



Comité National de l'Enfance

13 boulevard Lefebvre 75015 Paris

LES MALADIES ORPHELINES

Conférence présidée par

le Docteur Jean LAVAUD

Président du Comité National de l'Enfance

avec la participation

du Professeur Arnold MUNNICH

Département de Génétique

Hôpital Necker-Enfants Malades - Paris

LES MALADIES ORPHELINES EN 2008

du Docteur Geneviève BAUJAT

Département de Génétique

Hôpital Necker-Enfants Malades - Paris

PETITE TAILLE ET MALADIES OSSEUSES CONSTITUTIONNELLES

du Professeur Daniel SIDI

Chef du service de cardiologie infantile

Hôpital Necker-Enfants Malades - Paris

CARDIOPATHIES CONGÉNITALES

du Professeur Corinne ANTIGNAC

Département de Génétique

Hôpital Necker-Enfants Malades - Paris

NEPHROPATHIES HEREDITAIRES

de Madame Olivia NICLAS

Fédération des Maladies Orphelines - Paris

LE RÔLE DES ASSOCIATIONS

20 mars 2008



PROFESSEUR ARNOLD MUNNICH

Merci beaucoup Jean, merci d'avoir pris l'initiative d'inscrire la question des maladies rares à l'ordre du jour de cette belle réunion annuelle du MEDEC.

C'est en effet une belle initiative et ce pour plusieurs raisons :

La première raison est liée à l'incidence de ces affections ; contrairement à ce qu'on peut imaginer, car, si individuellement il est vrai qu'elles sont rares, collectivement, en revanche, c'est près de 3 à 4% des naissances qui sont concernées par ces maladies génétiques rares.

Si on se place dans l'hexagone cela fait près de 30.000 nouveaux cas par an ; si l'on est dans l'espace européen, on atteint 29 à 30 millions de citoyens touchés par ces affections. Le problème que nous, médecins, rencontrons, c'est que nous ne sommes pas face à un petit nombre de maladies fréquentes mais au contraire face à un grand nombre de maladies très rares. De sorte que le praticien que vous êtes, confronté à ces affections, est pris en tenailles entre des patients qui sont souvent très informés et un corps de spécialistes qui a su s'organiser et qui progresse lentement mais sûrement. Donc, la place du médecin généraliste dans ce dispositif est très délicate et surtout, elle est essentielle. Pris en tenailles entre le monde associatif de plus en plus dynamique (Mme NICLAS vous en parlera), les spécialistes dans les hôpitaux et les familles, votre place est très délicate. Souvent vous êtes amenés à voir des patients atteints de maladies rares et qui en savent souvent plus que vous ; elles arrivent avec une énorme documentation, une quantité d'informations que tout un chacun ne saurait, ni ne pourrait connaître.

Loin de nous aujourd'hui l'idée de prétendre qu'en 1 h 30 nous allons vous enseigner l'ensemble des maladies rares mais je voudrais vous décrire en quelques mots le dispositif tel qu'il est actuellement et comment vous pouvez trouver et prendre votre place dans ce dispositif.

Il y a quelque 5 ans maintenant qu'un Plan National Maladies Rares a été lancé par différents ministres dont Bernard KOUCHNER, Philippe DOUSTE-BLAZY et Xavier BERTRAND. Tout récemment, alors que les associations s'inquiétaient du devenir de ce plan national maladies rares, le Président de la République s'est engagé à poursuivre son action.

Cette action a pris la forme d'un soutien à des centres dits de référence, par pathologie rare, qui maillent maintenant le territoire. Il y a dans toutes les grandes régions des experts de ces maladies qui se sont organisés en centres de référence : plusieurs pour les maladies les moins rares, un seul sur l'hexagone pour les maladies vraiment très rares.

Ces centres ont coopté des centres de compétences de sorte qu'il existe aujourd'hui un dispositif en étoile qui couvre une grande part des maladies orphelines en France. Il faut dire que le monde associatif a joué un rôle essentiel : sans lui il est probable que les politiques n'auraient pas accédé à la demande des hospitalo-universitaires qui étaient désireux d'être soutenus.

Quelle forme cela a-t-il pris ?

- la création de postes de praticiens hospitaliers,
- la formation de personnel paramédical et médico-social,
- la création de postes de secrétariat etc.

De manière à :

- informer les familles,
- diagnostiquer de mieux en mieux ces maladies,
- prendre en charge le mieux possible les malades,
- et enfin, insérer les enfants et l'ensemble des patients dans le dispositif de manière à reconstruire avec eux et pour eux un projet pédagogique, un projet médico-social, un projet professionnel, un projet de vie. Nous n'avons pas vraiment de remèdes pour ces affections, mais la prise en charge optimisée permet d'assurer des lendemains bien meilleurs que jadis et cela signifie que dans bien des cas qui vont vous être exposés aujourd'hui, il n'y a pas de traitements étiologiques, pas de traitements curatifs mais on a une prise en charge dont l'optimisation permet d'arriver à un pronostic vital bien meilleur.

Juste par parenthèse, pour vous qui avez fait vos études médicales il y a quelques années, vous vous souvenez que lorsque nous étions étudiants, voici 20 ans, on nous disait que l'espérance de vie d'un enfant atteint de mucoviscidose, c'était 10 ans. Depuis, on a trouvé les gènes de la mucoviscidose, mais pour autant, il n'existe pas de traitement curatif de cette maladie.

Le gène est cloné, connu, il y a des mutations, mais on n'a pas transformé l'essai, on n'a pas transformé cette avancée en bénéfice thérapeutique direct pour le patient. Et pourtant, aujourd'hui l'espérance de vie est de 30 à 40 ans et on les voit dans les consultations de Conseil Génétique car ils font des projets pour avoir des enfants à leur tour. Que s'est-il passé entre les deux ? Cette prise en charge optimisée sans nécessairement de traitement de la cause mais la prise en charge des



conséquences des symptômes, a transformé le pronostic vital. De sorte que sans avoir un remède curateur, la prise en charge des symptômes permet de réserver à ces enfants un avenir bien meilleur. Pour finir, et avant de passer la parole au premier intervenant, je voudrais vous dire que l'intérêt ne se limite pas à la prise en charge - bien que, même si c'était le seul bénéfice, ce serait déjà très bien, eu égard à la fréquence, à la complexité et à la demande des familles.

En réalité, le bénéfice est encore plus important qu'on ne peut le penser, car, dans le domaine des maladies fréquentes - c'est encore une boîte noire dans bien des cas - on se demande quels sont les gènes, les déterminants génétiques ou environnementaux, qui conditionnent l'émergence des maladies fréquentes comme l'infarctus du myocarde ou l'arthrite rhumatoïde, le diabète, l'obésité, l'hypertension. Il se trouve que par le biais des avancées réalisées dans le domaine des maladies rares, on a réussi à décomposer la complexité des maladies moins rares ou plus fréquentes et il se pourrait fort bien que dans un avenir proche, la recherche et la compréhension des maladies rares jettent une lumière tout à fait originale sur le démantèlement et la compréhension des maladies fréquentes.

