-de-rennes-un-drame-en-cinq-questions_5011900_1651302.html)
- [32] Liste de centre de compétences et de références [en ligne]. Disponible sur : [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Liste\\_des\\_centres\\_de\\_competences\\_et\\_de\\_references\\_par\\_groupe.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Liste_des_centres_de_competences_et_de_references_par_groupe.pdf)
- [33] Fondation maladies rares, 2014, Spécificités de la recherche dans les maladies rares & Apport de la Fondation maladies rares, 101pp.
- [34] E. Hachulla, P.-Y. Hatron, 2006, Détecter les maladies systémiques auto-immunes, p.72.
- [35] HAS, Gestion des risques et protocoles de coopération [en ligne]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/protocole\\_de\\_cooperation\\_-\\_doc\\_aide\\_professionnels\\_de\\_sante.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/protocole_de_cooperation_-_doc_aide_professionnels_de_sante.pdf)
- [36] F-CRIN newsletter risk management 2013\_01 N°1 - [fcrin\\_newsletter\\_risk\\_management\\_2013\\_01\\_ndeg1.pdf](http://www.fcrin.org/sites/default/files/public/fcrin_newsletter_risk_management_2013_01_ndeg1.pdf) [Internet]. Available from: [http://www.fcrin.org/sites/default/files/public/fcrin\\_newsletter\\_risk\\_management\\_2013\\_01\\_ndeg1.pdf](http://www.fcrin.org/sites/default/files/public/fcrin_newsletter_risk_management_2013_01_ndeg1.pdf)
- [37] Sarah M. Managing the risk of clinical trials: the MRC/MHRA approach. FCRIN workshop;

- [38] Micallef J. [Methodology and management of clinical trials with small number of patients for rare diseases]. Presse Médicale Paris Fr 1983. 2012 May;41 Suppl 1:S32–4.
- [39] C.Cornu, B.Kassai, R.Fisch et al., 2013, Experimental designs for small randomised clinical trials: an algorithm for choice, Orphanet Journal of Rare Diseases, 8:48
- [40] <http://www.spc.univ-lyon1.fr/polycop/cross%20over.htm>
- [41] Prise en charge spécialisée des maladies rares [en ligne]. Disponible sur : <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/l-offre-de-soins>
- [42] Jérôme Stirnemann, Nadia Belmatoug, 2011, Prise en charge des maladies orphelines, centres nationaux de référence Support for orphan diseases, National Reference Centers, Revue du rhumatisme monographies 78 (2011) 286–290
- [43] HAS, 2016, Protocoles nationaux de diagnostic et de soins PNDs [en ligne]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1340879/fr/protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-pnds](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1340879/fr/protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-pnds)
- [44] ] Alliance Maladies Rares, s.d., Politiques de santé dans les maladies rares [en ligne]. Disponible sur : <http://www.alliance-maladies-rares.org/les-maladies-rares/politiques-de-sante/les-lois/>
- [45] Evaluation du Plan 2007 - 2011 pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques [en ligne]. Disponible sur: [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/hcsp\\_pnmr2\\_evaluation.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/hcsp_pnmr2_evaluation.pdf)
- [46] Orphanet, 2016, Centres de référence labellisés et centres de compétences désignés pour la prise en charge d'une maladie rare ou d'un groupe de maladies rares, Les cahiers d'Orphanet, p.5.

[47] <http://sante-medecine.journaldesfemmes.com/faq/477-liste-des-affections-de-longue-duree-ald>

[48] Réseaux européens de Référence / European Reference Networks [en ligne]. Disponible sur <http://www.chru-strasbourg.fr/Maladies-auto-immunes-rares/Reseaux-Europeens-de-Reference-European-Reference-Networks>

[49][https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/ern/docs/ernreconnect\\_factsheet\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/ern/docs/ernreconnect_factsheet_en.pdf)

[50][http://www.iss.it/binary/cnmr4/cont/15\\_RBPconference\\_RARE\\_Bestpractices\\_and\\_European\\_Reference\\_Networksn\\_sMosca\\_rTalarico.pdf](http://www.iss.it/binary/cnmr4/cont/15_RBPconference_RARE_Bestpractices_and_European_Reference_Networksn_sMosca_rTalarico.pdf)



## XI. Table des matières

I.	Remerciements.....	2
II.	Sommaire .....	3
III.	Glossaire.....	4
IV.	Table.....	5
V.	Introduction.....	6
VI.	Contexte .....	7
A.	Maladies rares.....	7
B.	Descriptions et classification des maladies rares.....	10
C.	Acteurs et financements.....	13
D.	Encadrement par les autorités de santé.....	17
VII.	Constats .....	20
A.	Manque de connaissances liées aux maladies rares.....	20
B.	Le recrutement difficile des patients atteints de maladies rares dans les essais cliniques: le nombre de patient un frein à l'inclusion.....	24
C.	La gestion du risque appliquée aux maladies rares .....	31
D.	Organisation de la recherche clinique autour des maladies rares ,en ,France ,.....	34
VIII.	Le plan d'action.....	37
A.	Communiquer et sensibiliser autour des maladies .....	37
B.	Les actions menant à la labellisation des centres de recherche .....	40
C.	Les présages d'une nouvelle structuration européenne à venir .....	44
D.	Obtention de financement et gains financiers engendrés pour la structure .....	45
E.	Réguler et équilibrer les financements : une initiative .....	47
IX.	Conclusion : L'avenir des essais cliniques dans les maladies rares .....	49
X.	Bibliographie.....	51
XI.	Table des matières.....	57
XII.	Annexes.....	58

