

## SOMMAIRE

|   | Pages     |
|---|-----------|
| <b>INTRODUCTION .....</b>   | <b>3</b>  |
| <b>CHAPITRE I CINQ MILLE MALADIES RARES FACE AUX<br/>PROGRÈS EN GÉNÉTIQUE .....</b>             | <b>5</b>  |
| <b>I - MALADIES RARES – MALADIES ORPHELINES .....</b>   | <b>5</b>  |
| A - QUELQUES ÉLÉMENTS DE DÉFINITION .....   | 5         |
| B - GRAVITÉ, DIVERSITÉ, COMPLEXITÉ .....  | 6         |
| C - UNE ÉPIDÉMIOLOGIE INSUFFISANTE .....  | 8         |
| D - DES CHIFFRES INQUIÉTANTS : UN PROBLÈME DE SANTÉ<br>PUBLIQUE .....                           | 8         |
| <b>II - QUELQUES GÉNÉRALITÉS SUR LE GÉNOME HUMAIN.....</b>                                      | <b>11</b> |
| A - LE GÉNOME : DES MILLIARDS D'EXEMPLAIRES DU<br>MÊME PROGRAMME. ....                          | 11        |
| B - ACCÉDER AUX GÈNES : UNE RÉVOLUTION TECHNIQUE<br>ET CONCEPTUELLE .....                       | 13        |
| C - IDENTIFIER LES GÈNES DÉFECTUEUX À L'ORIGINE DES<br>MALADIES GÉNÉTIQUES.....                 | 14        |
| D - CONSTATER LES CONSÉQUENCES DE L'ABSENCE OU DU<br>CARACTÈRE DÉFECTUEUX DES GÈNES .....       | 14        |
| <b>III - LES GRANDES AVANCÉES ACTUELLES .....</b>   | <b>15</b> |
| A - LE CHOC DE LA GÉNÉTIQUE .....   | 15        |
| B - LE GÉNOME HUMAIN : UNE RÉVOLUTION QUI OFFRE<br>DES POSSIBILITÉS D'ÉVOLUTION FAVORABLE ..... | 16        |
| C - L'EXPLOSION DE LA NOSOLOGIE .....   | 16        |
| 1. L'épilepsie .....  | 17        |
| 2. La surdité .....   | 17        |
| 3. Les dystrophies musculaires des ceintures .....  | 17        |
| D - UNE CLARIFICATION NÉCESSAIRE DU DÉBAT .....   | 18        |
| E - UNE UNANIMITÉ RELATIVE DES HOMMES D'ÉTAT .....  | 19        |
| <b>IV - DE PUISSANTES RAISONS D'AGIR POUR LES MALADIES<br/>RARES ET LA SOCIÉTÉ.....</b>         | <b>19</b> |
| A - POUR LES MALADES EUX-MÊMES ET LEURS FAMILLES ....   | 20        |
| B - POUR LA COLLECTIVITÉ .....  | 20        |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>CHAPITRE II L'ERRANCE DIAGNOSTIQUE.....</b>  | <b>21</b> |
| <b>I - DES DIAGNOSTICS TARDIFS ET ERRONÉS.....</b>  | <b>21</b> |
| <b>II - LES CONSÉQUENCES POUR LES PATIENTS.....</b>   | <b>23</b> |
| <b>III - UNE INSUFFISANCE QUI RÉSULTE DE DIVERS PROBLÈMES.....</b>  | <b>24</b> |
| A - LE PRATICIEN, SES CONNAISSANCES ET SES MOYENS.....  | 24        |
| B - RÉORGANISER LE DIAGNOSTIC BIO-MOLÉCULAIRE .....   | 27        |
| C - DROIT À LA SANTÉ ET MALADIES RARES .....  | 29        |
| <b>IV - INTÉGRER LES AVANCÉES DE LA GÉNÉTIQUE.....</b>  | <b>31</b> |
| A - LA FILIÈRE SANTÉ DE L'ADN HUMAIN .....  | 31        |
| 1. Des malentendus et des carences .....  | 31        |
| 2. La collecte de l'ADN : une opération technique banale, mais essentielle pour progresser dans le diagnostic et le traitement des maladies rares ..... | 32        |
| 3. L'identification des gènes et de leurs fonctions.....  | 34        |
| 4. Les premières applications du Grand Séquençage du génome .....   | 36        |
| 5. Des conséquences positives, mais des inquiétudes persistantes .....  | 36        |
| 6. Faire évoluer la loi Huriet.....   | 38        |
| B - L'ÉTHIQUE ET SES CONSÉQUENCES JURIDIQUES.....   | 39        |
| 1. Le problème de la sélection à la naissance .....   | 40        |
| 2. Connaitre les gènes donne-t-il le droit et le devoir d'informer ? .....  | 40        |
| 3. La question de l'utilisation par les compagnies d'assurance des connaissances données par les tests génétiques .....                                 | 41        |
| 4. Les tests génétiques et l'emploi.....  | 42        |
| 5. La recherche génétique : une législation composite .....   | 42        |
| 6. Définir un statut juridique de l'ADN.....  | 44        |
| <b>CHAPITRE III LE DIAGNOSTIC UNE FOIS AFFIRMÉ, QUELLE PRISE EN CHARGE POUR LES MALADES ?.....</b>  | <b>49</b> |
| <b>I - LA PRISE EN CHARGE SANITAIRE .....</b>   | <b>50</b> |
| A - UN DÉFICIT DE CONNAISSANCES .....   | 50        |
| B - RECHERCHE PUBLIQUE, RECHERCHE INDUSTRIELLE ET RENTABILITÉ .....   | 51        |
| 1. Des coûts de développements pharmaceutiques importants .....   | 51        |
| 2. Une insuffisance de la recherche publique sur les maladies rares .....   | 52        |
| 3. Des espoirs de recherche à encourager .....  | 52        |
| C - LA FORMATION DES SOIGNANTS.....   | 53        |
| D - LES PRATIQUES PROFESSIONNELLES .....  | 54        |
| E - L'ASSURANCE MALADIE .....   | 56        |
| 1. La logique propre à l'assurance maladie .....  | 56        |

|  |           |
|--|-----------|
| 2. Améliorer l'adaptabilité et la réactivité de l'assurance maladie face aux maladies rares .....                  | 56        |
| 3. Le problème central des aides techniques et humaines .....  | 58        |
| <b>F - DROITS DU MALADE ET MALADIES RARES.....</b>   | <b>60</b> |
| <b>II - LA PRISE EN CHARGE SOCIALE.....</b>  | <b>61</b> |
| A - LES CONSÉQUENCES SOCIALES POUR LE MALADE ET SA FAMILLE.....  | 61        |
| 1. Au plan social .....  | 61        |
| 2. Au plan financier .....   | 63        |
| 3. Au plan personnel.....  | 63        |
| B - LES AIDES FINANCIÈRES, TECHNIQUES ET L'AIDE À LA VIE .....   | 63        |
| C - LA PRODUCTION FAMILIALE DE SANTÉ .....   | 65        |
| D - LE TECHNICIEN D'INSERTION .....  | 67        |
| <b>CHAPITRE IV UN DÉVELOPPEMENT PROGRESSIF DE STRATÉGIES AUX NIVEAUX NATIONAL, EUROPÉEN ET INTERNATIONAL .....</b> | <b>69</b> |
| <b>I - LE DISPOSITIF FRANÇAIS : L'ETAT ET LES ASSOCIATIONS.....</b>  | <b>69</b> |
| A - LA « <i>MISSION MINISTÉRIELLE DES MÉDICAMENTS ORPHELINS</i> ».....   | 69        |
| B - L'ÉMERGENCE D'UNE GRANDE BANQUE DE DONNÉES : ORPHANET.....   | 70        |
| C - ALLO-GÈNES .....   | 71        |
| D - L'ALLIANCE MALADIES RARES .....  | 72        |
| E - UNE DISPERSION NUISIBLE NÉCESSITANT UNE PLATE-FORME COMMUNE .....  | 73        |
| F - UN MOUVEMENT ASSOCIATIF EN ÉVOLUTION CONSTANTE .....   | 73        |
| 1. Un mouvement qui prend sa source aux Etats-Unis .....   | 73        |
| 2. Les associations de malades en France.....  | 74        |
| <b>II - UNION EUROPÉENNE : LES DISPOSITIONS COMMUNAUTAIRES .....</b>   | <b>76</b> |
| A - EN MATIÈRE DE SANTÉ PUBLIQUE.....  | 76        |
| B - EN MATIÈRE DE RECHERCHE.....   | 77        |
| C - LE RÈGLEMENT CONCERNANT LES MÉDICAMENTS ORPHELINS .....  | 77        |
| D - LES AVIS DU COMITÉ ÉCONOMIQUE ET SOCIAL .....  | 78        |

|   |            |
|---|------------|
| <b>III - LES ÉTATS-UNIS ET LE JAPON .....</b>   | <b>78</b>  |
| A - LES ÉTATS-UNIS : UNE ÉTAPE MAJEURE ET UN  |            |
| DISPOSITIF NATIONAL .....   | 78         |
| 1. Un pays précurseur en la matière.....  | 78         |
| 2. Présentation de la <i>National organization for rare disorders</i>   |            |
| (NORD) .....  | 80         |
| 3. Présentation de l' <i>Office for rare disorders</i> (ORD) .....  | 80         |
| B - LE JAPON .....  | 81         |
| <b>CONCLUSION.....</b>  | <b>83</b>  |
| <b>ANNEXES.....</b>   | <b>87</b>  |
| Annexe 1 : Résultat du vote de l'étude en section.....  | 89         |
| Annexe 2 : Glossaire des termes scientifiques .....   | 90         |
| Annexe 3 : Témoignages .....  | 94         |
| Annexe 4 : Arbres généalogiques de familles de malades.....   | 98         |
| Annexe 5 : La filière santé de l'ADN humain.....  | 100        |
| Annexe 6 : Décision n° 1295/1999/ce du parlement européen et du conseil du<br>29 avril 1999 et règlement (ce) n° 141/2000 du parlement européen<br>et du conseil du 16 décembre 1999..... | 101        |
| <b>LISTE BIBLIOGRAPHIQUE .....</b>  | <b>116</b> |
| <b>TABLE DES SIGLES .....</b>   | <b>122</b> |
| <b>LISTE DES ILLUSTRATIONS.....</b>   | <b>124</b> |