C'est cela qui est extraordinaire : on va avoir au fond une décomposition de la complexité des maladies les plus communes grâce à l'étude des maladies rares.

Je vais prendre un exemple parmi d'autres ; dans le groupe de Valérie CORMIER, on travaille sur des maladies rarissimes. Elle a découvert il y a peu de temps le gène d'une maladie osseuse condensante (la maladie de Ghosal). Elle travaillait sur 2 ou 3 familles et a trouvé le gène de cette maladie qui s'avère être probablement un gène modificateur de l'ostéoporose, un des déterminants de l'ostéoporose.

Regardez comment l'on passe d'une maladie extrêmement rare, comme le syndrome de Ghosal, avec un gène que l'on finit par trouver, à un impact social et sociétal gigantesque puisque la compréhension du mécanisme normal et pathologique de construction des structures de l'os jette une lumière complètement inédite sur une affection qui elle est loin d'être rare puisqu'elle atteint des dizaines de millions de patients de par le monde. Il se pourrait donc bien que de la compréhension des maladies rares on aboutisse à une meilleure compréhension des maladies fréquentes, leur diagnostic, leur prévention, leur traitement.

Vous autres médecins généralistes, vous êtes confrontés à des situations extrêmement difficiles, nombreuses ; vous ne pouvez certainement pas prendre la mesure de la totalité de cette complexité mais nous allons vous donner aujourd'hui quelques zestes de ce que sont ces avancées et, grâce au dispositif mis en place dans le cadre du Plan National des Maladies Rares, grâce au réseau orphane, vous pourrez trouver des interlocuteurs en région, dans les grandes métropoles, dans le monde associatif qui vous permettront d'orienter de manière optimale vos patients et leurs familles.

Ce que nous ne souhaitons pas, c'est que vous soyez exclus du dispositif. Ce que nous voulons absolument, c'est au contraire que vous soyez les pivots de la prise en charge de ces enfants avec les centres de référence, avec les centres de compétences, avec les associations ; vous devez jouer ce rôle de médecin de proximité ; nous devons vous aider à accéder à cette connaissance de manière à ce que vous soyez de facto la pierre angulaire de cette amélioration de la condition des patients atteints de maladies rares.

C'est sans doute pour cette raison que le MEDEC a retenu l'idée du Comité National de l'Enfance d'aborder ce thème.



DOCTEUR GENEVIEVE BAUJAT

Je vais vous parler d'un premier groupe de maladies orphelines : les Maladies Osseuses Constitutionnelles (MOC).

Quelles sont ces pathologies dont vous avez déjà certainement entendu parler. Actuellement, même si ce sont des maladies dites rares, dans leur ensemble ce sont des pathologies très nombreuses puisque la dernière classification internationale de 2005 en dénombre plus de 350.

Elles sont réparties dans 37 groupes définis :

- selon l'origine moléculaire comme le groupe des pathologies associées à des anomalies du gène FGFR3,
- selon les anomalies radiologiques,
- selon les symptômes cliniques les plus importants,
- ou enfin selon les anomalies de la minéralisation.

Ces dernières années ont vu effectivement d'énormes avancées dans l'identification des bases moléculaires associées à ces pathologies : il y a plus de 140 gènes liés à ces pathologies et il reste encore du travail puisqu'aujourd'hui une centaine d'entités restent encore sans base moléculaire identifiée.

Quelques exemples des pathologies les plus fréquentes aujourd'hui :

- celles que l'on reconnaît dès la naissance, avec par exemple comme point d'appel, un retard de croissance avec des membres courts ; souvent des diagnostics évoqués en anténatal et qui ont pu faire discuter : l'achondroplasie, des chondrodysplasies ponctuées avec des ponctuations au niveau articulaire, la dysplasie diastrophique, les anomalies métaphysaires constitutionnelles ou encore des atteintes avec retard statural et luxations multiples. On discutera de certaines collagénopathies de type 2 ou des pathologies luxantes comme le syndrome de LARSEN. Toujours en période néonatale, devant des anomalies de la densité osseuse, on évoquera soit le groupe des ostéopétroses (hypercondensation) ou le groupe des ostéogénèses imparfaites (insuffisance de minéralisation).

Plus tardivement, selon l'aspect radiologique ou la présentation clinique, on pourra retrouver des anomalies épiphysaires, métaphysaires, les exostoses multiples ou la dysplasie fibreuse qui sont des proliférations de tissu cartilagineux ou fibreux intraosseux et toujours les anomalies de minéralisation qui peuvent être découvertes plus tardivement.

D'énormes progrès ont été faits ces dernières années pour identifier les gènes impliqués dans ces pathologies. Vous savez que ces anomalies peuvent être liées soit à des anomalies de la croissance osseuse, soit à des anomalies de son modelage, de la densité ou à des développements anarchiques de tissus fibreux ou cartilagineux dans le tissu osseux.

Juste pour rappel :

Le squelette, c'est de l'os et du cartilage ;

Les 3 cellules principales sont : - les chondrocytes dans le cartilage

- les ostéoblastes et ostéoclastes dans le tissu osseux.

On peut classer les protéines codées par des gènes aujourd'hui connus - ces protéines interviennent à des étapes multiples du développement de ce squelette.

Le diagnostic des MOC est essentiellement évoqué devant des anomalies cliniques et radiologiques : on distinguera d'une part les signes d'appel initiaux, puis on analysera très précisément les radiologies et les signes associés potentiellement présents.

La démarche diagnostique est très importante d'une part pour optimiser la prise en charge et évidemment pour proposer un conseil génétique à la famille – on souligne également le rôle des associations à qui l'on pourra adresser la famille lorsque le diagnostic sera posé.

Les signes d'appel sont très souvent présents en anténatal ou à la naissance :

- en anténatal, une anomalie avec un retard de croissance intra utérin non expliqué par une cause pédiatrique ;
- des déformations (une ectrodactylie) un thorax étroit qui fait évoquer le cadre des côtes courtes (dystrophie thoracique de Jeune, des fractures multiples antenatales ou perinatales, des polydactylies, des anomalies dans le positionnement des doigts (pouce en autostoppeur) dans la dysplasie diastrophique. Puis, au cours de la vie, - parfois les premières manifestations ne sont mises en évidence que plus tard - avec :
 - un retard de croissance (micromélie),
 - des extrémités courtes,
 - des limitations articulaires,
 - des douleurs inhabituelles,



- des fractures multiples,
- des déformations osseuses.