## XII. Annexes

### Annexe 1: Programmes des journées Sclérodermie et Lupus



### **Journée du Lupus Systémique** du Service de Médecine Interne du CHRU de LILLE

**Vendredi 12 Mai 2017 de 14h à 16h**

**INSTITUT DE FORMATION GERNEZ RIEUX**  
(près de l'Hôpital Huriez)

**Amphithéâtre B**

**2 rue du Docteur Schweitzer**  
**59037 LILLE Cedex**

- 14h - 14h20 : Actualités thérapeutiques dans le lupus : Eric HACHULLA (20 minutes)
- 14h20 - 14h30 : Les NACO : Marc LAMBERT (10 minutes)
- 14h30 - 14h50 : Questions / Réponses : Pierre-Yves HATRON et Eric HACHULLA (20 minutes)

14h50 - 16h	14h50 - 16h	14h50 - 16h
Salle 217	Salle 219	Salle 222
Atelier Inloupables (Sandrine MORELL- DUBOIS)	Atelier Corticothérapie (Hélène MAILLARD)	Atelier Peau et lupus (Céline LAVOGIEZ)

Avec la participation de : Professeur Pierre-Yves HATRON, Professeur Eric HACHULLA, Professeur David LAUNAY, Professeur Marc LAMBERT, Madame Patricia LEDEZ, Docteur Sandrine MORELL-DUBOIS, Docteur Hélène MAILLARD, Docteur Céline LAVOGIEZ, Docteur Vincent SOBANSKI, Docteur Cécile YELNIK, Docteur Juliette WOESSNER, Madame Géraldine CONDETTE-WOJTASIK, Madame Dany COQUART, Monsieur Aïssa BOUGHABA, Madame Amaria LARIBI.





## Journée de la Sclérodermie Systémique

du Service de Médecine Interne du CHRU de LILLE

Judi 29 Juin 2017 de 14h à 16h

INSTITUT DE FORMATION GERNEZ RIEUX

(près de l'Hôpital Huriez)

Amphithéâtre B

2 rue du Docteur Schweitzer

59037 LILLE Cedex

- 14h-14h20 : Actualités thérapeutiques dans la sclérodermie : Eric HACHULLA (20 minutes)
- 14h20-14h40 : Fatigue et sclérodermie : Sandrine MORELL-DUBOIS (20 minutes)
- 14h40-15h : Questions / Réponses : Pierre-Yves HATRON et Eric HACHULLA (20 minutes)

15h - 16h	15h - 16h	15h - 16h
Amphithéâtre B	Salle 217	Salle 219
Atelier Scléroquizz (Hélène MAILLARD)	Atelier Scléroquizz (Sandrine MORELL-DUBOIS)	Atelier Aidant (Béatrice LINE et Géraldine CONDETTE- WOJTASIK)

Avec la participation de : Professeur Pierre-Yves HATRON, Professeur Eric HACHULLA, Professeur David LAUNAY, Professeur Marc LAMBERT, Madame Béatrice LINE, Docteur Sandrine MORELL-DUBOIS, Docteur Hélène MAILLARD, Docteur Vincent SOBANSKI, Docteur Cécile YELNIK, Docteur Juliette WOESSNER, Madame Géraldine CONDETTE-WOJTASIK, Madame Dany COQUART, Monsieur Aïssa BOUGHABA, Madame Amaria LARIBI

Et

Sous l'égide de l'ASF pour la Journée Mondiale de la Sclérodermie.



Annexe 2: Programmes annuels des Ateliers d'éducation thérapeutiques  
Sclérodermie et Lupus.

## PROGRAMME ETP LUPUS

**TOUTE PARTICIPATION AUX ATELIERS D'EDUCATION THERAPEUTIQUE DOIT ETRE IMPERATIVEMENT PRECEDEE D'UN ENTRETIEN PREALABLE avec l'équipe d'éducation thérapeutique :**

- Géraldine CONDETTE-WOJTASIK, Aurélie NOULLEZ (infirmières d'éducation) ;
- le Docteur Hélène MAILLARD ou le Docteur Sandrine MORELL-DUBOIS (praticiens hospitaliers).

Pour cela : merci d'appeler au Centre de Référence des Maladies Auto-immunes et Systémiques Rares « Sclérodermie Systémique » (Service de Médecine Interne CHRU de Lille), au 03 20 44 50 48.

Vendredi 14 octobre 2016 De 10 h à 12 h	Le lupus, que sais-je vraiment ?	
Vendredi 25 novembre 2016 De 10 h à 12 h	Prendre un traitement tous les jours, pourquoi ?	
Vendredi 9 décembre 2016 De 9 h 30 à 12 h 30	En expert je reconnais les signes d'une aggravation potentielle Lupus et atteinte rénale	
Vendredi 20 janvier 2017 De 10 h à 12 h	Je lis et je comprends le courrier de mon médecin spécialiste	
Vendredi 3 mars 2017 De 10 h à 12 h 30	Lupus et grossesse Lupus et contraception	
Vendredi 17 mars 2017 De 10 h à 12 h	Lupus et atteinte de la peau : Faire de mon miroir mon allié	
Vendredi 28 avril 2017 De 10 h à 12 h	Vivre avec le lupus Partage d'expériences	
Vendredi 19 mai 2017 De 10 h à 12 h	Les « inloupables » du lupus	
Vendredi 9 juin 2017 De 10 h à 12 h	Vive moi !	
Vendredi 23 juin 2017 De 10 h à 12 h	Mieux gérer ma fatigue	

## PROGRAMME ETP SCLERODERMIE

TOUTE PARTICIPATION AUX ATELIERS D'EDUCATION THERAPEUTIQUE DOIT ETRE IMPERATIVEMENT PRECEDEE D'UN ENTRETIEN PREALABLE

avec l'équipe d'éducation thérapeutique :

- Géraldine CONDETTE-WOJTASIK, Aurélie NOULLEZ (infirmières d'éducation) ;
- le Docteur Hélène MAILLARD ou le Docteur Sandrine MORELL-DUBOIS (praticiens hospitaliers).