*« Jamais la Nature ne se dévoile autant que lorsqu'elle s'écarte des sentiers battus. De même n'y a t-il pas de meilleur moyen de faire progresser la médecine que d'étudier les maladies les plus rares afin de percer les lois de la Nature. »*

*Car la signification des choses ne nous apparaît jamais aussi bien que dans leur manque ou leur dérangement. »*

William Harvey, auteur de la découverte de la circulation sanguine - 1657-



## INTRODUCTION

Le Conseil économique et social s'est saisi le 21 avril 2000 d'une étude intitulée « *Cinq mille maladies rares, le choc de la génétique – constat, perspectives et possibilités d'évolution* ». L'élaboration de l'étude a été confiée à la section des affaires sociales qui a désigné, le 21 mai 2000, M. Bernard Barataud, comme rapporteur<sup>1</sup>.

\*  
\* \* \*

Les maladies, qui du fait de leur faible prévalence sont qualifiées « *rares* », regroupent 5 000 à 8 000 pathologies différentes, qui concernent 3 à 4 millions de personnes en France, et près de 25 millions en Europe. La majorité de ces pathologies sont aussi dites « *orphelines* » du fait que les populations concernées ne bénéficient pas de réponse thérapeutique faute de recherche spécifique en raison d'une rentabilité potentielle jugée insuffisante. 80 % d'entre elles ont pour origine des anomalies du génome humain.

La lecture partielle du patrimoine génétique de l'humanité, rendue effective, voici quelques mois, par le « *décryptage du génome* », constitue pour ces maladies un enjeu majeur. Cet important approfondissement de la connaissance risque cependant de ne pas avoir d'effet positif sur l'ensemble des maladies rares si des dispositions adaptées ne sont pas prises, ce qui exclurait ces maladies des conséquences du progrès.

Notre pays a joué en la matière un rôle éminent : c'est en effet en France qu'ont été réalisées, au début des années quatre-vingt-dix, les premières cartes du génome humain, mises à la disposition des chercheurs du monde entier ; c'est également à son initiative qu'a été prise la récente directive communautaire relative au médicament orphelin ; notre pays s'est par ailleurs illustré par la première thérapie génique sur l'homme, réussie sur les enfants atteints de déficit immunitaire héréditaire (maladie dite des « *enfants-bulle* »).

Pour autant, en dépit de ces réussites, les problèmes liés aux maladies rares et les pistes offertes à cet égard par les progrès en génétique restent pris en compte de manière très insuffisante dans notre pays. L'accès à un diagnostic et la prise en charge sanitaire et sociale sont une source d'inégalités importantes en raison des carences en termes d'information et de formation, d'organisation et de financements. Il en découle une importante souffrance pour les personnes et les familles concernées par les maladies rares.

---

<sup>1</sup> Le résultat du vote de l'étude en section figure en annexe 1

Ainsi, nombre de pays développés, qui, voici dix ans, étaient en retard par rapport à la France en matière de génétique humaine, se dotent progressivement de stratégies et de moyens destinés à lutter contre les maladies rares et leurs effets.

Pourtant, qu'il s'agisse de recherche, de diagnostic ou de prise en charge, les progrès récents offrent d'importantes possibilités d'évolution qui modifient le contexte même de ces pathologies. Comme le soulignait à juste titre, William Harvey, auteur de la découverte de la circulation sanguine en 1657, elles sont porteuses de connaissances et de progrès pour l'ensemble des disciplines médicales.

Aussi, le Conseil économique et social a-t-il décidé de s'en saisir, en confiant à la section des affaires sociales la rédaction d'une étude sur ce thème.

## CHAPITRE I

### CINQ MILLE MALADIES RARES FACE AUX PROGRÈS EN GÉNÉTIQUE

Avant d'aborder le sort des personnes concernées par les maladies rares, il est apparu nécessaire de rappeler quelques éléments de définition qui conditionnent la présente étude. Les quelques lignes qui suivent n'ont aucune prétention scientifique ; elles constituent une toile de fond synthétique, et évidemment imparfaite<sup>1</sup>.

Résolument orienté vers le vécu des personnes, ce travail sur les maladies rares est inspiré par le fait que les premiers progrès médicaux permis par la génétique humaine, qui ouvrent des potentialités inédites, risquent de ne pas bénéficier à de très nombreuses personnes en difficulté du fait de la rareté des pathologies dont elles sont atteintes.

Par ailleurs, les avancées scientifiques actuelles en matière de génétique humaine et leurs applications médicales peuvent induire d'autres progrès, dans le domaine social et médico-social en particulier.

Cette situation offre donc de puissantes raisons d'agir dans un domaine particulièrement difficile et peu abordé jusqu'ici, celui des maladies rares.

#### I - MALADIES RARES – MALADIES ORPHELINES

Les maladies rares et/ou orphelines présentent des caractéristiques complexes. Si l'épidémiologie ne permet pas de cerner le volume de la population de malades, les éléments connus et ceux qui apparaissent actuellement permettent de pressentir un problème grave de santé publique.

##### A - QUELQUES ÉLÉMENTS DE DÉFINITION

Maladies rares : pathologies dont la prévalence est inférieure à un malade pour 2 000 personnes. Elles peuvent être de nature génétique ou non.

Maladies orphelines : maladies pour lesquelles il n'y a pas de traitement. Il ne s'agit pas obligatoirement de maladies rares.

Médicament orphelin : médicament qui n'est pas développé faute d'une rentabilité suffisante.

Maladies génétiques : ensemble des pathologies qui résultent d'une altération des gènes. Il peut s'agir de maladies congénitales, héréditaires (même si elles se révèlent tardivement dans l'existence) ou de maladies provoquées par une nouvelle mutation. Cet ensemble recouvre lui-même des réalités génétiques diverses :

- les maladies monogéniques résultant de la mutation d'un seul gène et dont la transmission suit les lois de Mendel ; c'est le cas, par exemple, de la mucoviscidose ou de l'hémophilie ;

---

<sup>1</sup> Un glossaire des termes scientifiques figure en annexe 2.

- les maladies mitochondrielles, dont la cause réside dans l'altération du génome de la mitochondrie, qui sont transmises exclusivement par la mère. En font partie les encéphalomyopathies et l'atrophie optique de Leber ;
- les maladies polygéniques (ou multigéniques) qui sont les maladies génétiques dans lesquelles plusieurs gènes sont impliqués. Elles sont les plus fréquentes. C'est le cas, par exemple, du diabète sucré ou de l'hypertension artérielle ;
- les maladies plurifactorielles dans lesquelles, à côté de l'altération de plusieurs gènes de prédisposition (elles sont généralement polygéniques), interviennent des facteurs environnementaux. On peut citer notamment certains cancers pulmonaires pour lesquels la consommation de tabac est le facteur déclenchant de la maladie ;
- les maladies résultant d'aberrations chromosomiques qui sont le plus souvent non héréditaires, bien que génétiques, et qui sont provoquées par l'existence d'un chromosome excédentaire en tout ou en partie, ou par l'absence d'un chromosome dans une paire. C'est le cas des trisomies. La trisomie 21 en est l'exemple le plus fréquent. Parfois seul un fragment de chromosome est en surnombre, comme dans le cas du syndrome dit « *du cri-du-chat* » qui résulte d'un fragment surnuméraire du chromosome 22.

#### B - GRAVITÉ, DIVERSITÉ, COMPLEXITÉ

En dépit d'une grande hétérogénéité, les maladies rares présentent des caractéristiques communes. Très souvent graves, chroniques et évolutives, elles mettent en jeu un pronostic vital. L'atteinte des fonctions implique souvent une perte d'autonomie et des invalidités qui dégradent la qualité de vie. Elles sont souvent à l'origine de polyhandicaps.

Le contexte particulier à ces maladies, les difficultés du diagnostic, le sentiment d'exclusion, l'absence de traitement génèrent en outre une souffrance morale propre à ces malades et à leur famille<sup>1</sup>.