Ces signes cliniques imposent une analyse radiographique qui pourra être un élément clé du diagnostic, - comme dans le cadre de la chondrodysplasie ponctuée dans laquelle on retrouve le pouce en autostoppeur -, des anomalies métaphysaires importantes et un aplatissement des corps vertébraux pathologiques, évoquant une collagénopathie de type II.

Un radius curvus évoquant le cadre de la dyschondrostéose

Ou enfin des incurvations fémorales et tibiales dans le cadre du syndrome de Stüve-Wiedemann.

Les signes associés sont très importants pour établir le diagnostic :

- soit ils résultent de l'anomalie de croissance osseuse avec répercussions sur le système ORL, les insuffisances respiratoires restrictives, les compressions neurologiques

- soit ils concernent d'autres systèmes :

- atteinte des ligaments avec luxations multiples comme dans le syndrome de Larsen
- cardiopathies dans certaines pathologies comme la génopathie d'Ellis Van Creveld
- les anomalies cutanées et autres phanères, comme dans l'ostéoporose imparfaite,
- les pathologies avec anomalies de l'épaisseur cutanée,
- les anomalies ophtalmologiques que l'on retrouve dans le cadre des collagénopathies de type II,
- des signes de dysautonomie dans le syndrome de Stüve-Wiedemann,
- des fentes palatines de type Robin dans les collagénopathies de type II et le Larsen

Les études moléculaires sont rarement utiles pour le diagnostic. Elles sont indiquées dans le cadre du conseil génétique et dans certains cas très rares de difficultés diagnostiques.

La prise en charge est multidisciplinaire et au long cours avec une réelle interférence entre les structures médicochirurgicales dont le centre de référence, les structures de proximité avec les centres de compétences, les chercheurs et toutes les structures de rééducation, d'éducation, d'intégration professionnelle et sociale.

Actuellement court le plan maladies rares 2005/2008. Il existe un centre de référence pour les MOC qui a été labellisé en 2004. Il regroupe actuellement 4 sites : 2 sites pédiatriques (Necker et Trousseau) et 2 sites adultes (Cochin et Lariboisière). Les missions des centres de référence sont multiples :

- faciliter les diagnostics pour apporter des diagnostics de certitude,
- donner une expertise de diagnostic pour les cas difficiles,
- améliorer les liens entre les cliniciens et les chercheurs pour les programmes de recherches cliniques et thérapeutiques,
- réaliser des référentiels de traitement afin d'assurer une prise en charge plus cohérente et homogène sur l'ensemble du territoire avec un relais avec les différents correspondants médicaux et paramédicaux.
- participer à la surveillance épidémiologique en lien avec l'InVS. C'est dans ce but qu'a été créée la banque de données CEMARA en lien également avec Orphanet et Gene Atlas.

Autre aspect très important dans les missions des Centres de Référence, favoriser la transition de la prise en charge entre l'âge pédiatrique et l'âge adulte.

Cette année, ont été labellisés des Centres de Compétences au niveau des régions, au nombre de 13 pour les MOC, dispersés sur le territoire. Chaque Centre de Compétences regroupe une équipe pluridisciplinaire médicale et chirurgicale avec un généticien. Ces Centres de Compétences sont en étroite relation avec le Centre de Référence et permettent de mieux organiser la filière de soins. Ils participent aux conduites diagnostiques, organisent la prise en charge localement, sont le lien avec tous les acteurs médico-sociaux et participent aux travaux de recherche, notamment les suivis de cohorte.

Deux exemples :

1. l'achondroplasie, l'une des maladies les plus connues et qui représente 1 sur 15.000 à 1 sur 30.000 naissances.

L'achondroplasie se caractérise par l'association :

- d'un retard statural post natal
- d'une micromélie
- d'une macrocéphalie, avec un aplatissement de la racine du nez.



La radiographie confirmera la suspicion diagnostique avec, notamment, des ailes iliaques courtes, avec un éperon interne, les extrémités fémorales translucides et des corps vertébraux aplatis.

Les complications sont différentes selon l'âge :

- chez le nourrisson, on a essentiellement les complications neurochirurgicales par sténose du trou occipital, responsable d'une majoration de l'hypertonie et de difficultés respiratoires potentiellement très graves.

- Ces enfants doivent bénéficier d'un suivi neuro-orthopédique précoce, une IRM médullaire systématique dans les premiers mois de vie et si besoin une décompression du trou occipital.

- Par ailleurs, ils souffrent d'une hypotonie néonatale, avec un développement cognitif parfait par ailleurs, responsable d'une cyphose dorsale prise en charge de façon systématique par des petits corsets dès qu'ils se tiennent assis. Enfin, à cause de l'aplatissement de la racine du nez et de l'étroitesse du trou occipital, ils ont des complications respiratoires qui nécessitent un suivi : des saturations nocturnes régulières.

- quand ils grandissent, les difficultés sont autres :

. essentiellement des incurvations des membres, qui sont opérables ;

. une sténose du canal lombaire entraînant des complications neurologiques très invalidantes exigeant une prise en charge spécialisée. Ces patients devront être suivis tout au long de leur vie et l'on doit envisager avec eux le Conseil Génétique pour la réalisation de grossesse.

Les bases moléculaires de l'achondroplasie : le gène FGFR3 est impliqué dans ce syndrome avec une mutation prédominante au niveau du domaine transmembranaire.

Le Conseil Génétique sera rassurant pour des parents ayant déjà eu un enfant atteint, ces mutations surviennent de façon quasiment systématique de façon nouvelle (de novo) chez l'enfant.

2. L'ostéogénèse imparfaite associée :

- des fractures multiples,

- un retard statural variable,

- des déformations des membres,

- des sclérotiques bleues, inconstant,

- une dentinogénèse imparfaite,

- une hyperlaxité ligamentaire,

- parfois des surdités de transmission

La fréquence est à peu près la même que celle de l'achondroplasie

Le diagnostic est porté par l'association de ces signes cliniques et d'une transparence osseuse accentuée, plus la présence non constante d'os wormiens au niveau de la radiographie du crâne.

Il existe une grande variabilité de présentation clinique de cette maladie, avec des formes extrêmement modérées se manifestant uniquement par quelques fractures et des formes extrêmement sévères, létales en anténatal ou en post natal immédiat.

Les complications sont également variées. Les fractures multiples nécessitent des enclouages afin de prévenir l'apparition de nouvelles fractures ;

les enfants sont douloureux :

- en raison des fractures, mais aussi parce qu'ils souffrent de syndromes douloureux chroniques, mal expliqués sur le plan étiopathogénique,

- et de la déformation des os longs et du rachis avec pour conséquence des insuffisances respiratoires restrictives.