Pour cela : merci d'appeler au Centre de Référence des Maladies Auto-immunes et Systémiques Rares « Sclérodémie Systémique », au 03 20 44 50 48.

Vendredi 30 septembre 2016 De 10 h à 12 h	La Sclérodémie, que sais-je vraiment ?	
Vendredi 18 novembre 2016 De 10 h à 12 h	Prendre un traitement tous les jours, pourquoi ?	
Vendredi 2 décembre 2016 De 10 h à 12 h	Je prends soin de mes mains : Prévention du Raynaud et des ulcères digitaux	
Vendredi 6 janvier 2017 De 10 h à 12 h	Je lis et je comprends le courrier de mon médecin spécialiste	
Vendredi 3 février 2017 De 10 h à 12 h	Les atteintes digestives de la sclérodémie : Prévention et traitement	
Vendredi 10 mars 2017 De 10 h à 12 h	Sclérodémie et atteinte pulmonaire	
Vendredi 31 mars 2017 De 10 h à 12 h	Vivre avec une sclérodémie Partage d'expérience	
Vendredi 12 mai 2017 De 10 h à 12 h	Sclérodémie et atteinte de la peau : Faire de mon miroir mon allié...	
Vendredi 2 juin 2017 De 10 h à 12 h	SCLEROQUIZZ	
Vendredi 16 juin 2017 De 10 h à 12 h	Vive moi !	
Vendredi 30 juin 2017 De 10 h à 12 h	Mieux gérer ma fatigue	
<u>Main sclérodémique et handicap :</u> Session ergothérapie individuelle : se rapprocher de l'équipe d'éducation thérapeutique pour RDV		

Annexe 3 : Newsletter Protocoles CRMR de Lille

# NEWSLETTER PROTOCOLES 7

Février 2017

## 4 INCLUSIONS

**RANDOMISATION:** Reovas  
**SCREENING:** Benlysta Beli+Ritux / Arcade  
**SCREENING Failure:** ETAP

### SSC

Rise / Senscis / FASST / Sclerocyc / Body IRM

### GOUGEROT

Benlysta / ETAP / D5181C00001

### LES

IFN-K-002 / TULIP / LUPIL-2 / NOBILITY / WinLupus

### A VENIR

ACT 14604 - SAR 156597 - Ac IgG4, SC, inhibiteur II4 et II13  
Evaluation du Rodnan - fibrose cutanée -  
Diag < 3ans - 10 <MRSS< 35

### Pensez-y

Lupil-2 ILT-101, SC, activation des LT rég -  
LED actif modéré à sévère

## Annexe 4 : Rapport d'activité du CRMR – Sclérodermie de Lille

**PIRAMIG**

**Rapport d'activité 2014**

**Centre de référence de la sclérodermie systémique - 1**

ARS Nord-Pas-de-Calais-Picardie  
590780193 - CHRU DE LILLE

F04. Centres de références pour la prise en charge des maladies rares (CRMR) : site coordonateur

Validation structure	Validation Établissement	Validation Établissement 2	Confirmation ARS
✓	✓		✗

Rapport édité le : 02/06/2016

  
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

## Identité de la structure

Nom de la structure : **Centre de référence de la sclérodémie systémique - 1**  
Établissement de rattachement : **590780193 - CHRU DE LILLE**  
FINESS Juridique : **590780193**  
FINESS Géographique : **590811279**

### LOCALISATION

Numéro : **0**  
Type de voie : **rue**  
Nom de voie : **Michel Polonovski**  
Département : **Nord**  
Code postal : **59037**  
Ville : **Lille**  
Code commune INSEE : **59350**

### CONTACTS STRUCTURE

**Référent rapport d'activité :**

**Monsieur DIDIER THEIS**  
03 20 44 65 17 | [didier.theis@chru-lille.fr](mailto:didier.theis@chru-lille.fr)

**Référent adjoint rapport d'activité :**

**Monsieur VINCENT DUPONT**  
03 20 44 44 56 | [vincent.dupont@chru-lille.fr](mailto:vincent.dupont@chru-lille.fr)

### CONTACTS ÉTABLISSEMENT

**Directeur de la structure :**

**Monsieur Jean olivier ARNAUD**  
03 20 44 59 62 | [jeanolivier.arnaud@chru-lille.fr](mailto:jeanolivier.arnaud@chru-lille.fr)

**Référent financier :**

**Monsieur Vincent DUPONT**  
03 20 44 59 62 | [vincent.dupont@chru-lille.fr](mailto:vincent.dupont@chru-lille.fr)

**Président CME :**

**Monsieur François-René PRUVOT**  
03 20 44 59 62 | [francois-rene.pruvot@chru-lille.fr](mailto:francois-rene.pruvot@chru-lille.fr)

### RÉFÉRENTS

**Référents DGOS**

Référent 1 : [helene.coulonjou@sante.gouv.fr](mailto:helene.coulonjou@sante.gouv.fr)  
Référent 2 : [audrey.christophe@sante.gouv.fr](mailto:audrey.christophe@sante.gouv.fr)  
Référent 3 :

**Référents ARS**

Référent 1 : [Franck.DESTON@ars.sante.fr](mailto:Franck.DESTON@ars.sante.fr)  
Référent 2 : [jerome.schlouck@ars.sante.fr](mailto:jerome.schlouck@ars.sante.fr)  
Référent 3 : [Stephanie.PACCOU@ars.sante.fr](mailto:Stephanie.PACCOU@ars.sante.fr)



## Sommaire

### Introduction

- Introduction au rapport d'activité CRMR
- Périmètre du rapport d'activité
- Présentation des chapitres du rapport

### A. Identification/Organisation/fonctionnement

### B. Moyens

- Description des équipes
- Données budgétaires et financières
  - Produits
  - Charges
- Remarques

