

« Maladies rares »

Séance thématique

Mercredi 29 septembre 2021

14 h 00 à 17 h 00

*Salle des Actes
Faculté de Pharmacie de Paris*

Projet de programme

L'objectif est de faire le point sur la prise en charge des maladies rares du diagnostic au traitement en insistant sur le rôle de la recherche seront évoqués successivement :

L'épidémiologie de ces très nombreuses pathologies ainsi que l'avancée des méthodes diagnostic qu'elles soient « omiques » : génomique, transcritomiques et protéomiques ou qu'elles fassent l'objet d'un diagnostic néonatal en population générale. À cette occasion sera rappelé les difficultés des patients qui font souvent l'objet d'une errance diagnostic.

La recherche clinique sur les maladies rares pose des problèmes spécifiques, en particulier ceux liés à la faible taille des cohortes et à une connaissance souvent limitée de l'histoire naturelle de la maladie. La problématique de la reconnaissance de l'ASMR (amélioration du Service Médical Rendu) sera exposée

Les thérapies protéiques, géniques et cellulaires sont en passe de révolutionner les traitements de maladies génétiques jusqu'alors incurables. Les technologies développées pour les maladies rares sont à même d'apporter aussi un bénéfice à d'autres pathologies plus répandues. D'autres pistes de traitement seront présentées notamment le repositionnement de certains médicaments en prenant l'exemple du traitement du syndrome de Cloves par le repositionnement d'un médicament en cours de développement dans le cancer du sein triple négatif, et aujourd'hui mis sur le marché. Cette molécule a donné des résultats exceptionnels dans un essai clinique suivi d'une ATU pour contrôler la croissance anarchique des organes des patients.

Enfin le parcours de ces patients leur difficulté de prise en charge et les coûts engagés seront décrits

14 h 00 **Ouverture de la séance par Gilles AULAGNER** », *Président de l'Académie nationale de Pharmacie*

14 h 05 « **Épidémiologie des maladies rares, avancées des méthodes diagnostiques et errance diagnostique** » (20 min +10 Q/R)

Jean-Louis MANDEL, généticien, membre titulaire de l'Académie des Sciences, membre correspondant de l'Académie nationale de médecine

Résumé à venir

14 h 35 « **Recherche clinique sur les maladies rares et aspects industriels** » (20 min +10 Q/R)

Serge AMSELEM, Directeur de RADICO (Rare Diseases Cohortes) et Laurence RODRIGUEZ, Head of business unit Rare & Rare blood disorders de Sanofi-Genzyme

Résumé à venir.

15 h 05 « Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome » (15 min +5 Q/R)

Guillaume CANAUD, Hôpital Necker, INSERM

CLOVES syndrome (congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, epidermal naevi, scoliosis/skeletal and spinal syndrome) is a genetic disorder that results from somatic, mosaic gain-of-function mutations of the PIK3CA gene, and belongs to the spectrum of PIK3CA-related overgrowth syndromes (PROS). This rare condition has no specific treatment and a poor survival rate. Here, we describe a postnatal mouse model of PROS/CLOVES that partially recapitulates the human disease, and demonstrate the efficacy of BYL719, an inhibitor of PIK3CA, in preventing and improving organ dysfunction. On the basis of these results, we used BYL719 to treat nineteen patients with PROS. The drug improved the disease symptoms in all patients. Previously intractable vascular tumours became smaller, congestive heart failure was improved, hemihypertrophy was reduced, and scoliosis was attenuated. The treatment was not associated with any substantial side effects. In conclusion, this study provides the first direct evidence supporting PIK3CA inhibition as a promising therapeutic strategy in patients with PROS.

15 h 25 « **Maladies rares, sources d'innovations thérapeutiques** » (40 min +10 Q/R)

Serge BRAUN, Directeur scientifique de l'AFM téléthon, membre de l'Académie nationale de Pharmacie



Nous sommes tous porteurs de dizaines d'anomalies génétiques susceptibles un jour de provoquer une maladie rare dans nos familles. Leur nombre (plus de 7000, à 80% génétiques et à majorité extrêmement graves, touchant 350 millions de personnes dans le monde) constitue une diversité de pathologies affectant n'importe quel organe. À ce titre, elles constituent une formidable source de connaissance sur notre biologie et notre physiopathologie. C'est de ce fait un terrain fertile d'une multitude de preuves de concepts de traitements applicables au plus grand nombre et sur lesquels s'appuient de plus en plus les industriels.