La prise en charge associée :

- une prise en charge fonctionnelle par kinésithérapie régulière pour un entretien musculaire qui va optimiser la qualité osseuse,

- la prise en charge du syndrome douloureux par l'utilisation d'un kit antidouleur, remis aux parents, à qui l'on apprend à gérer une fracture à la maison,

- les soins dentaires qui doivent être très réguliers et précoces,

- et enfin, un suivi multidisciplinaire orthopédique, ORL et endocrinologique.

Ces pathologies illustrent l'indispensable collaboration entre les différents partenaires : chercheurs en lien avec les structures de recherches européennes et internationales, les structures médico-chirurgicales (Centres de Référence et Centres de Compétences) et les médecins référents locaux.



PROFESSEUR DANIEL SIDI

Je suis très heureux d'être ici. Comme il est impossible de parler en 20 minutes de l'ensemble des cardiopathies congénitales (CC), j'ai choisi l'exemple de cardiopathies diagnostiquées avant la naissance parce que c'est cela, à mon avis, la grande nouveauté et si l'on parle de maladies rares et de Centres de Référence, nous sommes Centre de Référence avec Marie Lannelongue, pour ce que l'on appelle la « M 3 C », c'est-à-dire les Cardiopathies Congénitales complexes qui, à 90%, sont diagnostiquées in utero.

Comme Geneviève BAJJAT, je vous confirme l'organisation de la prise en charge en Centres de Référence, Centres de Compétences, Réseaux, etc ; tout le monde est utile, bravo !

Mais, pour essayer d'avancer, je voudrais vous dire que dans leur ensemble, c'est plus de 1% des nouveau-nés et si l'on ajoutait les bicuspidies aortiques, les CIV trabéculées, ce serait davantage ; ce ne serait pas une maladie rare, mais individuellement, les cardiopathies congénitales complexes, posent des problèmes très spécifiques et sont donc incluses dans la séance d'aujourd'hui.

La révolution récente c'est le diagnostic prénatal et ses conséquences. Celles-ci sont importantes car elles impliquent des choix :

- le choix parental pour une interruption médicale de grossesse,
- le choix d'une famille d'un accompagnement, sans traitement à la naissance, pour des cardiopathies létales,
- la prise en charge optimale néonatale qui est beaucoup plus satisfaisante puisqu'elle permettra de mieux guérir un enfant en diminuant la mortalité et la morbidité et je vous donnerai brièvement l'exemple de la transposition des gros vaisseaux,
- et enfin l'importance d'informer très vite les parents sur le pronostic pour qu'ils aient les connaissances maximales pour faire leur choix en fonction de leur éthique.

Je voudrais rendre un grand hommage à Laurent FERMONTE qui, dans les années 80, a été le pionnier et qui a eu l'intelligence de comprendre que dans le diagnostic prénatal, il fallait impliquer les obstétriciens ; les anglosaxons faisaient réaliser les examens par des cardiopédiatres spécialisés qui se fatiguaient, s'usaient, - en dehors du fait que cela leur rapportait de l'argent mais ce n'était pas une satisfaction extraordinaire -, parce que lorsqu'on examine 100 personnes pour faire un diagnostic, cela n'est évidemment pas rentable.

Laurent FERMONTE a, pendant des années, enseigné les obstétriciens à faire des photos (on ne pouvait leur enseigner la cardiopathie parce que déjà c'est très dur). Ils ont donc fait ces photos et quand ils avaient un doute, ils référaient le malade et c'est comme cela que l'on a pu faire 1 diagnostic sur 3, puis sur 2 malades et il faut dire que maintenant, les obstétriciens, en tout cas en Ile de France, sont extraordinaires et ils font des diagnostics plus précis que beaucoup de cardiopédiatres.

Le diagnostic évidemment a une telle responsabilité qu'il ne souffre pas la médiocrité ; autrement dit, l'expertise doit être absolument parfaite, parce que vous imaginez le drame de ce qui peut se passer. Il doit être bien suspecté par l'obstétricien, bien expertisé par le cardiopédiatre, bien expliqué par le cardiopédiatre qui prendra en charge l'enfant, et bien compris par les parents et encore un grand merci à Laurent FERMONTE qui a fait que nous sommes les champions du monde dans ce domaine là.

Les alternatives possibles, vous le voyez, sont très importantes. C'est quand même grave de prendre la décision d'une interruption de grossesse qu'on ne décidera évidemment que si la malformation est incurable et s'il y a un risque maternel à poursuivre la grossesse. Bien évidemment, on peut parler du risque psychologique mais cela nous amènerait plus loin.

Il y a l'option de l'accompagnement post-natal mais là il ne faut pas se tromper ; c'est limité à quelques malformations, lorsqu'elles vont décéder spontanément à la naissance si l'on n'agit pas de façon intensive, par exemple en pratiquant la ventilation artificielle. Elle ne s'applique pas à des malformations incurables, mais éventuellement très handicapantes, qui vont survivre parfois très longtemps et donc le choix entre interruption de grossesse et accompagnement n'est pas toujours aussi évident. Il l'est pour les hypoplasies du ventricule gauche qui meurent dans 95% des cas en quelques jours, mais il ne l'est pas pour les ventricules uniques avec sténose pulmonaire ou les cardiopathies complexes associées à des polymalformations qui peuvent, selon le désir des parents, justifier éventuellement d'une interruption médicale de grossesse. Là, on n'a pas le choix, seule l'interruption évitera la pénibilité pour l'enfant et sa famille.

Ce qui est beaucoup mieux évidemment, ce sont les malformations pour lesquelles on peut améliorer la prise en charge. Les conséquences d'un diagnostic imparfait prénatal sont évidemment catastrophiques. Imaginez le faux positif - le pire de tout - ou le faux négatif qui va provoquer



éventuellement des problèmes maintenant mais, nous sommes tellement bons - que les obstétriciens et les pédiatres ne voient plus jamais de transpositions des gros vaisseaux puisqu'on les a presque tous diagnostiqués en ante-natal. Quelquefois il y a des retards au diagnostic lorsqu'on a raté la malformation in utero.

Il y a aussi les diagnostics incomplets qui débouchent évidemment sur une information incomplète et un choix qui n'est pas parfait et pas complètement réfléchi par les parents.

Avec un diagnostic prénatal mal expliqué ou mal compris, vous imaginez le stress lors de la découverte ! On arrive à supprimer ces situations en multipliant les intervenants de façon à ce que le premier annonce simplement, le 2^{ème} explique, le 3^{ème} reprend, etc... Les parents finissent ainsi à mieux sentir les choses sans que - je dirais - l'émotion les envahisse. Cela prend énormément de temps ; il faut à tout prix éviter les décisions inadaptées des familles, l'angoisse et le mal être.