### C.1. Coordination

- C.1. Coordination -Section 1 : Coordination interne
- C.1. Coordination - Section 2 : Coordination externe
  - Actions d'information et de communication organisées par le CRMR à destination de personnes extérieures au Centre (séminaires, congrès,...)
- Site internet

### C.3. Evaluation / Expertise

- Expertise clinique
  - Réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP)
  - Expertise clinique sur dossier
- Protocoles / guides de bonnes pratiques (y compris PNDS)
- Epidémiologie

### C.6. Formation

### C.7. Recherche

### C.8. Prise en charge

- File active
- Consultations
- Éducation thérapeutique
- Autre activité clinique
  - Hospitalisation de jour
  - Hospitalisation complète

### D. Perspectives / Projets spécifiques

- Objectifs stratégiques synthétiques

## Introduction

### Introduction au rapport d'activité CRMR

**ORGANISATION DU RECUEIL ET VALIDATION DU RAPPORT.** La période de référence du rapport d'activité est l'année civile 2014. Le rapport d'activité se déroulera en 4 phases : Phase 0. En amont du dispositif, le référent médical de chaque site CRMR contacte la DAF pour clarifier exactement le périmètre de son site. Phase 1. Les référents (médical et direction de l'établissement) de tous les sites CRMR reçoivent un mot de passe spécifique qui leur permet de renseigner leurs sections en propre :  
 • a. La direction de l'établissement renseigne le chapitre « moyens »  
 • b. Le référent médical du site CRMR renseigne l'ensemble des autres données.  
 • c. Remarque : pour les données d'activité (nombre d'hospitalisation et nombre de consultations) le référent médical du site contacte le DIM.  
 • d. Remarque : si le site renseigne CEMARA, et bientôt BAMARA, un certain nombre de champs d'activité pourront être pré-remplis.  
 Phase 2. Une fois 100% des données renseignées, le référent médical du site peut accéder sur sa page d'accueil au bouton de validation. La validation l'empêche de pouvoir faire d'autres modifications par la suite. Phase 3. Dans l'interface d'accès aux rapports d'activité, la direction de l'établissement a l'information du taux de remplissage et du fait que les données ont été validées ou non par le référent médical du site. A ce stade, l'établissement peut :  
 • a. Modifier /corriger le chapitre « B. Moyens »  
 • b. Dévalider le rapport d'activité du site et permettre au référent médical de faire des modifications éventuelles sur des indicateurs d'activité qui pourraient être erronés.  
 • c. Valider le rapport d'activité niveau établissement. Phase 4. Les 2 niveaux de validation étant réalisés, le site et l'établissement n'ont plus la possibilité de modifier le rapport d'activité. Celui-ci est considéré comme transmis à la DGOS et à l'ARS pour information. A ce stade, seule l'instance nationale peut redonner accès à l'établissement pour lui permettre de faire des corrections si c'est indispensable.

### Périmètre du rapport d'activité

**RÉPARTITION DU RAPPORT ENTRE LES SITES D'UN MÊME CRMR** Dans le rapport d'activité, chaque site coordonnateur ou constitutif d'un même CRMR renseigne les moyens mobilisés et les activités produites par les ressources humaines qui le composent où qui lui sont mis à disposition spécifiquement. Exemple 1 : pour certains domaines, comme la coordination, il se peut qu'un site constitutif complète les actions du site coordonnateur et passe une part non négligeable de temps à coordonner. Il faut que cela apparaisse. Exemple 2 : Pour la participation à des réunions pluridisciplinaires ou mono-disciplinaires (autres types de réunions), si au moins une personne de chaque site participe, chaque site peut ajouter 1 au nombre de réunions suivies. Par contre si 3 personnes d'un même site participent à la réunion, on ne peut comptabiliser qu'1 pour le site. Dans un même rapport, les mêmes événements ne doivent être comptabilisés qu'à un seul endroit. Exemple: Une action ne peut pas être comptabilisée à la fois dans les actions d'information et dans les formations.  
**PRÉCISIONS SUR LES RESSOURCES À INTÉGRER ET À EXCLURE** Dans le rapport d'activité, il ne faut pas seulement décrire les personnes « financées exclusivement par la MIG ». Le périmètre doit prendre en compte l'ensemble des équipes constituées du Centre. En effet, l'objectif est plus de comprendre comment le site s'est organisé pour répondre aux missions d'un CRMR (prise en charge de recours, coordination d'un réseau, expertise globale et pluridisciplinaire, enseignement et recherche) que de décrire spécifiquement ce que réalisent les personnes financées sur la MIG (pour rappel, la MIG ne finance pas l'ensemble du fonctionnement du CRMR mais seulement les surcoûts engendrés par ses missions d'intérêt général, en complément de la T2A). Si l'établissement a identifié une unité de gestion (ou unité fonctionnelle) correspondant à ce qui est réalisé sur le site CRMR, le travail d'identification des ressources n'en sera que plus facile. Sinon, il faut travailler avec la DAF pour identifier précisément les ressources mobilisées et les activités/recettes obtenues. Dans tous les cas, il est préconisé pour cette deuxième année d'harmoniser les points de vue entre le référent médical du site et la DAF. Il est demandé pour le site de décrire :  
 • les recettes liées à l'UF (même si la MIG ne couvre qu'une partie des recettes)  
 • les charges liées à l'UF  
 • les ETP liés à cette UF par profil  
 • l'activité quantitative et qualitative réalisées par les personnes (ETP) décrites dans la partie « Moyens »  
 La seule exception à ce dernier point est dans le chapitre : « C.8. Prise en charge / Autre activité clinique » pour le dénombrement de l'activité d'hospitalisation. En effet, même si cette activité d'hospitalisation est réalisée par du personnel hors du CRMR, il est demandé de la dénombrer dans ce rapport car ces données représentent des éléments de contexte importants. Exemple 1: Le périmètre étant focalisé sur la mission du