Les biothérapies (thérapies géniques, cellulaires, édition du génome, protéines recombinantes) doivent leur essor en grande partie aux maladies rares. L'introduction de gènes dans les tissus à l'aide de transporteurs biologiques appelés « vecteurs », mise en œuvre pour les maladies génétiques neurodégénératives, les immunodéficiences, les cécités génétiques, ouvrent des pistes thérapeutiques et au premières mises sur le marché en oncologie, maladies du système nerveux central et périphérique ou maladies infectieuses. Des concepts novateurs tels que l'interférence à ARN ou le saut d'exon par oligonucléotides antisens, qui, de manière très spécifique et contrôlée, modulent (bloquent ou forcent) la fabrication de protéines par les cellules ont été mis au point pour des maladies rares neuromusculaires (myopathie de Duchenne, amyotrophie spinale) et ils sont explorés aujourd'hui dans toutes les « grandes pathologies » (ainsi, l'inactivation de protéines de tumeurs ou de virus permet d'entrevoir de nouveaux anti-cancéreux ou de nouveau anti-viraux)..

16 h 15 « **Parcours patient, Sciences humaines et sociales et rôle des associations de patients** » (20 min +10 Q/R)

Nathalie TRICLIN, Présidente de l'Alliance Maladies Rares et Yves MATILLON, Université Lyon

Le sujet des Maladies Rares permet de poser la question initiale de maladies, dont la fréquence et l'expression clinique conduisent à des prises en charge de personnes dans des conditions spécifiques. Cela va :

- de la prise en charge (souvent tardive) d'une personne dont on ne connaît pas la maladie initiale (qui en outre est une maladie peu fréquente)
- aux décisions politiques au sein de la santé publique d'un pays (par l'élaboration de plans nationaux par exemple)

Les maladies rares sont cependant nombreuses et concernent 7000 entités cliniques et in fine regroupent environ 2.5 à 3 millions de personnes en France

Ces maladies ont un impact sociétal indiscutable puisque les $\frac{3}{4}$ de personnes concernées sont des enfants. L'histoire des malades est souvent modélisable. Ces malades font souvent l'objet d'émissions grand public et de forte diffusion sur les réseaux sociaux. Ils ont donc un impact sociétal, politique et émotionnel fort.

Les caractéristiques médicales sont nombreuses : errance diagnostique fréquente, origine génétique inconstante, potentiels de recherche clinique limité (malgré les efforts engagés dans les années 90) et nous ne les détaillerons pas.

Les conséquences sociétales doivent être mieux comprises et prises en compte.

Nous nous concentrerons sur 3 aspects dont la compréhension est indispensable pour progresser dans l'avenir :

1 : L'arrivée des associations/organisations des malades/patients et usagers : aspects historiques, sociologiques parmi les acteurs du système de santé...)

2 : Les politiques publiques : de la prise de conscience à l'élaboration de plans nationaux à la stimulation de la recherche génétique et clinique en passant par la formation des professionnels de santé notamment (en soulignant que ceci explique notamment des temps de latence dans l'action qui ne se réduisent que très lentement). Nous en décrirons et en proposerons quelques caractéristiques

3 : La prise en compte des « Parcours » : des Parcours de soins aux Parcours de Vie en passant par les Parcours de santé. L'intérêt est de permettre une approche différente des projets de recherche, illustrant l'utilité d'une approche inter/trans/multi – disciplinaires dans la recherche... et en pratique des Sciences Sociales. Cette démarche pour un avenir meilleur est aidée par des méthodes aussi indispensables et utilisées en France pour permettre le maintien de l'autonomie chez les personnes âgées, contribuant à une convergence d'approche positive.

Clôture par Gilles AULAGNER, *Président de l'Académie nationale de Pharmacie*