Pour les cardiopathies curables - et l'on en voit énormément - il faut absolument que notre rôle permette d'éviter des IMG abusives.

Mais, malheureusement, le mythe de l'être parfait, imaginaire, aboutit à ce que beaucoup de mères refusent des malformations éventuellement bénignes voire des malformations qui guériront in utero. Et cela peut déboucher sur la catastrophe absolue.

Il faut éviter les complications illégitimes en n'ayant pas organisé le transfert in utero de la maman pour une cardiopathie qui peut se compliquer dès la naissance.

Il faut aussi favoriser au maximum la convivialité, c'est-à-dire ne pas - pour des raisons logistiques - séparer l'enfant de sa mère après la naissance.

Pour les cardiopathies graves ou incurables, il faut bien expliquer aux parents qui ont tendance à dire : « faites tout ce que vous pouvez » que c'est un engrenage catastrophique pour le futur bébé, pour sa famille, pour la société.

Il faut respecter la loi aussi et savoir qu'elle autorise l'IMG pour les cardiopathies incurables jusqu'au terme. La France est un des rares pays dans la communauté européenne où c'est le cas.

Elle autorise aussi l'accompagnement des malformations létales à court terme sans les traiter, à condition qu'elles soient létales sans une intervention active.

Elle n'autorise pas l'euthanasie des nouveau-nés avec cardiopathies non létales.

Comme je vous l'ai dit, il y a beaucoup de monde à intervenir autour de ce fœtus chez qui on a découvert une anomalie. C'est en général le cardiopédiatre qui le voit en dernier et il a besoin d'être sûr que le généticien ne se soit pas trompé et que l'on puisse donner la bonne information. Il serait terrible que l'on découvre après une anomalie chromosomique si l'on n'a pas fait d'amniocentèse ou établi le cariotype (comme vous le savez il ne suffit pas de compter les chromosomes !)

Il ne faut pas se précipiter et si l'on ne veut pas de drame, il faut en discuter avec les généticiens. On en discute souvent avec Arnold MUNNICH pour essayer de trouver une solution.

Il y a évidemment des associations malformatives dans lesquelles on trouve des anomalies chromosomiques. Quand j'ai commencé ma cardiologie pédiatrique et que j'étais chef de clinique, il n'y avait que la Trisomie 21 et je dois dire que maintenant vous reconnaissez, peut-être les pédiatres, le syndrome de Di George avec microdélétion du chromosome 22. Il est plus fréquent pour nous que la trisomie 21 puisqu'il est associé à un très grand nombre de cardiopathies conotruncales. Evidemment, cela est moins grave, mais il faut que les parents sachent ce qu'ils vont avoir.

Il y a une relativité importante, c'est que votre conception à vous n'est pas forcément celle que vont avoir les gens qui ont une autre culture que la vôtre.

Ce qui est guérissable, très brièvement : on peut dire qu'aujourd'hui, en 2008, quand on peut voir 2 ventricules, 2 valves auriculo-ventriculaires et 1 valve aortique avec 2 artères pulmonaires identifiables, on devrait y arriver.

Ce qui est raisonnable et porte à déconseiller l'IMG, même si l'on est moins tranquille, c'est par exemple un enfant qui a une sténose de la valve aortique. On ne sait pas très bien la réparer, ce serait une catastrophe d'avoir à la changer, le ventricule gauche en dessous est quand même très important pour la vie ; on prend un petit risque, si la forme est sévère, à dire aux parents : « on va guérir votre enfant » car on ne réussira pas toujours.

Le canal atrioventriculaire (CAV) avec 2 ventricules équilibrés, cela va.

L'information, la façon de parler, vous le savez tous, c'est de la blague. D'ailleurs, les gens qui nous envoient des parents, à Damien BONNET, mon adjoint, ou moi, ils les envoient à l'un ou l'autre selon ce qu'ils souhaitent. Cela signifie bien que nous n'avons pas la même information, le même discours. Moi je raconte souvent les histoires que j'ai vécues pour essayer de convaincre. L'information c'est aussi influencer les gens.



Pour ce qui reste raisonnable, nous qui sommes experts-publics, on donnera ou non l'autorisation d'IMG ; vous avez des malformations pour lesquelles on sait que cela va être dur, qu'il y aura beaucoup d'opérations, qu'à chaque fois on sera inquiet, mais dans l'ensemble, on va arriver à quelque chose d'à peu près correct.

Pour ce qui est déraisonnable, pour lequel on ira même jusqu'à conseiller l'IMG, évidemment, ce sera le choix des parents, in fine, ce sont :

- les mauvais ventricules uniques,
- les mauvaises atrésies pulmonaires, lorsqu'il n'y a pas d'artère pulmonaire,
- les cardiopathies qui s'associent à des anomalies majeures qui vont avoir un gros retard psycho-moteur.

Dans tous ces cas-là il faut mettre en garde les parents.

Plus intéressant et qui nous rend fiers de ce qu'a apporté le diagnostic prénatal, c'est lorsqu'on a diagnostiqué une malformation cardiaque qu'on va éventuellement sauver ou améliorer ou éviter la morbidité en la transférant d'emblée dans une unité où cet enfant sera reçu par des gens compétents à la fois en néonatalogie, en réanimation et en cardiologie pédiatrique.

Là aussi, il y a des choses qui sont indispensables, qui aujourd'hui seraient des fautes graves qui pourraient nous amener peut-être devant le juge.

Encore la semaine dernière, un enfant est né avec une transposition des gros vaisseaux ; nous étions en salle de travail et l'on a fait une atrioseptotomie de Rashkind (manœuvre qui consiste à créer artificiellement une communication entre l'oreillette droite et l'oreillette gauche) à une minute de vie. Si nous étions intervenus 5 minutes plus tard, je pense que l'enfant serait mort. Il va très bien, il a été opéré avant-hier, il est sorti de réanimation, il est guéri. Ne serait-ce que pour cela, cela vaut vraiment le coup d'avoir réalisé ce diagnostic prénatal. Donc, la transposition des gros vaisseaux, c'est vraiment le chef de file de ces diagnostics antenataux.

On conseille fortement, pour un certain nombre d'autres malformations qui nécessitent une surveillance spécialisée, de réaliser l'accouchement dans une maternité de niveau 3 ; de temps en temps on dit : « ce n'est pas indispensable, mais ce serait tellement bien que vous soyez bien avec votre enfant et que tout de suite vous sachiez, puisque vous y pensez depuis très longtemps, que finalement ce ne sera pas trop grave ». C'est là un conseil pour la convivialité.

Il y a aussi des cas où c'est vraiment inutile et quand on peut leur dire que ce n'est vraiment pas la peine de venir dans une maternité à haut risque, à Necker par exemple, cela rassure les mères qui vivent mieux la suite de leur grossesse.