CRMR, il est important de ne faire apparaître que l'activité réalisée pour les maladies du CRMR, même si concrètement, le service de rattachement du CRMR peut prendre en charge des patients ayant d'autres maladies rares. Il est important de ne faire apparaître que les ressources et activités en lien avec le CRMR. Exemple 2: Du moment que les sites ont été identifiés comme coordonnateur ou constitutif au CRMR, ils doivent renseigner le rapport d'activité, même s'ils ne perçoivent aucune ressource propre pour remplir leur mission. Cas particulier du périmètre :1. Le médecin coordonnateur du CRMR ne doit renseigner que la quotité de temps qu'il consacre à ce CRMR. Si celui-ci consacre du temps à une filière de santé maladies rares, une chefferie de service ou d'autres projets financés par une MIG, il ne doit pas y faire référence. 2. Les PUPH, MCUPH et autres personnels dont tout ou partie de la rémunération est financé par les universités ne peuvent être affectés à 100%. Cette année, les directions financières proposeront des quotités d'affectation seuil les plus pertinentes. 3. Ne pas prendre en compte les quotités de temps et les charges mobilisées par les laboratoires de génétiques dans le cadre du CRMR. Ceux-ci recevant une MIG spécifique à cette mission, ils seront évalués ultérieurement. REMARQUES D'AIDE AU REMPLISSAGE Pour les structures n'ayant pas un logiciel de décompte de l'activité au fil de l'eau relativement fin comme CEMARA, certains critères comme le nombre d'avis d'expertise rendus sur dossier médical peuvent être relativement complexes à renseigner. Une estimation annuelle peut alors être calculée, en se fondant par exemple sur une période de référence. L'objectif du rapport étant d'appréhender la masse d'activité produite par votre centre, une tolérance d'une dizaine de pourcent peut être admise. Dans ce sens, si la réponse à un critère est 0, il sera considéré que cette activité n'est pas réalisée. CEMARA: Pour les structures ayant renseigné CEMARA sur 2014, le Rapport d'activité sera pré-rempli avec les données issues de ces bases. Merci de vérifier les informations remontées dans le rapport d'activité, en vous retournant vers CEMARA en cas de problème (si certaines remontées diffèrent par exemple).

## Présentation des chapitres du rapport

- A. Identification : permet de décrire le CRMR, ses particularités et son fonctionnement.
- B. Moyens : Permet de décrire les moyens mobilisés pour le CRMR, les effectifs en ETP sur l'année de référence, les recettes et les dépenses.
- C. 1. Coordination : Nombre de réunions et actions de coordination et d'information entre le CRMR / et les acteurs environnants (autres établissements de santé, autres CRMR, filières, associations...).
- C.3. Evaluation / Expertise : Reprend toutes les missions du CRMR d'évaluation et d'expertise réalisées sans la présence du patient.
- C.6. Formation : reprend les actions de formation réalisées par les personnels du CRMR.
- C.7. Recherche : reprend toutes les actions de recherche, notamment les publications et essais cliniques.
- C.8. Prise en charge : reprend toutes les activités du CRMR réalisées avec la présence de patient (consultations, hospitalisation de jour...).
- D. Perspectives / Projets spécifiques : Présentation synthétique des faits marquants que l'on doit considérer pour interpréter les résultats et perspectives du CRMR et anticiper les évolutions futures.

## A. Identification/Organisation/fonctionnement

### Présentation de la structure :

Le Centre de Référence des Maladies Autoimmunes et Systémiques rares est concentré au sein du service de Médecine Interne du CHRU de Lille dirigé par le Professeur Pierre-Yves Hatron. Ce service comprend 20 lits d'hospitalisation conventionnelle et 17 lits d'hospitalisation de jour et de semaine. Au sein de ce service de Médecine Interne, le CRMR a été individualisé avec des locaux spécifiques qui accueillent le personnel financé par le plan maladies rares. Le CRMR a des liens étroits avec différents services cliniques ou de diagnostic du CHU de Lille:

- Service de Cardiologie
- Service de Néphrologie
- Service Radiologie
- Service de Pneumologie
- Service Explorations Fonctionnelles Respiratoires
- Service de Pédiatrie
- Service de Neurologie
- Laboratoire d'Anatomie Pathologique
- Laboratoire d'Immunologie Clinique

Le rapport d'activité 2014 présenté tient compte de l'activité autour de la sclérodémie systémique au sein du service de Médecine Interne mais aussi au sein du service de Cardiologie qui prend très régulièrement en charge les patients atteints de sclérodémie systémique compliqués ou suspects d'HTAP. Ce rapport 2014 présente aussi toute l'activité couvrant les autres maladies auto-immunes et systémiques rares dans lesquelles le CRMR est tout autant impliqué en termes de soins, recherche et enseignement.

### Les missions du centre sont :

Objectif « assurer l'équité pour l'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge des personnes souffrant de sclérodémie et de maladies autoimmunes systémiques rares.

10 axes stratégiques :

Axe 1 : Développer des projets pour mieux connaître l'épidémiologie des maladies rares

Axe 2 : Reconnaître la spécificité des maladies rares

Axe 3 : Développer une information pour les malades, les professionnels de santé et le grand public concernant les maladies rares

Axe 4 : Former les professionnels de santé à mieux identifier les maladies rares

Axe 5 : Organiser le dépistage et l'accès aux tests diagnostiques

Axe 6 : Améliorer l'accès aux soins et la qualité de la prise en charge

Axe 7 : Poursuivre l'effort en faveur des médicaments orphelins

Axe 8 : Répondre aux besoins d'accompagnement spécifique des personnes atteintes de maladies rares et développer le soutien aux associations de malades

Axe 9 : Promouvoir la recherche et l'innovation, notamment pour les traitements

Axe10 : Développer des partenariats nationaux et européens

Filière de santé maladies rares à laquelle le CRMR est rattaché :

05 - FAIR

## B. Moyens

Est-ce que la totalité des ressources et des charges de votre centre sont retracées dans une unité de gestion/unité fonctionnelle dédiée ? :

Oui  
Non

### Description des équipes

Un ETP travaille 1607 heures par an soit : 1 ETP équivaut à 10 demi-journées de travail par semaine, 0,1 ETP = 1 demi-journée de travail par semaine, ...