- Parole d'association : Mme F. Salama, administrateur d'Eurordis, maladie mitochondriale

*Laurent a 28 ans. En 1985, il a subi une greffe de rein à 13 ans. Après plusieurs années de dialyse, la famille se croyait sortie d'affaire. Mais, quelques années plus tard, la maladie, qui n'avait pas été diagnostiquée, frappait d'une autre façon ce jeune homme : perte d'équilibre, problèmes de concentration lui interdisant de suivre les cours du lycée. Le diagnostic d'une maladie mitochondriale ne tombera qu'en 1992, pour ses vingt ans.*

*De plus en plus dépendant, Laurent est tombé dans le coma en 1996. Il vit au centre de l'appartement transformé en un mini-hôpital, allongé, parfois assis dans un fauteuil, nourri par sonde nasale. Se relaient autour de lui kinésithérapeutes, ergothérapeutes, infirmières et médecins. Sa mère, très présente, participe aux soins, aux massages, à l'alimentation. Elle lui parle sans cesse dans l'espoir d'être entendue. Depuis un an, l'état de santé de Laurent s'aggrave du fait de l'apparition d'un diabète. La résistance morale de la famille s'épuise dans une épreuve dont nul ne peut dater l'issue.*

---

<sup>1</sup> L'annexe 3 présente les paroles de malades, d'associations et de professionnels recueillies par le rapporteur.

Les maladies rares ont en commun avec les autres maladies :

- une grande variabilité d'expression au sein d'une même pathologie, avec des évolutions différentes d'un individu à l'autre ;
- une diversité des atteintes pouvant concerner tous les sens, toutes les fonctions, tous les systèmes, tous les organes au sein d'une même famille.

Cependant, beaucoup des maladies rares se caractérisent par une grande difficulté en termes d'orientation au départ du parcours médical, de diagnostic, de mise en place d'une prise en charge adaptée et enfin de réponse sociale.

• Parole de malade : Hervé, atteint de mastocytose

*« Les symptômes de ma maladie sont multiples et déroutants. Ils semblent appartenir à plusieurs pathologies : boutons, ulcères, problèmes neurologiques et respiratoires, atteintes musculaires et osseuses. Le stade terminal de la maladie est constitué par une leucémie brutale. Longtemps il a été difficile d'établir une connexion entre ces symptômes. On a successivement diagnostiqué à propos de mon état : gale, sclérose en plaque et myopathie, jusqu'à ce qu'on établisse le bon diagnostic ».*

En l'état actuel des connaissances, 80 % des maladies rares seraient d'origine génétique. Quant aux 20 % restant, il convient de faire preuve de prudence dans la mesure où la part de responsabilité des gènes n'est pas clairement établie pour toutes les maladies. En effet, la classification des maladies continuera d'évoluer au fil des ans et des connaissances.

En marge de cette interrogation, il convient également de mentionner les travaux qui se développent actuellement dans le domaine de la génétique des maladies infectieuses. Ce sont les comportements des cellules humaines face aux agressions qui sont alors visés. Leurs défenses naturelles réglées par le génome sont un sujet d'étude stratégique en des temps où les organismes pathogènes résistent de plus en plus aux antibiotiques. Ceci s'écarte quelque peu de l'étude, mais les progrès en matière de génome faits à l'occasion des travaux sur les maladies rares peuvent contribuer à l'évolution des connaissances de ce secteur hautement inquiétant, en particulier pour les pathologies infectieuses.

Enfin, il faut rappeler que les frontières entre maladies rares et maladies orphelines ne sont pas simples. A titre d'exemple, l'hémochromatose est classée dans ces pathologies en Europe. Et pourtant elle n'est ni rare, ni orpheline de traitement ; sa prévalence est estimée entre 12 et 16 pour 2 000. Elle est actuellement très mal diagnostiquée en raison des confusions avec l'alcoolisme qui l'accompagnent.

• Parole de malade : Madeleine

*« Comprenez ma révolte : mon mari est décédé à l'âge de 46 ans d'une septicémie avec insuffisance rénale, cardiaque, pulmonaire et un foie au stade de cirrhose grave. Ce n'est qu'au moment de l'hospitalisation en urgence qu'un médecin diabétologue a prononcé le mot d'« hémochromatose ». Depuis des années, il souffrait de douleurs aux mains, d'un état de fatigue très prononcé ; son teint était devenu de plus en plus foncé, et même gris. Les deux médecins qui connaissaient ses problèmes n'ont jamais pensé à l'hémochromatose ».*

### C - UNE ÉPIDÉMIOLOGIE INSUFFISANTE

Il n'existe pas d'études exhaustives en matière de maladies rares. Les chiffres avancés à l'occasion des Etats généraux de la santé indiquaient que 6 % à 8 % de la population mondiale seraient concernés par ces maladies. Ces chiffres sont cohérents avec ceux utilisés par l'Europe et les Etats-Unis.

**Quatre millions de Français seraient ainsi concernés, vingt-quatre millions d'Européens et vingt-sept millions d'Américains.**

D'autres chiffres ont récemment été publiés dans le cadre de l'élaboration du programme européen pour les médicaments orphelins (voir annexe 6), qui confortent les évaluations actuelles.

Tableau 1 : Comparaison des taux de prévalence retenus pour bénéficier du statut de médicament orphelin

|   | Union européenne        | Etats-Unis         | Japon         | Australie     |
|---|-------------------------|--------------------|---------------|---------------|
| Date de mise en place de la mesure *  | 2000                    | 1983               | 1993          | 1998          |
| Prévalence de la maladie pour 10 000 pour bénéficié du statut*              | 5                       | 7,5                | 4             | 1,2           |
| Durée de l'exclusivité de marché *  | 10                      | 7                  | 10            | 5             |
| Estimation de la population atteinte d'où taux de prévalence pour 10 000 ** | 25-30 millions<br>6,6-8 | 20 millions<br>7,3 | Non renseigné | Non Renseigné |

Source : \* Présentation de M. Rashmi Shah (Medicines control agency, Royaume-Uni) au symposium « *Successfully exploiting the new european regulations to develop viable orphan drugs* »- Londres- 27 mars 2001- et \*\* Présentation de M. Josep Torrent-Farnell (COMP/EMEA), Annual Euromeeting 2001, A pharmaceutical odyssey, Barcelone.

### D - DES CHIFFRES INQUIÉTANTS : UN PROBLÈME DE SANTÉ PUBLIQUE

Une maladie rare touche par définition moins d'une personne sur 2 000, soit pour la France moins de 30 000 personnes pour une maladie donnée.

Les seules maladies génétiques concernent 3 à 4 % des naissances en France. Les autres origines des maladies rares peuvent être bactériennes, virales, traumatiques, voire d'origines inconnues.

Les handicaps rares constituent un cas particulier dans la mesure où leur qualification de handicap leur vaut souvent une absence totale de prise en charge médicale, alors que leur origine est souvent génétique et pourrait parfois faire l'objet d'une information précise de la famille. Il faut noter que le mot handicap définit les conséquences d'une lésion et qu'à ce titre, les handicaps rares sont concernés par les réflexions sur les maladies rares.

L'atteinte peut être visible dès la naissance ou l'enfance, comme pour l'amyotrophie spinale infantile, la neurofibromatose, l'ostéogenèse imparfaite, les maladies lysosomales, les chondrodysplasies ou le syndrome de Rett... Cependant plus de la moitié des maladies rares apparaissent à l'âge adulte, comme la maladie de Huntington, la maladie de Crohn, la maladie de Charcot-Marie Tooth, la sclérose latérale amyotrophique, le sarcome de Kaposi ou le cancer de la thyroïde.

Alors que les maladies rares sont en grande partie prises en charge par le système de Sécurité sociale (même si le remboursement de certains soins mérite analyse), les rares études réalisées qui s'efforcent d'évaluer les coûts médicaux directs imputables aux maladies rares sont à la fois partielles et approximatives : une étude (*Revue d'épidémiologie et de santé publique* - août 2001) du Centre de recherche et d'étude en économie et gestion de la santé (CREGAS) reposant sur un questionnaire montre qu'en 1999, pour cinq maladies rares et un échantillon de 532 patients, 69 % sont pris en charge à 100 % par la Sécurité sociale (exonération du ticket modérateur). Ce taux très élevé laisse à penser aux chercheurs que la population des personnes atteintes de maladies rares pourrait avoir une consommation de soins relativement proche de la population exonérée du ticket modérateur. Par ailleurs, certaines maladies rares sont assimilées à des maladies inscrites sur la liste des trente Affections de longue durée (ALD) (cf : tableau ci-dessous) ; la plupart est vraisemblablement enregistrée en affections hors liste.

Tableau 2 : Nombre de cas de maladies rares donnant lieu à une ALD

| N°  | NOM DE LA MALADIE ALD 30 considérée comme maladie rare (ie figurant dans la base Orphanet, prévalence inférieure à 1/2000) | Nbre de cas enregistrés | Incidence 97<br>enquête CNAMTS<br>/100 000 pers. protégées |
|---|--|-------------------------|--|
| 4   | Bilharziose compliquée   | 22                      | 0,044  |
| 9   | Forme grave d'une affection neuro-musculaire (dont myopathie)  | 8350                    | 16,7   |
| 10  | Hémoglobinopathie homozygote   | 557                     | 1,114  |
| 11  | Hémophilie   | 553                     | 1,1  |
| 15  | Lèpre  | 54                      | 0,108  |
| 17  | Maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé   | 2977                    | 5,954  |
| 18  | Mucoviscidose  | 232                     | 0,464  |
| 21  | Périartérite noueuse, lupus érythémateux aigu disséminé, sclérodermie généralisée évolutive                                | 3962                    | 7,9  |
| 24  | Rectocolite hémorragique, maladie de Crohn évolutive   | 7099                    | 14,2   |
| 25  | Sclérose en plaque invalidante   | 3399                    | 6,8  |
| 27  | Spondylarthrite ankylosante grave  | 3006                    | 6,0  |
| <b>Total de la liste</b>                          |  | <b>30211</b>            |  |
| <b>Pourcentage du total des mises en ALD 1997</b> |  | <b>4,54 %</b>           |  |

Source : Etude CNAMTS

Si l'on utilise les chiffres de consommation de soins des malades bénéficiant d'une ALD publiée par le Centre de recherche et d'étude en documentation et économie de santé (CREDES), on peut estimer que les personnes atteintes de maladies rares génèrent des dépenses de santé trois à quatre fois plus importantes que la moyenne par individu, qui s'élève en 1999 à environ à 12 000 francs par personne et par an (cf : « *Comptes de la santé* », DREES). Mais l'exactitude de ces chiffres obtenus par extrapolation devra être confirmée par des études ultérieures, en particulier pour déterminer les consommations uniquement imputables à la maladie elle-même.