La transposition des gros vaisseaux se voit comme le nez au milieu du visage, les vaisseaux sont parallèles, l'aorte est en avant ; le canal artériel et le foramen ovale seront les deux communications qui permettront au sang de se mélanger et que tout le sang bleu ne retourne pas dans l'aorte et tout le sang rouge dans l'artère pulmonaire.

On montre ce schéma aux parents. Dans la manœuvre de Rashkind, on passe par l'ombilic, on gonfle le ballon, on craque la membrane etc et, en quelques secondes, l'enfant est oxygéné ; il est sauvé. On l'envoie quelques jours plus tard chez le chirurgien qui transfère les artères coronaires.

Autre exemple : une malformation très grave : le retour veineux pulmonaire anormal total infradiaphragmatique : la médecine n'y peut rien. Il a été opéré à ½ heure de vie car transféré en salle d'opération située au même niveau dans la maternité de Necker. Merci à l'obstétricien qui a vu cette malformation car dans ce cas, le cœur est normal, seules les veines pulmonaires sont atteintes.

Autre stratégie : des parents prêts à se battre contre une hypoplasie du ventricule gauche ; pourquoi pas, c'est leur droit le plus strict.

A ce moment-là, on va minimiser les risques avec une prise en charge dès la naissance, avec réanimation préopératoire, multipliant les chances de bien fonctionner sur le long terme.

Il existe d'autres techniques que la chirurgie, par exemple le cathéter interventionnel. On a pu monter une sonde et dilater la sténose de la valve pulmonaire très sévère chez cet enfant qui était très bleu, avec des prostaglandines, pendant 15 jours - son ventricule droit s'est bien amélioré et cet enfant a été guéri.

On pourrait envisager également la même chose pour d'autres malformations comme la sténose aortique tout en sachant bien sûr que la valve aortique est autrement plus importante que la valve pulmonaire ; il ne faut pas la déchirer.

Vous le savez, on est très embêté par les coarctations de l'aorte car ce sont des malformations congénitales qui apparaissent après la naissance lorsque le canal artériel se ferme. Là, c'est le piège et cela peut tuer. Grâce au diagnostic prénatal des asymétries des ventricules, même s'il s'agit de toutes petites anomalies, on a pu maintenant identifier le groupe à risque.



Ces enfants-là, il faut les garder une bonne semaine à l'hôpital et bien observer ce qui se passe sur la crosse de l'aorte quand le canal artériel se ferme.
On a 150 enfants hospitalisés par an et qui sont traités localement. Cela se passe finalement très bien et je crois que le cœur avait une toute petite place dans cette conférence.



MADAME LE PROFESSEUR CORINNE ANTIGNAC

Il est totalement impossible en 15 à 20 minutes de vous parler de l'ensemble des néphropathies héréditaires et de vous faire un exposé complet.

J'ai donc choisi de traiter des points communs entre différentes néphropathies héréditaires et d'aborder un certain nombre de problèmes de prise en charge.

Ce qui nous a frappés au fil des années avec les efforts de la génétique et la meilleure caractérisation phénotypique, c'est la très grande hétérogénéité à la fois clinique et génétique.

Au niveau du rein, du néphron, on constate que les maladies génétiques touchent tous les segments du néphron que ce soit le glomérule, les segments du tube, etc. A cela s'ajoutent les maladies kystiques et toutes les hypodysplasies qui maintenant rentrent dans les maladies orphelines (la polykystose autosomique dominante n'est pas une maladie rare, mais toutes les autres qui augmentent au fil des années sont des maladies rares, voire très rares).

D'un point de vue génétique, la difficulté vient du fait que des mutations de différents gènes peuvent provoquer une même maladie ; par exemple dans la néphronophtose, un premier gène a été identifié il y a une dizaine d'années ; aujourd'hui on sait qu'il y en a au moins 9 à 10. Il en est de même dans le syndrome de Bardet-Bredl, excessivement rare, pour lequel au moins 12 gènes ont été caractérisés.

A l'inverse, l'autre surprise c'est la grande hétérogénéité clinique, la variabilité phénotypique très importante ; les mêmes mutations, comme par exemple des délétions du gène NPHP1 dans la néphronophtose peuvent être détectées, on peut les voir dans des néphronophtoses juvéniles sans aucun symptôme extrarénal ou au contraire dans des formes avec rétinite pigmentaire ou atteinte cérébelleuse comme dans le syndrome de Joubert.

Donc, une grande difficulté pour classer les choses, établir des arbres décisionnels très compliqués à mettre en œuvre pour bien caractériser les maladies.

Autres points communs de toutes ces néphropathies :

- ce sont des maladies rares qui portent des noms complexes : syndrome de Senior-Loken, ostéonycho-dysplasie, etc ;
- Les atteintes extrarénales sont fréquentes, comme l'atteinte oculaire, de l'oreille, du foie, du système nerveux qu'il faut savoir rechercher systématiquement ;
- contrairement à ce que l'on a pu voir dans les maladies génétiques avec atteintes osseuses, dans les maladies rénales, il n'y a pas de douleurs, très peu de symptômes, d'où des retards diagnostiques parfois très importants. Clairement, quand on entend les familles, il s'est souvent écoulé un long délai entre le moment où les parents se rendent compte qu'il y a quelque chose qui ne va pas chez leur enfant et le moment où la maladie est diagnostiquée. J'ai encore vu la semaine dernière en consultation une dame qui m'a dit : « pendant un an, j'ai dit que mon enfant avait mal aux yeux et c'est tout juste si l'on ne m'a pas accusée de lui mettre du sable dans les yeux ». Cet enfant avait une cystinose, une maladie sévère, grave et qu'on a mis du temps à caractériser simplement car c'est une maladie très rare (environ 100 enfants en France). Par conséquent, devant des signes digestifs, un retard de croissance inexplicé, il faut penser aussi à une maladie rénale.

Autre chose très importante : aujourd'hui, ces enfants atteints de maladie rénale héréditaire survivent ; l'hémodialyse, la transplantation ont transformé leur vie. Il nous faut maintenant avoir une bonne stratégie de passage de la pédiatrie à la médecine adulte car nos collègues néphrologues adultes connaissent très peu ces maladies et ont donc beaucoup de mal à les prendre en charge.

A quoi sert une meilleure connaissance des maladies rénales héréditaires ? Permettre

- une meilleure compréhension de la physiopathologie,
- l'établissement de corrélations phénotypes/génotypes,
- la prise en charge générale des familles,
- le conseil génétique,
- le diagnostic prénatal.

Tout cela est très important et comme le dit souvent Arnold MUNNICH, le fait d'avoir la mutation, de connaître le gène impliqué, le fait de mettre un nom sur la maladie, cela constitue déjà une première partie de la prise en charge, même si malheureusement l'on sait qu'on ne pourra pas guérir l'enfant.