Nombre d'ETP Médecins (ex. PH / PHC / PA) :	4,10
<i>Médecins participants également à la coordination</i>	
---> Dont nombre d'ETP PUPH et MCUPH :	2,30
Nombre d'ETP Paramédicaux (Inf / Cadres / CSS) :	2
Nombre d'ETP Secrétaires :	1
Nombre d'ETP de personnel scientifique :	0
<i>(Techniciens d'Etudes Cliniques, Attachés de Recherche Clinique, ingénieurs, ...)</i>	
---> Dont nombre d'ARC :	0
---> Dont nombre de TEC :	0
---> Dont nombre d'ingénieurs :	0
Nombre d'ETP Autres personnels :	1
<i>(Biostatisticien, Technicien, TIM,...) : ne pas compter les internes</i>	

Description des équipes constituées du site sur le même modèle que pour le personnel rattaché à une UF. Il faut également comptabiliser les contributeurs extérieurs aux équipes constituées du site mais qui participent régulièrement à la prise en charge globale des patients (biologistes, pharmaciens, rhumatologues, conseillers en génétique, ...). En revanche, les contributeurs extérieurs n'intervenant que de manière très ponctuelle (spécialiste extérieur n'intervenant que quelques fois par an sur centre, ...) ne sont pas à prendre en compte.

### Données budgétaires et financières

Le remplissage de cette partie est assuré par la direction administrative et financière de l'établissement

#### PRODUITS

(Montants en euros)

##### Produits versés par l'assurance maladie

Dotation issue de la MIG (compte 73118) :	300 383
Dotation issue du FIR (compte 7471) :	0

##### Autres produits liés à l'activité hors assurance maladie

Autres recettes non prises en charge par l'assurance maladie (compte 732) :	0
Produits des prestations faisant l'objet d'une tarification spécifique non prise en charge par l'assurance maladie (compte 7324) :	0
Produits des prestations de soins délivrées aux patients étrangers non assurés sociaux en France (compte 733) :	0
Prestations effectuées au profit des malades ou consultants d'un autre établissement (compte 734) :	0
Produits à la charge de l'état, collectivités territoriales et autres organismes publics (compte 735) :	0

**Autres produits**

Subventions d'exploitation et participations (compte 74) :	0
Autres produits de gestion courante (compte 75) :	0

**CHARGES***(Montants en euros)***Charges de personnel**

Personnel médical, charge en € au 31/12 (comptes 642, 6452, 6472) :	307 193
Personnel non médical, charge en € au 31/12 (comptes 641, 6451, 6471) :	177 632

**Charges à caractère médical**

Achats à caractère médical (comptes 60) :	391
---	-----

**Charges à caractère général et hôtelier**

Achats à caractère général et hôtelier (comptes 60) :	0
Impôts, taxes et versements assimilés (compte 63) :	0
Autres charges de gestion courante (fourniture consommable, entretien des locaux...) (compte 65) :	538

**Autres charges externes**

Autres charges externes (comptes 61, 62) :	2 862
<i>Comprend location de locaux</i>	

**Charges d'amortissements, de provisions et dépréciations, financières et charges exceptionnelles**

Charges exceptionnelles (comptes 67) :	0
Charges d'amortissement, de provisions et dépréciations, financières (compte 68) :	6 379

**Charges indirectes***(Définition du RTC)*

Frais de structure :	0
Autres charges indirectes :	111 319

## Remarques

Expliquer, si nécessaire, les difficultés rencontrées lors du recueil des données :

-

## C.1. Coordination

### C.1. Coordination -Section 1 : Coordination interne

La coordination interne renvoie à l'ensemble des actions qui participent à fédérer le réseau de structures du CRMR (par exemple l'organisation et l'animation de réunions – physiques ou non – entre les acteurs du CRMR, l'organisation et l'animation d'actions d'information internes au CRMR, etc.). Par contre, la coordination ne prend pas en compte des activités liées à la prise en charge de patients comme la planification et la participation aux RCP.

Quels acteurs participent à la coordination interne au CRMR :

Site coordonnateur  
Sites constitutifs  
Centres de compétences  
Laboratoires  
Autres

Qui pilote cette coordination ? :

**E. HACHULLA** coordonnateur du CRMR

Nombre de réunions internes au CRMR :

12

Nombre de réunions avec les centres de compétences rattachés au CRMR :

4

### C.1. Coordination - Section 2 : Coordination externe

La coordination externe renvoie à l'ensemble des actions et dispositifs d'information et de communication mis en place par le CRMR à destination des personnes et structures extérieures au Centre (usagers, professionnels, associations ...).

#### ACTIONS D'INFORMATION ET DE COMMUNICATION ORGANISÉES PAR LE CRMR À DESTINATION DE PERSONNES EXTÉRIEURES AU CENTRE (SÉMINAIRES, CONGRÈS,...)