En considérant que l'ordre de grandeur de la consommation de soins et de la prévalence sont identiques dans toute l'Europe, le coût médical direct (dépenses remboursées et non remboursées) imputables aux maladies rares dans

les pays d'Europe occidentale s'élèverait à 93 803 millions d'euros, soit 615 milliards de francs (utilisation du logiciel eco-santé OCDE). Il s'agirait donc d'un problème de santé publique majeur, puisque les dépenses relatives à ces maladies se situeraient au même niveau que celles liées aux maladies cardio-vasculaires ou au cancer, soit de l'ordre de 15 % des dépenses de santé.

Tableau 3 : Dépenses de santé en Europe consacrées aux maladies rares

|              | Dépenses totales de santé en millions d'euros, 1997 | Estimation des dépenses totales de santé consacrées aux maladies rares par pays, soit 15 % de ses dépenses totales de santé, en M d'~ | Dépenses totales de santé par tête, en ~, parité de pouvoir d'achat | Estimation de la dépense de santé annuelle d'un malade atteint de maladie rare par tête en ~ sur la base de 3,5 fois la consommation moyenne |
|--------------|---|---|---|--|
| Allemagne    | 183 042   | 27 456  | 2231  | 7808   |
| Autriche     | 14 265  | 2 140   | 1767  | 6185   |
| Belgique     | 16 633  | 2495  | 1634  | 5719   |
| Danemark     | 9 856   | 1 478   | 1865  | 6527   |
| Espagne      | 43 353  | 6 503   | 1102  | 3857   |
| Finlande     | 7 260   | 1 089   | 1412  | 4942   |
| France       | 112 238   | 16 836  | 1915  | 6702   |
| Grèce        | 11 728  | 1 759   | 1118  | 3913   |
| Irlande      | 4 535   | 680   | 1239  | 4336   |
| Islande      | 498   | 75  | 1843  | 6450   |
| Italie       | 85 383  | 12 807  | 1484  | 5194   |
| Luxembourg   | 921   | 138   | 2183  | 7640   |
| Pays-Bas     | 26 784  | 4 017   | 1753  | 6135   |
| Norvège      | 7 920   | 1 188   | 1803  | 6310   |
| Portugal     | 10 450  | 1 567   | 1051  | 3678   |
| Royaume-Uni  | 76 204  | 11 430  | 1291  | 4518   |
| Suède        | 14 299  | 2 145   | 1616  | 5656   |
| <b>Total</b> | <b>625 369</b>                                      | <b>93 803</b>   |   |  |

Source : pour les dépenses de santé, ECO-Santé OCDE, puis estimation à partir de la prévalence et d'une estimation de la dispersion des dépenses de santé.

En plus des coûts médicaux directs, les maladies rares génèrent des coûts indirects et intangibles ou difficiles à quantifier : renoncement au travail pour les malades eux-mêmes, pour la mère ou l'un des proches, charge psychologique, aménagements du domicile, aides techniques, années de vie perdues...

La connaissance précise des données épidémiologiques et des ressources allouées aux maladies rares constitue l'une des conditions à la mise en place d'une politique de santé publique concernant les maladies rares. En France, les données existent sur les affections de longue durée détaillées par le Code de la classification internationale des maladies (CIM10)<sup>1</sup> ; de même, les décès par pathologie sont codés en CIM9 par le Service commun (SC8) de l'INSERM ; enfin les données des séjours hospitaliers par groupe homogène de malades ont une clé d'entrée par code CIM10. Il est ainsi possible, en identifiant la liste des maladies rares, de disposer d'informations précises sur les ressources allouées par le système de santé aux maladies rares

<sup>1</sup> Données de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés.

Il devient nécessaire, au niveau national et plus encore au niveau européen, d'évaluer la réalité des chiffres évoqués ci-dessus en engageant des études épidémiologiques et économiques sur ces sujets.

## II - QUELQUES GÉNÉRALITÉS SUR LE GÉNOME HUMAIN

Depuis ses origines, la médecine s'est construite autour d'une démarche déductive : le praticien observe le patient, décrit des symptômes, les interprète et en déduit des thérapeutiques.

Une étape a été franchie, ainsi que l'écrit le Pr Jean Dausset, Prix Nobel de médecine : « *Maintenant, on découvre de nouveaux gènes responsables de maladies avant d'en déduire la protéine et la physiopathologie. C'est la « génétique inverse ».* »

### A - LE GÉNOME : DES MILLIARDS D'EXEMPLAIRES DU MÊME PROGRAMME.

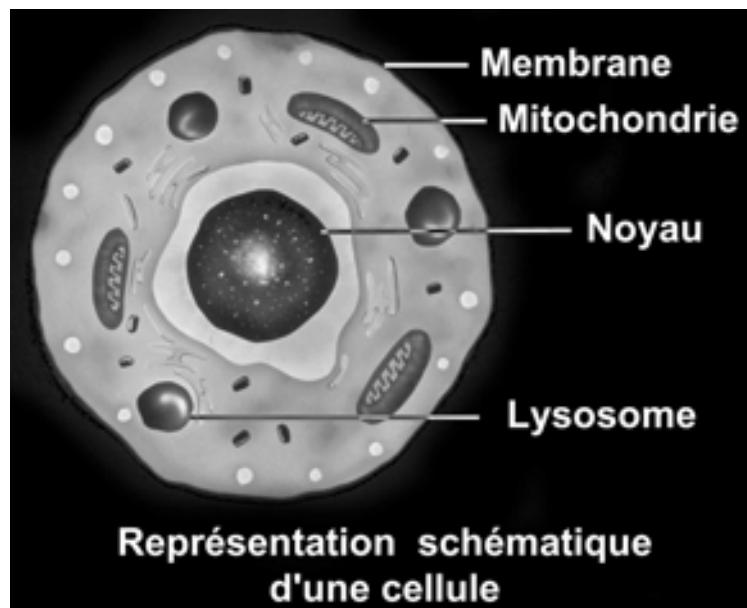
Le corps humain est constitué de plusieurs milliards de cellules (voir fig. 1) dont chacune contient la totalité de notre patrimoine génétique. L'essentiel de ce patrimoine est inscrit sur quarante-six longues molécules d'Acide désoxyribonucléique (ADN) : les chromosomes. La moitié d'entre eux est d'origine paternelle, l'autre moitié d'origine maternelle. C'est la « *double hélice* ».

Une copie de ces quarante-six chromosomes est contenue dans le noyau de chaque cellule humaine (voir fig. 2). En l'état actuel des connaissances, il semble que 30 000 fragments de chromosomes portent des instructions codées. Ce sont les « *gènes* », qui portent un grand nombre de nos caractéristiques biologiques.

Tous les gènes sont présents dans ce noyau, et pourtant chaque cellule n'utilise que ceux lui permettant d'assurer ses propres fonctions : une cellule nerveuse ne mettra pas en action les mêmes gènes qu'une cellule musculaire ou hépatique.

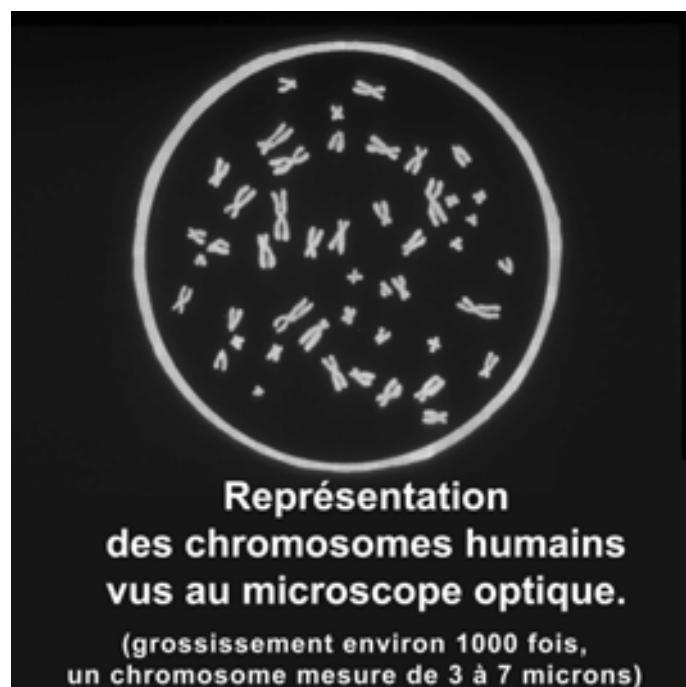
Pour cette raison, une anomalie génétique ne perturbe que les cellules dans lesquelles le gène défectueux aurait dû être actif. Par exemple, chez les patients atteints de myopathie, le gène défectueux est présent dans toutes les cellules de l'organisme, mais seules les cellules musculaires qui en font usage sont affectées.