D'autre part, on peut prévenir et prendre en charge des atteintes extrarénales et proposer parfois de nouvelles voies thérapeutiques. D'où le rôle primordial des modèles animaux qui permettent de tester des traitements avant de les mettre en place chez l'enfant.

Quelques exemples de corrélations génotype/phénotype : Dans l'hyperoxalurie ou dans le syndrome d'Alport, il y a une corrélation très claire entre le type de mutation et la sévérité de la maladie.



Dans la polykystose rénale autosomique dominante, un peu en dehors du cadre des maladies rares, il y a des différences très nettes de volumes des reins et d'âges à l'insuffisance rénale terminale en fonction du type de gène.

Pour ce qui est des avancées physiopathologiques juste un petit mot sur les avancées très importantes dans le domaine des maladies kystiques. Il a en effet été montré que dans toutes les maladies kystiques, les gènes mutés codaient pour des protéines qui étaient toutes localisées dans cette espèce d'appendice qui se retrouve au pôle apical de pratiquement toutes les cellules épithéliales : le cil primaire - dont on pensait il y a encore quelques années qu'il n'avait aucun rôle, qu'il n'était qu'une sorte de résidu comme l'appendice. Il bénéficie aujourd'hui d'une littérature très importante, avec l'idée qu'il joue le rôle de « sensor » du flux dans le cas des maladies rénales ; l'absence ou l'altération de ce cil entraîne la prolifération des cellules et le développement des kystes. Autre grande avancée dans les syndromes néphrotiques : je vous rappellerai qu'il y a une dizaine d'années, personne, à part pour le syndrome néphrotique congénital, ne pensait que les syndromes néphrotiques étaient familiaux. Maintenant, de plus en plus, on connaît des mutations dans des gènes codant pour des protéines situées au niveau de la barrière de filtration glomérulaire qui conduisent à des syndromes néphrotiques qu'on appelle des syndromes néphrotiques cortico-résistant.

Pour ce qui est des innovations thérapeutiques, tout d'abord, même si ce n'est pas réellement une innovation, on sait aujourd'hui entraîner une néphroprotection ; avant de guérir, si l'on peut déjà prolonger, reculer la date d'apparition d'une insuffisance rénale terminale, bien évidemment c'est déjà cela de gagné. Et l'on sait que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les bloqueurs du récepteur AT1 de l'angiotensine 2 permettent dans certaines conditions de prolonger la survie rénale. Il est donc important, là encore, de pouvoir faire un diagnostic précoce et de pouvoir mettre en route un traitement. Bien évidemment, se pose la question de savoir quand commencer ce traitement. D'où la nécessité de mettre en œuvre des essais thérapeutiques qui peuvent être nationaux, voir européens, pour pouvoir avoir suffisamment d'enfants et ainsi mesurer l'efficacité et analyser les résultats de ces traitements.

Il y a aussi tous les traitements par les protéines recombinantes ; c'est maintenant une réalité dans la maladie de Fabry, que l'on peut traiter par l'enzyme manquant.

Il y a aussi beaucoup d'autres maladies pour lesquelles on attend avec beaucoup d'impatience les protéines thérapeutiques comme par exemple le facteur H.

Autre exemple : il existe maintenant un traitement pour la cystinose par la cystéamine qui est connue depuis plusieurs années ; c'est un traitement qui est efficace. M. BROYER a repris tous les cas qui avaient été traités et bien traités : ils n'ont plus de complications neurologiques, ils n'évoluent plus vers l'insuffisance rénale terminale, bien sûr avec un recul d'une quinzaine d'années seulement. Néanmoins, il s'agit d'un traitement épouvantable qui a énormément d'effets secondaires ; il faut le prendre toutes les 6 heures, il donne de gros troubles digestifs, etc... Un groupe américain a étudié très précisément comment se faisait l'absorption de la cystéamine et a montré que si l'absorption se faisait non pas dans l'estomac, mais plus tardivement dans le grêle, cela permettait une meilleure redistribution du médicament. Et là, l'attente des patients est de pouvoir bénéficier des formes retard. Cela marche, cela a été montré. Ce à quoi l'on se heurte, c'est qu'il est très difficile d'obtenir cette nouvelle molécule car c'est une maladie rare qui n'intéresse pas grand monde.

Enfin, les autres traitements possibles :

Les traitements potentiels par les molécules chaperonnes : on sait que certaines mutations conduisent à la rétention de la protéine mutée dans le reticulum endoplasmique et l'on peut imaginer des molécules capables de modifier le repliement des protéines et de leur permettre d'arriver à leur destination finale. Des travaux en ce sens ont été réalisés pour la mucoviscidose. Il y a également un travail de Daniel BICHET au Canada qui a montré que, pour le diabète insipide néphrogénique, dû à des altérations du récepteur V2 de la vasopressine des antagonistes non peptidiques du récepteur V1 ou du récepteur V2 permettent un réadressage de la protéine mutée. Ils ont testé ce type de molécules chez des patients sur une courte période, ce qui a permis une nette amélioration des symptômes cliniques.

En ce qui concerne les polykystoses, grâce à la découverte des gènes et à partir de là des mécanismes à l'origine de la formation des kystes il est maintenant possible de proposer des traitements qui pourront sûrement être efficaces quelque soit la maladie kystique.

En effet, schématiquement les anomalies ciliaires entraînent une diminution du calcium intracellulaire, une augmentation de l'AMP cyclique et une prolifération cellulaire. Un groupe de chercheurs a tenté dans des modèles animaux de diminuer l'AMP cyclique en donnant des antagonistes du V2



récepteur ; ils ont obtenu une diminution importante du volume des kystes et de l'urée sanguine. Un essai thérapeutique est actuellement en cours.

Ainsi, on voit bien toute la chaîne :

- identification du gène,
- caractérisation des mécanismes,
- modèles animaux, et maintenant
- traitement.

Juste un tout petit mot sur les problèmes de la transplantation rénale. Il arrive souvent que ces enfants arrivent en insuffisance rénale terminale et se posent des problèmes particuliers dans le cadre des maladies génétiques en particulier sur le choix du donneur, car ce sont souvent des maladies autosomiques récessives et les parents qui se proposent comme donneurs sont bien sûr porteurs d'une des mutations. Dans certains cas, une transplantation combinée foie/rein peut être nécessaire comme dans l'oxalose, par exemple.

L'hyperoxalurie est un parfait exemple des progrès réalisés : quand j'étais chef de clinique, c'était une maladie gravissime qui entraînait des déformations osseuses, des dépôts calciques dans tout l'organisme. Aujourd'hui, ce n'est plus du tout le cas grâce à une meilleure prise en charge notamment en hydratant très bien ces enfants, par la transplantation foie/rein et peut-être un jour par l'enzyme recombinante.