Comprend les actions délivrées aux associations

##### Actions CRMR (ref c1)

Thème :

Médical  
Médico-social  
Scientifique

Nombre d'actions :

12

Nombre de participants total sur un an dans le public :

350



Public concerné :	Médical Paramédical Associations de patients ou familles Médico-social
-------------------	---

## Site internet

Le Centre a-t-il un site internet spécifique ? :	Oui Non
--	------------

## C.3. Evaluation / Expertise

### Expertise clinique

#### RÉUNIONS DE CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRES (RCP)

Nombre de réunions :

71

Nombre de cas :

426

#### EXPERTISE CLINIQUE SUR DOSSIER

Nombre d'avis d'expertise rendus sur dossier médical :

180

*Définition de l'avis d'expertise rendu sur dossier médical : Avis ou recommandation sur le cas d'un patient, rendu par un professionnel médical sollicité par un de ses pairs en raison de sa formation ou de ses compétences particulières et établi à partir de l'analyse du dossier médical de ce patient.*

### Protocoles / guides de bonnes pratiques (y compris PNDS)

Nombre de protocoles / guides de bonnes élaborés ou actualisés et terminés au cours de l'année (y compris PNDS) auxquels le site a participé :

0

### Epidémiologie

*La surveillance épidémiologique peut-être définie dans ce rapport comme la contribution au renseignement d'une base de données à vocation épidémiologique.*

Renseignez-vous CEMARA ? :

Oui  
Non

Avez-vous un outil de recueil de données informatisé (autre que CEMARA) susceptible de suivre vos patients ? :

Oui  
Non

## C.6. Formation

*Comptabiliser, sans les différencier, tous les enseignements universitaires, postuniversitaires (DU compris) et de développement professionnel continu (DPC).*

Nombre d'enseignements en lien avec les thématiques du centre :

10

Nombre d'heures d'enseignement en lien avec les thématiques du centre :

490

## C.7. Recherche

Remarque : les publications, points SIGAPS et points SIGREC doivent uniquement prendre en considération les travaux en lien avec les thématiques du CRMR

Cette section est à faire valider par la direction de la recherche clinique de votre établissement.

Nombre de publications en lien avec les thématiques du centre dans des revues à comité de lecture :

44

Nombre de points SIGAPS sur les quatre dernières années :

1 726

Nombre de points SIGREC sur les trois dernières années :

136

Nombre de projets de recherche à promotion institutionnelle en cours :

6

(par exemple au titre des programmes PHRC, PRME, PRT, PREPS et PHRIP ou d'autres programmes)

--> Dont nombre de projets dont vous êtes l'investigateur coordonnateur :

2

Nombre de projets de recherche à promotion industrielle en cours :

3

--> Dont nombre de projets dont vous êtes l'investigateur coordonnateur :

1

## C.8. Prise en charge

Dans ce chapitre, renseigner uniquement l'activité propre au site du CRMR

### File active

Nombre total de patients différents vus par le centre au cours de l'année :

**1 480**

*Précisions : nombre de patients uniques, déjà diagnostiqués ou non, ayant eu au moins une activité durant l'année considérée, connu aussi sous le nom de file active*

Nombre de patients vus pour la 1ère fois au cours de l'année :

**127**

*Précisions : Nombre de patients uniques ayant leur première activité durant l'année considérée, que le patient soit porteur sain, suspicion, confirmé ou même non malade (conseil génétique, test familiaux,...)*

### Consultations

Nombre de consultations médicales :

**3 676**

Nombre de consultations réalisées par d'autres professionnels :

**0**

*(paramédicaux, conseillers génétiques, ...)*

Pourcentage de patients hors Région :

**110**

Pourcentage de patients hors France :

**20**

*Par « France » nous entendons le territoire métropolitain et l'ensemble des DOM et des TOM.*

### Éducation thérapeutique

Nombre de séances d'éducation thérapeutique réalisées dans le cadre d'un programme autorisé :

**21**

### Autre activité clinique

#### HOSPITALISATION DE JOUR

Y a-t-il des places d'hospitalisation de jour au sein même du centre :	Oui Non
Si oui, combien ? :	
7	
Nombre de séjours au sein même du centre :	
497	
Nombre de séjours initiés par le centre au sein d'autres services de l'établissement :	
0	
<i>Si données disponibles</i>	
Nombre total de patients hospitalisés (Hdj) :	
354	
Pourcentage de patients hors Région :	30
Pourcentage de patients hors France :	0
<i>Par « France » nous entendons le territoire métropolitain et l'ensemble des DOM et des TOM.</i>	

### HOSPITALISATION COMPLÈTE

Y a-t-il des lits d'hospitalisation complète au sein même du centre :	Oui Non
Nombre de séjours initiés par le centre au sein d'autres services de l'établissement :	
0	
<i>Si données disponibles</i>	
Si oui, combien ? :	
23	
Nombre total de patients hospitalisés :	
240	
Nombre de séjours au sein même du centre :	
658	

## D. Perspectives / Projets spécifiques

### Objectifs stratégiques synthétiques

#### Remarques générales :

Le centre de référence des maladies auto-immunes et systémiques rares de Lille a obtenu en 2005 un label pour la sclérodémie systémique. En réalité, son activité en terme de soin, recherche clinique et thérapeutique, enseignement, couvre l'ensemble des domaines aujourd'hui rassemblés au sein de la filière des maladies auto-immunes et inflammatoires rares (FAI<sup>2</sup>R). Au-delà de la sclérodémie, le centre a les mêmes activités de soin, d'enseignement et de recherche dans le domaine du lupus systémique, des vascularites systémiques, des myopathies inflammatoires, des maladies auto-inflammatoires acquises ou génétiques et du syndrome des anti-phospholipides. Pour toutes ces raisons, le rapport PIRAMIG 2015 faisant l'inventaire de l'activité 2014 regroupe ces différentes thématiques.

Par ailleurs, il faut insister cette année encore sur le fait que ce rapport d'activité ne tient pas compte de certaines activités spécifiques du centre lié à son label :

- Temps passé par le coordonnateur du centre de référence et son équipe pour l'expertise de projets de recherche nationaux ou européens provenant des sociétés savantes, fondations,...etc.
- Temps passé par le coordonnateur du centre de référence et son équipe pour l'expertise d'articles venant de revues médicales nationales, européennes ou internationales.
- Temps passé par le coordonnateur du centre de référence et son équipe pour répondre aux sollicitations nationales, européennes voire internationales des industriels pour donner des lectures, animer ou présider des meetings.
- Temps passé par le coordonnateur du centre de référence depuis mars 2014 pour l'animation de la filière des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares (FAI<sup>2</sup>R) qu'il anime.