Fig. 1 : Représentation schématique d'une cellule



Source : [www.double-helice.com](http://www.double-helice.com)

Fig. 2 : Représentation schématique d'une vue au microscope optique



Source : [www.double-helice.com](http://www.double-helice.com)

### B - ACCÉDER AUX GÈNES : UNE RÉVOLUTION TECHNIQUE ET CONCEPTUELLE

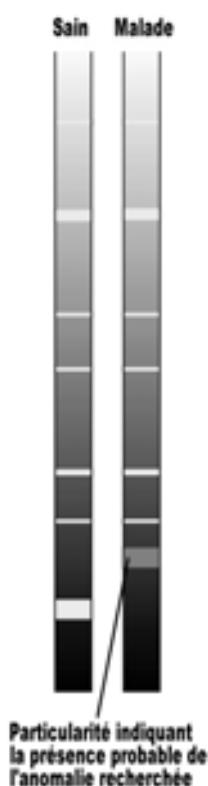
Puisque le patrimoine génétique d'un individu est présent dans toutes ses cellules, les anomalies sont également présentes dans toutes les cellules : on peut donc procéder aux analyses et aux recherches à partir des cellules obtenues par une simple prise de sang.

On en extraira des milliers de globules blancs, les lymphocytes B, que l'on fait éclater. Les molécules d'ADN contenues dans le noyau de ces globules blancs s'échappent alors et s'enchevêtrent les unes aux autres formant une masse filandreuse visible à l'œil nu, appelée « *méduse d'ADN* ».

L'ADN est une masse d'informations génétiques qui peut se découper alors en petits morceaux, grâce à des enzymes, sortes de « *ciseaux à gène* » qui reconnaissent toujours les mêmes portions d'ADN et l'endroit où il faut couper.

En laboratoire, sous l'influence d'un champ électrique, ces petits morceaux d'ADN vont migrer au travers d'un gel et se classer par ordre de poids moléculaire, du plus lourd au plus léger. Les images obtenues ressemblent fort à un code barre caractéristique de chaque individu (voir fig. 3).

Fig. 3 : Analyse de fragments d'ADN de deux personnes d'une même famille



Source : [www.double-helice.com](http://www.double-helice.com)

### C - IDENTIFIER LES GÈNES DÉFECTUEUX À L'ORIGINE DES MALADIES GÉNÉTIQUES

Les anomalies du « *code barre* » permettent de repérer les défauts par comparaison avec un ADN de référence qui peut être l'ADN « *sain* » provenant d'une personne de la même famille non touchée par la maladie ou encore l'« *ADN de référence* » établi par le Pr Jean Dausset dans son laboratoire du Centre d'étude du polymorphisme humain (CEPH).

Cette localisation du défaut, grâce à des techniques qui évoluent très rapidement, sera suivie de son identification précise. Cela permettra de rechercher la ou les protéines commandées par ce gène, sans pour autant en livrer la fonction.

Avec ces gènes identifiés et sans en connaître le rôle, on peut, si nécessaire, poser des diagnostics d'une très grande précision, grâce à de nouvelles techniques appelées dans le vocabulaire courant « *test ADN* ».

### D - CONSTATER LES CONSÉQUENCES DE L'ABSENCE OU DU CARACTÈRE DÉFECTUEUX DES GÈNES

Les gènes constituent une sorte de plan de fabrication d'une famille bien connue de molécules : les protéines. Les fonctions de celles-ci sont extrêmement variées et leur absence ou leur malformation dues à des anomalies du génome provoque des maladies.

Quelques exemples peuvent être cités :

- l'insuline transmet des messages d'une cellule à l'autre et est impliquée dans le diabète ;
- le collagène soutient la structure de nos différents tissus ;
- l'hémoglobine transporte l'oxygène ;
- les enzymes favorisent les réactions chimiques à l'intérieur de l'organisme, telles que la glucosidase qui transforme le sucre.

Plus de 5 000 maladies dues au défaut d'un seul gène concernent 6 à 8 % de la population européenne. Parmi celle-ci, à titre d'exemple, on peut citer (voir fig. 4) :

- la mucoviscidose, défaut d'un gène sur le chromosome 7 ;
- la myopathie de Duchenne et l'hémophilie, défaut sur le chromosome X ;
- la phénylcétonurie, défaut sur le chromosome 12 ;
- l'immunodéficience sévère liée au chromosome X, plus connue sous l'appellation de maladie des « *enfants bulle* » ayant fait l'objet de la première thérapie génique réussie au cours de l'an 2000.

Fig. 4 : Chromosomes et maladies

## Chromosomes et maladies



Source : [www.double-helice.com](http://www.double-helice.com)

### III - LES GRANDES AVANCÉES ACTUELLES

#### A - LE CHOC DE LA GÉNÉTIQUE

La structure de l'ADN n'est connue que depuis 1953, et les travaux de biologie moléculaire sont restés du ressort des laboratoires de recherche, souvent très éloignés de la médecine jusqu'en 1986. A cette date fut démontrée la faisabilité de la « génétique inverse » qui permet de découvrir un gène à partir de l'étude des arbres généalogiques, en utilisant des stratégies nouvelles. Ce fut la découverte des gènes de la maladie de Duchenne, de la granulomatose chronique et du rétinoblastome, en 1986, suivie, un an après, par celle de la mucoviscidose.

Cette nouvelle pratique s'est révélée extrêmement longue, coûteuse et fastidieuse et son application aux autres maladies nécessitait l'arrivée de progrès complémentaires conceptuels ou technologiques.

## B - LE GÉNOME HUMAIN : UNE RÉVOLUTION QUI OFFRE DES POSSIBILITÉS D'ÉVOLUTION FAVORABLE

### **Un phénomène unique dans l'histoire de l'humanité se déroule actuellement : le déchiffrage du génome humain.**

Depuis quelques mois, la lecture partielle de notre patrimoine génétique où se cacherait l'origine de 80 % des maladies rares est possible sur les bases de données internationales. Cette avancée des connaissances ouvre un gigantesque gisement d'applications dans le secteur de la santé et de l'industrie. Nous entrons dans le millénaire des biotechnologies qui annonce une révolution sans précédent pour les sciences du vivant, ainsi que l'ont décrit MM. Guy Le Furs et Philippe Rouvillois dans le rapport du Conseil économique et social intitulé « *La France face au défi des biotechnologies : quels enjeux pour l'avenir ?* » (juillet 1999).

Dès lors, une lutte entre pays développés est engagée pour en extraire une activité marchande sanctionnée par des prises de brevets.

Cette révolution engendre aussi des excès : espoirs et effets d'annonces prématurés ou excessifs, appétits et ambitions se confrontant, d'une part, à une approche bio-éthique qui n'a pas toujours pu, faute de débat public, prendre en compte les évolutions récentes, et, d'autre part, à la lenteur d'évolution des textes législatifs (par exemple, les lois bio-éthiques) et des décrets d'application.

En dépit de cela, on enregistre déjà des éléments concrets indiscutables préfigurant un bouleversement proche :

- la découverte de près de 1 000 gènes humains à l'origine de maladies offre autant de diagnostics précis et un conseil génétique ;
- de nombreux développements permis par la connaissance des gènes en découlent. Ce phénomène ne peut que s'accentuer au fil des ans. La pharmacologie utilisant les connaissances nouvelles apportées par la génétique permet d'ouvrir de nouvelles pistes thérapeutiques ;
- la première thérapie génique sur l'homme a été réussie en France sur les enfants atteints de déficit immunitaire héréditaire (enfants appelés « *bébés bulle* »). De nombreuses « *génothérapies* » sont conduites en direction d'essais cliniques ;
- les premières naissances après diagnostic pré-implantatoire ont été enregistrées au cours de l'année 2000 sur le territoire national.

## C - L'EXPLOSION DE LA NOSOLOGIE

La nosologie est l'étude des caractères distinctifs permettant de définir et de classer les maladies.

Chaque semaine, en moyenne, trois nouveaux syndromes sont identifiés et publiés à travers le monde. Gène après gène, la classification des maladies se précise, mais se complique sérieusement. Voici trois exemples parmi tant d'autres où des pathologies fréquentes s'avèrent être un conglomérat de petites maladies.

### 1. L'épilepsie

La recherche en génétique a permis, au cours des dernières années, de découvrir de nombreuses causes génétiques à diverses formes d'épilepsie dont le caractère génétique est bien établi. A côté de ces formes génétiques, il existe des manifestations épileptiques dites symptomatiques qui sont dues à diverses atteintes cérébrales. Les traumatismes crâniens, les lésions intracrâniennes et surtout les tumeurs peuvent provoquer des crises d'épilepsie mais aussi les affections vasculaires cérébrales : les angiomes et les infarctus peuvent être mis en cause. Les maladies infectieuses comme les méningites et les diverses encéphalopathies également. Elles peuvent aussi accompagner une infection par le VIH ou une toxoplasmose, mais aussi des perturbations métaboliques : comme l'hypoglycémie, des sevrages aux barbituriques ou à l'alcoolisme. Il existe près de deux cents causes d'épilepsie.