Je ne vais pas revenir sur les centres de référence des maladies rares, juste tout de même vous dire que pour les maladies rénales, il y en a 5 en France et en particulier celui sur les maladies rénales héréditaires de l'enfant et de l'adulte qui est coordonné par Rémi SALOMON à Necker et qui concerne tous les hôpitaux parisiens. Il est relié bien sûr au réseau CEMARA et à Orphanet et a développé un site web où l'on trouve tous les renseignements sur les maladies rénales héréditaires et les références de toutes les associations de malades. Les centres de compétences eux-aussi se mettent en place.

En conclusion, je veux insister sur :

- le problème de la formation des médecins,
- le problème de la nécessité d'un diagnostic précoce,
- le rôle des centres de référence
- le rôle de l'implication des patients et des familles,
- l'importance de l'information.



Madame Olivia NICLAS

Avant de commencer je vais vous dresser un panorama des problèmes auxquels nous sommes confrontés avec les maladies orphelines avant d'en arriver au rôle des associations.

La définition, on l'a dit, repose sur le critère de prévalence : 5 sur 10.000 naissances pour la communauté européenne, sachant que c'est un chiffre arbitraire qui n'est pas partagé par tous ; ainsi aux Etats-Unis, on parle d'1 sur 1000 et en ce moment les pays du Nord aimeraient que l'on monte à 1 sur 10.000. Donc cela reste en débat.

On dénombre environ 7.000 maladies, pour la plupart génétiques, graves et handicapantes, 2.000 ont un test biologique disponible et l'on estime à environ 4 millions le nombre de personnes atteintes en France.

Maladies rares, c'est-à-dire des connaissances très limitées, des experts rares, d'où une errance diagnostique qui peut prendre des années - on parle de 5 à 10 ans.

Une fois le diagnostic enfin posé, les pronostics sont eux aussi difficiles par manque de références : peu de maladies et souvent une grande hétérogénéité clinique. A cela s'ajoutent de nombreuses comorbidités avec des difficultés d'intégration et de prise en charge.

Les données épidémiologiques sont elles aussi encore très imprécises.

Le manque de consensus thérapeutique est particulièrement difficile à vivre pour les familles car, in fine, ce sont les familles qui vont devoir prendre des décisions qui ne sont pourtant pas claires, même pour les spécialistes.

L'absence de thérapie est criante et les médecins sont eux-mêmes le plus souvent démunis. Pourtant les quelques progrès de la recherche représentent beaucoup d'espoir pour les familles.

L'organisation du système de soins : on part d'un paysage où les maladies sont rares et disséminées ce qui limite les connaissances sur chaque maladie.

Quant aux prises en charge sociales, elles sont inadaptées ; les maladies orphelines ne « rentrent » pas dans les cases, les handicaps sont difficiles à faire comprendre ; on a soit des maladies qui se voient trop mais qui sont compatibles avec la vie scolaire ou à l'inverse des maladies qui ne se voient pas assez mais dont les handicaps sont difficiles à faire accepter.

Qui dit maladies orphelines dit médicaments orphelins. Quitte à briser un mythe, il n'y a aucun essai en phase 3 de thérapie génétique sur les maladies génétiques.

Il y en a, je crois, pour le cancer, mais il n'y en a pas sur les maladies génétiques. L'information est récente, elle vient du Journal Medical of Genetics.

Tous les essais mucoviscidose et SCID (Severe Combined Immunodeficiency : Déficit Immunitaire Combiné Sévère) sont actuellement arrêtés.

On a peu d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) sur nos maladies : les laboratoires ne sont pas intéressés à demander des AMM, même si dans la pratique il y a beaucoup de médicaments qui sont utilisés hors AMM. Cela crée parfois des problèmes notamment en cas d'arrêt de la fabrication, alors que les familles relatent des améliorations.

Des ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) prolongées, ce qui signifie là encore que tout peut être stoppé à tout moment.

Des coûts majeurs : les produits innovants sont chers et l'on est conscient des difficultés. Par ailleurs, en dehors des médicaments, il faut des dispositifs médicaux qui, aujourd'hui encore, ne sont pas pris en charge, même s'il y a des pistes de réflexion dans ce domaine.

Au niveau de la recherche, citons un effort européen avec deux gros programmes : ERA-NET et 7^{ème} programme cadre actuellement.

Récemment, la commission européenne a demandé à toutes les associations européennes leurs réactions par rapport à la recherche. Il y a eu 600 retours, ce qui représente 10 fois plus que ce qu'ils obtiennent d'habitude et montre l'implication et la demande sous-jacentes à ces problèmes.

Beaucoup de difficultés éthiques avec ces médicaments, des traitements qui ne sont accessibles que dans le cadre des essais cliniques, une population essentiellement pédiatrique, une population réduite et donc des risques difficiles à évaluer et naturellement anxiogènes pour les parents.

Donc, il faut passer au travers de tous ces entonnoirs, et, à l'arrivée, on ne dispose que de 44 médicaments orphelins qui bénéficient d'une assistance à l'élaboration des protocoles, d'une exclusivité commerciale de 10 ans, mais il faut réaliser qu'une exclusivité commerciale de 10 ans sur un produit qui ne rapporte pas grand-chose, cela ne change pas énormément la donne.

Le Plan National Maladies Rares a eu le mérite de rassembler les malades.

Le paysage associatif : on dénombre environ 300 associations françaises regroupées au sein de deux fédérations françaises, 1700 associations dans toute l'Europe et une fédération européenne



EURORDIS. De nombreux malades, Monsieur MUNNICH l'a souligné, sont devenus experts de leur maladie et auteurs de processus de partenariat constants.

Des études ont montré que l'existence d'une association de malades pour une maladie donnée fait augmenter le nombre de cas répertoriés, tout simplement parce que ces associations aident à retrouver ces patients.

Autre intérêt de ces associations : La prise en charge s'améliore, l'intérêt des Pouvoirs Publics et des médecins augmentent. Ces associations stimulent et financent la recherche et aident à améliorer les connaissances des maladies et bien sûr jouent un rôle dans l'éducation thérapeutique.

Et j'ajouterais pour terminer, ce qui me tient beaucoup à cœur : elles donnent une plus grande valeur à la parole des malades ; tant que celle-ci restait individuelle, elle n'était guère prise en considération.

Enfin, les fédérations ont l'avantage de permettre de parler d'une seule voix, d'être des interlocuteurs de qualité, identifiés. Ces fédérations offrent une meilleure vision d'ensemble, ont évidemment plus de moyens et peuvent développer des thématiques transversales mais aussi des outils pour aider les associations dans leur travail.