#### Relever les faits marquants de l'année (5 maximum) :

Les 5 faits marquants de l'année 2014 peuvent être résumés de la manière suivante :

- Nomination du coordonnateur du centre de référence comme animateur de la filière des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares (FAI<sup>2</sup>R).
- Acceptation pour publication d'un essai thérapeutique randomisé double aveugle dans la sclérodémie supporté par un grant de l'industrie pharmaceutique évaluant une nouvelle stratégie de traitement des ulcères digitaux de la sclérodémie.
- Mise en place du réseau CRI-IMIDIATE qui vise à structurer en France la recherche translationnelle autour des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares. Ce réseau labellisé suite à un appel d'offres européen F-CRIN est co-coordonné par le Professeur Eric HACHULLA.
- Nomination du Professeur Eric HACHULLA à la tête de la fédération hospitalo-universitaire ImmiNeNT qui vise au sein du campus hospitalo-universitaire de Lille à rassembler l'ensemble des équipes travaillant sur les maladies auto-immunes qu'elles soient cliniques ou de recherche. Ce label FHU a permis de répondre à l'appel d'offres national ANR RHU. Ce projet est piloté par le coordonnateur du centre de référence le Professeur Eric HACHULLA. L'expertise du projet est en cours.
- Concrétisation des projets d'éducation thérapeutique du patient avec évaluation des outils développés par le centre (jeu les inloupables, jeu scléroquizz).
- Forte implication du centre dans les essais thérapeutiques de phase 1 et de phase 2 dans le domaine des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires.

#### Présentez les objectifs stratégiques pour le site (5 maximum) :

Préciser 5 objectifs stratégiques pour le site :

- Animer la filière FAI<sup>®</sup>R, encourager les réunions pédagogiques, de formation, d'éducation thérapeutique du patient et encourager le développement et la mise à jour des PNDS au sein de la filière.
- Poursuivre le développement des programmes d'éducation thérapeutique du patient et développement de nouveaux outils qui les accompagnent.
- Poursuite de la veille épidémiologique des maladies rares en actualisant les bases de données et les observatoires auxquels participe le centre et faciliter le développement de nouveaux observatoires comme le lupus systémique, le syndrome des anti-phospholipides.
- Répondre aux exigences de la BNDMR.
- Poursuivre les essais thérapeutiques de phase 1 et 2 au sein du centre de référence et encourager la recherche translationnelle en partenariat avec l'unité Inserm n°995 dans le but d'identifier des nouvelles cibles thérapeutiques.

Présentez les objectifs stratégiques pour le centre (5 maximum) :

Préciser 5 objectifs stratégiques pour le centre sont les mêmes que pour le site puisqu'il représente la centre :

- Animer la filière FAI<sup>®</sup>R, encourager les réunions pédagogiques, de formation, d'éducation thérapeutique du patient et encourager le développement et la mise à jour des PNDS au sein de la filière.
- Poursuivre le développement des programmes d'éducation thérapeutique du patient et développement de nouveaux outils qui les accompagnent.
- Poursuite de la veille épidémiologique des maladies rares en actualisant les bases de données et les observatoires auxquels participe le centre et faciliter le développement de nouveaux observatoires comme le lupus systémique, le syndrome des anti-phospholipides.
- Répondre aux exigences de la BNDMR.
- Poursuivre les essais thérapeutiques de phase 1 et 2 au sein du centre de référence et encourager la recherche translationnelle en partenariat avec l'unité INSERM n°995 dans le but d'identifier des nouvelles cibles thérapeutiques.





## « Les essais cliniques dans le domaine des Maladies Rares »

“Aucune maladie n’est trop rare pour ne pas mériter attention” selon Orphanet.

Depuis le premier Plan National Maladie Rare, la prise en charge de ses maladies est devenue l’une des priorités nationales en matière de santé publique.

Dans ce contexte, des actions menées par les institutions publiques de santé et par les industriels pharmaceutiques n’ont cessé de sensibiliser l’ensemble de la population aux essais cliniques dans le domaine des maladies rares.

Manque de connaissances, difficultés de recrutement des patients dans les essais cliniques, nombre de patient limité pour les analyses statistiques, manque de rentabilité pour les laboratoires sont autant de difficultés qui freinent l’essor de solutions thérapeutiques.

Pour pallier à ces nombreux obstacles, c’est main dans la main que les institutions de santé, l’Industrie Pharmaceutique, les professionnels du secteur, patients et associations de patients ont œuvré dans la même direction pour vulgariser les maladies rares au plus grand nombre, et ainsi frayer un chemin plus confortable aux essais cliniques liés aux maladies rares.

**Mots clés : Essai Clinique, Plan national Maladie Rare, Maladies Rares, Communication, Sensibilisation.**

“No disease is too rare, not to deserve attention” according to Orphanet. Since the first National Rare Disease Plan, the management of these diseases became one of the national priorities in the public health area.

In this context, actions led by healthcare public institutions and pharmaceutical companies raised constantly the awareness on clinical trials in the field of rare diseases.

The lack of knowledge, the tough recruitment of patients on trials, the limited patient number for statistical study, the lack of cost-effectiveness for the pharmaceutical industry act as a brake to the development of therapeutic solutions.

To compensate and go through these obstacles, the healthcare institutions, the pharmaceutical industries, the professionals of the sector, patients and patient organizations worked side by side in tackling rare diseases to the greatest number, thus paving the way to rare disease clinical trials.

**Key Words : Clinical Trial, National Rare Disease Plan , Rare diseases, Communication, Awareness.**