Toutes ces manifestations sont à distinguer des épilepsies essentielles ou idiopathiques qui ont généralement une base génétique qui était largement ignorée, il y a encore peu.

Il est essentiel de distinguer les différentes formes d'épilepsie afin que des traitements appropriés puissent être administrés au fur et à mesure que des progrès se réalisent en génétique sur ces affections.

### 2. La surdité

La surdité est aussi un symptôme qui peut être lié à de nombreuses pathologies. On connaît cependant de nombreuses formes, de caractère héréditaire, non liées à une autre pathologie dont l'étude génétique a fait de très grands progrès ces dernières années. On estime qu'un enfant sur 1 000 à la naissance ou avant l'âge de 2 ans (c'est-à-dire avant l'acquisition de la parole) est affecté par une surdité ; dans les deux tiers des cas, la surdité n'est pas liée à une autre pathologie ; dans 75 à 85 % des cas (selon les auteurs), la surdité est transmise sur le mode autosomique récessif, les deux parents devant apporter le défaut génétique pour que la maladie se manifeste.

La première forme récessive a été localisée en 1994, et au mois de janvier 2001 a été publiée la localisation d'une 29<sup>ème</sup> forme récessive ainsi que celle de la 25<sup>ème</sup> forme dominante.

La surdité que l'on ne pouvait considérer jusqu'au début des années quatre-vingt-dix comme une seule entité recouvre aujourd'hui plus d'une cinquantaine d'altérations génétiques déjà connues et dont le diagnostic et le traitement devront tenir compte de cette diversité.

Avant que l'on puisse envisager des thérapeutiques nouvelles pour chacune de ces pathologies, la connaissance génétique de leur origine est un précieux atout pour le diagnostic et pour le conseil génétique.

### 3. Les dystrophies musculaires des ceintures

Bien que le caractère génétique de cette forme de dystrophie musculaire fût connu depuis longtemps, la plus grande confusion a régné sur cette affection jusqu'à l'avènement de la génétique.

En 1982, on classait encore dans les dystrophies des ceintures, la dystrophie Facio-scapulo-humérale (FSH) et bien des maladies non identifiées : toutes les atteintes musculaires des épaules ou du bassin étaient confondues sous ce terme général.

Aujourd’hui, la maladie facio-scapulo-humérale ne fait plus partie de ce groupe et fait l’objet d’une recherche spécifique.

Quant au groupe des maladies des ceintures, on distingue aujourd’hui 14 formes différentes ; la première localisation a été réalisée en 1991, soit 5 formes autosomiques dominantes et 9 formes autosomiques récessives.

Ceci veut dire que ces maladies ne se transmettent pas de la même façon.

La découverte des gènes des maladies génétiques permet désormais de proposer des diagnostics et du conseil génétique aux familles. Dans le cas des myopathies des ceintures, plusieurs des formes identifiées font l’objet d’une recherche thérapeutique dont les premiers essais sur l’homme devraient voir le jour d’ici deux ans.

#### D - UNE CLARIFICATION NÉCESSAIRE DU DÉBAT

Alors qu’il est habituel d’organiser des débats nationaux sur des problèmes concernant notre société, la génétique en général et la génétique humaine en particulier ne font l’objet d’aucun débat au Parlement. **Beaucoup de pays développés disposant de politiques réalistes ont pourtant organisé ce genre de débat, associant la société civile dans toutes ses composantes aux différentes conséquences résultant de l’arrivée de ces puissantes technologies. La Conférence nationale de santé et, dans un autre registre, le Comité consultatif national d’éthique (CCNE) sont des structures susceptibles d’éclairer une telle réflexion. Cette carence dans notre pays favorise la circulation d’informations contradictoires et non vérifiées scientifiquement parmi lesquelles il est bien difficile de distinguer le vrai du faux.**

Une confusion existe par exemple entre les annonces scientifiques de dirigeants d’entreprises de biotechnologies effectuées à l’intention des actionnaires à l’occasion d’opérations de recapitalisation de leur entreprise et le discours du corps scientifique académique français, dont la sagesse et la stabilité ont jusqu’ici été exemplaires dans leur ensemble.

Désormais, chaque jour, la presse française rapporte les péripéties internationales d’une génétique humaine ou végétale dont les préoccupations se concentrent sur les problèmes à fort potentiel économique, réel ou supposé. Il est à craindre que les essais de nouvelles thérapeutiques humaines se multiplient sous les effets d’une pression boursière et industrielle, au détriment de la sécurité, comme ce fut le cas dernièrement aux Etats-Unis.

Les conséquences de tels débordements sur l’opinion publique et sur les politiques décrédibilisent les espoirs qu’ils avaient suscités et nuisent au progrès.

L'essentiel des activités en génétique se développe outre-atlantique. Faute d'avoir eu suffisamment tôt une réflexion en profondeur, la France, par-delà quelques succès encourageants, a tardé à prendre les initiatives dont la cohérence aurait permis de déployer une puissance opérationnelle à l'instar du monde anglo-saxon. Il n'en va pas de même pour l'Allemagne par exemple, qui, après une longue période de stagnation, accélère ses équipements, ses formations et ses investissements. Quant à l'Angleterre, elle suit le rythme de l'évolution américaine. La faiblesse politique et stratégique de l'Europe limite par ailleurs sa crédibilité en matière notamment d'élaboration de règles éthiques ou d'une législation relative aux brevets.

Enfin, il est important de souligner que le récent décryptage du génome humain confirme définitivement qu'il n'y a qu'une seule espèce humaine, les ethnies de tous les continents ayant un génome comparable. Ceci donne à espérer que le travail effectué, dans un premier temps, par les pays riches pourra bénéficier aux hommes des pays en voie de développement. Il apparaît une nouvelle fois à cette occasion que les pays en voie de développement se trouvent confrontés à l'exclusion d'un savoir vital pour la santé de leurs populations et pour leur développement économique ; il s'agit pourtant de l'origine du vivant et des conditions de son utilisation : la santé et la nutrition !

#### E - UNE UNANIMITÉ RELATIVE DES HOMMES D'ÉTAT

A l'occasion du décryptage du génome humain, nombre d'hommes d'Etat des pays développés ont exprimé l'espoir des nations d'entrer dans une ère d'amélioration de la santé et de réduction des souffrances de leurs populations. Dans chaque pays du monde développé, le discours a porté sur la perspective nouvelle de traiter le cancer, d'éviter la transmission de maladies génétiques, d'élaborer des techniques plus sûres de production de médicaments, de faire reculer la souffrance et la mort, de réduire le fardeau des maladies, d'améliorer la santé et la qualité de la vie.

Toutefois, si le discours des hommes d'Etat semble homogène, leur traduction réelle est très dissemblable, qu'il s'agisse des solutions apportées aux questions éthiques ou de la place de la génétique dans les politiques de santé.

#### IV - DE PUISSANTES RAISONS D'AGIR POUR LES MALADIES RARES ET LA SOCIÉTÉ

Les seules maladies « *rentables* » et le profit immédiat ne peuvent être l'unique objet de l'activité déployée autour de la génétique humaine.

Pour la santé, pour la connaissance comme pour l'économie, il apparaît nécessaire de faire bénéficier les populations atteintes par les maladies rares réputées « *non rentables* » du progrès, à savoir vingt-quatre millions d'Européens, c'est-à-dire près de 6 à 8 % de la population.

#### A - POUR LES MALADES EUX-MÊMES ET LEURS FAMILLES

Le sort des personnes, des familles broyées par des maladies terribles n'est pas humainement supportable.

Or, il existe un lien direct entre activité de recherche médicale et amélioration de la qualité de prise en charge des malades et des familles, le premier stimulant la seconde.

La découverte des gènes offre des diagnostics de grande précision : prénatal, post-natal, pré-implantatoire, et décuple l'efficacité du conseil génétique. Ceci permet l'ouverture vers des filières de soins et l'accès au droit à l'information des familles sur les conditions de la naissance et les risques de transmission de ces maladies à leur descendance.

De nouvelles thérapeutiques, telles que les génothérapies, apparaissent chaque année et apportent ainsi une espérance nouvelle aux familles.

#### B - POUR LA COLLECTIVITÉ

L'étude des maladies rares apporte actuellement des précisions sur le fonctionnement d'organes ou de systèmes et ouvre de nouveaux horizons, à travers une grande variété d'approches thérapeutiques potentielles nouvelles, y compris pour des maladies très répandues.

Un bouleversement de la nosologie est en cours. Ce point est inquiétant : le nom d'une maladie cache souvent, comme il a été vu précédemment, plusieurs maladies différentes dues à des gènes différents.

La masse des souffrances dues aux maladies rares ou orphelines a un prix énorme pour la collectivité qui est inconnu ou sous évalué parce que non étudié jusqu'ici. Il n'existe pas de gestion nationale du problème. La génétique humaine est elle-même éparpillée entre différents organismes, sans grande cohérence entre les politiques.

**Enfin, la pollution, les modifications climatiques, l'accélération des échanges internationaux des hommes et de produits peuvent induire des conséquences difficiles à anticiper. Des mutations génétiques affectant tel ou tel organisme peuvent également faire apparaître des pathologies encore inconnues, auxquelles nos systèmes de santé devront faire face. Une attention portée aux maladies rares fait incontestablement partie d'une « *reflexion-action* » beaucoup plus large que celle suggérée par la présente étude et devant comporter les fonctions d'un observatoire.**

Faut-il rappeler que le SIDA fut d'abord une maladie rare et orpheline ?

## CHAPITRE II

### L'ERRANCE DIAGNOSTIQUE

*« L'inconnu est effrayant depuis que le monde est monde. Toutes les cultures ont inventé des mots pour désigner ce qui menace, ce qui angoisse. En nommant, on circonvient le danger. En nommant, on peut parler, échanger, se faire comprendre. De diffuse, la peur prend une forme qui peut être classée, archivée, reliée à d'autres faits. [...] Tous ceux qui ont été confrontés à des symptômes inexplicables ont connu cette quête du diagnostic. Pour l'homme, c'est une étape obligée. Pour être capable de faire face, il faut savoir à quoi l'on est confronté »*

Dr Ségolène Aymé, médecin-généticien,  
directrice de recherche à l'INSERM  
(dans son livre « *Les injustices de la naissance* »)

#### **I - DES DIAGNOSTICS TARDIFS ET ERRONÉS**

**Tous les malades et leurs familles décrivent un parcours anormalement long et compliqué pour être écoutés, pour s'informer et pour être orientés vers les équipes compétentes lorsqu'elles existent, afin de poser le bon diagnostic.**

**Il en résulte un immense gaspillage en délais inutiles, en multiplication des consultations et en consommation de soins et de médicaments le plus souvent inappropriés, voire dangereux. La détresse rejette certaines personnes vers des médecines parallèles où elles sont fréquemment exploitées financièrement, quand les pratiques proposées ne sont pas tout simplement néfastes pour leur santé.**

Dénoncée unanimement par les associations représentatives des personnes atteintes de maladies rares, l'errance diagnostique s'avère être chronologiquement, dans l'histoire des personnes, ainsi qu'en termes de conséquences pour elles, la question capitale.

Par errance diagnostique, il faut entendre « *diagnostics tardifs* » (parfois plusieurs années) ainsi que « *diagnostics erronés* ».

Dans la grande majorité des cas, les patients atteints de maladies rares ne bénéficient pas, pendant des années, d'un diagnostic exact pour leur maladie ; ils vont de médecins généralistes en médecins généralistes, de spécialistes en spécialistes, sans que le plus souvent ceux-ci puissent identifier le problème dont ils souffrent, les symptômes de leur pathologie étant attribués à d'autres causes.

• Paroles de familles : M.B., Paris, l'hémochromatose

« Quand les premiers troubles sont apparus, je suis allé successivement consulter deux médecins. Après un cortège impressionnant d'analyses, le diagnostic était : état dépressif, tendance à la fabulation, crises d'angoisse aiguës... Je retrouve mon frère, que je ne vois pas souvent, et j'apprends que ses malaises sont semblables aux miens, avec le même parcours dans l'univers médical. Traité d'abord pour une dépression nerveuse, il fut ensuite taxé d'alcoolisme - alors que je ne l'avais jamais vu boire. Ce n'est qu'après un article dans un journal que j'ai compris que nous étions peut-être atteints tous deux d'hémochromatose. Ce qui fut vérifié. Nous nous soignons et cela va mieux. »

• Paroles d'association : M. François Ville, « Vaincre les maladies lysosomales »

« Ses parents consultent un orthopédiste sur Sète. « Ce n'est pas grave, dit ce dernier. C'est la croissance ! ». Suivent tests divers et scanographe. Les médecins continuent à être formels : « Delphine n'a rien... ». Les parents insistent, vont de médecin en médecin, certains que « quelque chose n'est pas normal ». Enfin un généraliste admet qu'il ne comprend pas et fait faire un électromyogramme. Delphine est dirigée vers le service de neurologie de l'hôpital Purpan, à Toulouse (où la famille a entre temps déménagé). Est alors évoquée une myopathie des ceintures, contre laquelle il n'y a rien à faire. François, le père, ne s'en tient pas là. Il prend contact avec une association de myopathie qui l'oriente vers un professeur parisien à qui il relate ce qui vient de lui être dit à l'hôpital.. Celui-ci est catégorique : il ne s'agit pas d'une myopathie !..... De nouveaux examens sont pratiqués. Delphine apprendra, quelques mois plus tard, qu'elle est en fait atteinte d'une maladie lysosomale ». »

L'étude déjà citée du CREGAS réalisée sur un échantillon de 532 malades, montre que le premier médecin rencontré est, dans 27,5 % des cas, un généraliste et, dans 72,5 % des cas, un spécialiste. Dans 74,8 % des cas, des examens ont été prescrits et 54,7 % des malades ont été hospitalisés. Mais les patients n'ont été immédiatement diagnostiqués que dans 5,2 % des cas. Il existe une forte disparité liée à la pathologie. Cette étude a également appréhendé la longueur des trajectoires (en ville et en établissements de soins) au regard de deux indicateurs : la durée et le nombre de contacts. En moyenne, les trajectoires durent 2 ans et 8 mois mais cela cache de grandes disparités : 29 % des filières durent entre 1 mois et 1 an ; 13,6 % plus de 5 ans. Dans 40,6 % des cas, elles comportent entre 2 et 5 contacts et dans 15,3 % des cas entre 6 et 9 contacts.

Cette étude, même si elle reste partielle, a permis de confirmer le rôle primordial joué par le contact initial avec le système de soins en termes d'orientation. En effet, les contacts qui suivent le contact initial ont le plus souvent lieu auprès du même type de producteur de soins (médecine de ville ou hôpital) et cela est d'autant plus vrai que la trajectoire est hospitalière.

Cependant, l'échantillon qui a été constitué n'a pas vocation à être représentatif de la population des personnes atteintes de maladies génétiques rares. D'abord parce qu'il ne représente pas toutes les maladies, ensuite parce que seule la population déjà diagnostiquée est accessible, et enfin parce que la population interrogée appartient pour une grande partie à des associations de malades ou a eu recours à une consultation spécialisée et n'est, de ce fait, pas forcément représentative de l'ensemble des malades (caractéristiques socio-économiques ou géographiques différentes, par exemple).

## II - LES CONSÉQUENCES POUR LES PATIENTS

Les retards et erreurs de diagnostic se traduisent fréquemment par des conséquences dramatiques.

La première conséquence consiste dans cette angoisse particulière du malade et de sa famille faite d'inquiétudes et d'un sentiment d'exclusion qui s'accentue avec le temps et le parcours chaotique des consultations pendant que la maladie évolue : l'INSERM parle à cet égard d'*« orphelins de la santé »*.

Le retard diagnostique peut par ailleurs être à l'origine de la naissance d'enfants porteurs de handicaps majeurs dans des familles qui n'ont pas eu le choix, alors que l'information était disponible, comme dans les cas de la maladie de l'X fragile ou de la maladie de Duchenne.

Certes, toutes les maladies génétiques ne sont pas héréditaires. Mais pour celles dans lesquelles les parents sont individuellement ou solidiairement transmetteurs de la maladie à leur descendance, le retard diagnostique est aussi un retard dans l'information du couple. Des enfants sont de ce fait conçus dans l'ignorance des risques. Dans beaucoup de maladies héréditaires qui ne bénéficient pas encore des progrès récents, il est fréquent de rencontrer des familles comportant plusieurs enfants touchés au sein de la même fratrie : on parle de *« familles multiples »*. Ce phénomène fait l'objet de quelques arbres généalogiques présentés en annexe 4. Il n'a jamais donné lieu à étude, ni à mesure particulière. Huit enfants touchés par l'X fragile semble être le triste record actuellement. De très nombreux collatéraux sont parfois touchés.

D'autres drames sont régulièrement provoqués, notamment des décès prématurés imputables à des diagnostics tardifs ou à des erreurs de prescription ou d'orientation dans les filières de soins inadaptées.

Dans certaines maladies métaboliques, le retard se compte en heures à partir de la naissance, et ses conséquences marqueront définitivement l'enfant avec des séquelles importantes : l'errance diagnostique bloque l'accès aux soins et cause des dégâts parfois irréversibles, qui compromettent l'avenir des intéressés.

- Paroles de médecin : Pr Jean-Marie Saudubray, médecin-chef, service de maladies métaboliques, Hôpital Necker, Paris

*« Les dépistages sont tardifs, les diagnostics sont faits à un stade dangereux pour le malade qui risque d'avoir déjà développé des lésions irréversibles. Or, si on réagit à 3 jours de vie, si on prend les mesures adéquates, l'enfant disposera d'une probabilité très importante de récupérer complètement ».*

Sont également rapportés de très fréquentes erreurs de traitement médicamenteux ou des cas de prise en charge inappropriée, inefficace ou réellement dangereuse.

Un classique des maladies rares est l'aboutissement en psychiatrie de cas résistants à la perspicacité médicale. C'est ainsi qu'une personne atteinte de myasthénie a passé huit ans en hôpital psychiatrique. Cette erreur n'est pas rare et l'utilisation abusive du secteur psychiatrique n'est pas l'apanage de la myasthénie. Il serait nécessaire que soit attirée l'attention des médecins de ville,

des médecins hospitaliers comme des psychiatres sur l'utilisation de la psychiatrie et de la psychologie comme dernières issues d'un raisonnement avorté.

• Paroles d'associations : Mme P., Besançon, la myasthénie

*« En 1983, à la suite d'une insuffisance respiratoire majeure, elle est restée dans le coma pendant un mois et demi sans qu'aucun diagnostic ait été posé. Après quatre mois en réanimation, toujours sans diagnostic, elle a été placée en psychiatrie pendant deux mois en milieu fermé, puis pendant deux ans où elle a erré dans un environnement d'incompréhension totale. Le médecin traitant de son enfance, appelé au secours, diagnostique une paralysie du palais et, de proche en proche, elle croise la route du Pr. X qui diagnostique une myasthénie avec un thymome de 17 centimètres. Depuis, de nombreuses rechutes des problèmes respiratoires au moindre choc émotionnel traduisent une réactivité extrême ».*

Dans son établissement de soins d'Angers, l'Association française contre les myopathies (AFM) constate que plus d'un tiers des résidents fait l'objet de diagnostics erronés. Elle sait aussi combien il est difficile d'obtenir une révision de ces diagnostics du fait des difficultés techniques, des contraintes budgétaires du corps médical, ainsi que des refus des résidents de réactiver des épisodes pénibles moralement et physiquement.

Pourtant, pour ces pathologies sans médicaments, l'espérance thérapeutique ne peut venir que des progrès en cours, espérance qui ne pourra prendre forme que sur des maladies parfaitement identifiées.

### III - UNE INSUFFISANCE QUI RÉSULTE DE DIVERS PROBLÈMES

#### A - LE PRATICIEN, SES CONNAISSANCES ET SES MOYENS

Compte tenu du nombre des maladies rares, de l'impossibilité de les enseigner toutes et de la période où ils ont été formés, les médecins généralistes, quelles que soient leurs qualités professionnelles, n'ont pratiquement aucune chance d'être en capacité de reconnaître la plupart des maladies rares qui se présentent à eux.

Les spécialistes eux-mêmes ne sont, dans bien des cas, pas en situation beaucoup plus favorable.

• Parole de médecin : M. Philippe Gajdos, séminaire du Pr Marc Tardieu/médecins généralistes

*« Je suis un spécialiste, mais je suis quand même généraliste, parce que les malades ne nous arrivent pas porteurs d'une spécificité. Notre grand risque est de passer à côté du diagnostic. Savoir reconnaître ce que l'on ne connaît pas ! »*

Au cours des études médicales, les maladies rares semblent ne pas être abordées autrement que pour mémoire. Un enseignement exhaustif de 5 000 maladies supplémentaires n'est pas envisageable. Cependant, une sorte de « pédagogie du doute » dans la formation initiale, améliorant la formation au raisonnement ou à la vigilance et légitimant davantage le questionnement et l'information en réseau, pourrait sans doute être étudiée. De même, pour la formation initiale ou la formation continue, des modules d'information et de formation spécifiques, disponibles au cas par cas, pourraient être proposés aux

médecins par écrit ou par Internet (voir, au chapitre IV, les sections relatives à Orphanet et Allo-gènes).

Il est difficile de faire admettre à des personnes atteintes de maladies graves qu'il n'existe ni recherche, ni traitement, ni spécialistes. De son côté, le praticien se trouve confronté à des difficultés considérables, dont les causes sont nombreuses.

La première est logique : l'état des connaissances sur telle maladie rare ne permet pas de disposer d'une description suffisante, ni d'un tableau clinique clair, ni de marqueurs biologiques fiables (le gène par exemple).

En particulier, les diagnostics utilisant les tests génétiques ne sont pas toujours validés, ni même disponibles. En effet, en l'absence de collecte et d'étude de l'ADN, ainsi qu'il est décrit au chapitre III, le ou les gènes responsables sont inconnus. Leur identification conditionne l'existence ou non des tests génétiques. Rappelons que les conditions du financement de ces études et de ces tests restent à ce jour chaotiques.

Dans ce cadre, l'établissement d'un diagnostic erroné est une conséquence aussi naturelle que désastreuse. L'absence d'enseignement lié à ces maladies rend compréhensible le mécanisme d'une erreur technique commise sur un domaine mal maîtrisé.

En outre, sous l'effet des progrès, en particulier ceux dus à la génétique, nombre de diagnostics (diagnostics dits « évolutifs ») sont à réviser à intervalles réguliers afin de connaître les modes de transmission, d'adapter les types de prise en charge, voire les traitements.

La rareté des maladies n'a pas permis dans bien des cas que soient connus les modes d'intervention médicaux, paramédicaux et médico-sociaux qui accompagnent ces pathologies. Il en résulte une ambiance désespérante où le médecin estime qu'il est démunie de moyens. Dans ces conditions, certains préfèrent parfois ne pas délivrer un diagnostic jugé inutile et traumatisant parce qu'ils estiment qu'il « *n'y a rien à faire* ». Ceci condamne l'intervention d'autres membres des professions médicales et paramédicales dont les compétences sont la prise en charge, l'accompagnement et le vécu quotidien. Le recours à une association d'aide aux malades spécialisée est lui aussi rendu aléatoire dans ces conditions.

Dans ces conditions, la sollicitation d'un second avis médical est une nécessité, car le malade qui a consulté en raison des troubles qu'il subit verra la plupart du temps ceux-ci s'amplifier et il poursuivra de toute façon sa quête d'un diagnostic et d'un traitement.

- Parole de médecins : Dr Pierre Wolkenstein, dermatologue, Hôpital Henri-Mondor, Créteil

*« En ce qui concerne la neurofibromatose, un médecin doit pouvoir faire le diagnostic avant l'âge de cinq ans. Or, bien souvent, on ne dit rien avant quatorze ans, soit parce que le médecin n'a pas fait le diagnostic, soit parce qu'il l'a fait mais ne l'a pas donné car cette maladie a la réputation de ne pas être soignable. Or beaucoup de choses sont à faire... »*

• Parole de famille : M. Michel P., la maladie de Duchenne

*« Il avait trois ans, c'était un bel enfant et le professeur était une sommité. Alors que je sortais d'une association où l'on m'avait expliqué l'intérêt de la kinésithérapie, des massages, et des postures pour lutter contre les rétractions, de l'amélioration de la respiration par mobilisation de la cage thoracique, de l'intérêt des vaccinations pour les infections pulmonaires, de l'utilité des bains chauds, des orthèses de nuit pour les jambes, de l'économie nécessaire de la fatigue musculaire et de mille autres choses qui allaient nous permettre de résister à la maladie de mon fils pendant plus de quinze ans, le grand patron en face de moi a dit : « Pour ce que sera sa vie, laissez-le faire ce qu'il a envie, peu importe s'il fait du vélo, il n'y a pas de médicament et pas de traitement... » Ce jour-là, j'ai compris qu'il me faudrait toujours me méfier de tout et de tous, toujours tout vérifier, multiplier les avis et apprendre puisque ces gens ce savaient pas. »*

Enfin se pose le problème du fonctionnement solitaire de certains praticiens qui ne réfèrent pas à leurs confrères les cas difficiles ou douteux. La difficulté de repérer le confrère ou le réseau adéquat, la crainte de paraître incompétent aux médecins spécialistes en raison des demandes de conseil ou d'informations formulées semblent être les principales motivations de cet isolement.

Ces situations soulignent le fonctionnement souvent cloisonné de ces professions ainsi que le rapport difficile à l'incertitude et au doute du médecin, confronté à la nécessité d'aider la personne, et donc de la rassurer, alors qu'il sait que ses connaissances le placent à cette occasion devant une difficulté majeure.

Un groupe de généralistes réunis sous l'autorité du Pr Marc Tardieu à l'occasion de cette étude a ainsi exprimé ses appréhensions, qui portent sur les difficultés d'orientation, les rapports avec le monde hospitalier et la gestion de troubles inconnus. Ces généralistes ont parfois regretté de ne pas être tenus informés après avoir dirigé leur patient vers l'hôpital. Ils rappellent avec raison que l'efficacité de leurs interventions ultérieures auprès du patient et de sa famille est conditionnée par les résultats de la consultation hospitalière. Ils souhaitent être explicitement informés sur ce qui peut représenter un danger pour les malades, et pour le prescripteur. Ils insistent particulièrement sur « *ce qu'il ne faut pas faire* ». Ainsi, conscients de leurs limites, ils aimeraient recevoir une lettre à caractère pédagogique après avoir adressé leur patient à des confrères spécialisés. Si cela se produit parfois, il semble que ce ne soit pas une généralité.

Dans tous les cas, le peu de temps disponible dans les consultations hospitalières pour l'établissement de diagnostics difficiles pèse sur les maladies rares plus que sur les autres pathologies dont les besoins sont identifiés et codifiés.

Pourtant, à l'initiative de médecins des hôpitaux et de quelques associations de malades, existent des consultations pluridisciplinaires et des réseaux. Ils offrent une expertise fondée sur une mise en synergie de spécialités médicales multiples, sur l'avantage d'une démarche diagnostique plus efficace, sur une orientation de soins et un suivi du malade de meilleure qualité.

Le niveau de satisfaction exprimé par les malades, sur l'effet de ces consultations, doit nous inciter à réfléchir à la généralisation de cette pratique dans le cadre de réseaux cliniques spécialisés et à proposer cette organisation aux responsables de la santé publique.

#### B - RÉORGANISER LE DIAGNOSTIC BIO-MOLÉCULAIRE

La prise en charge du diagnostic des maladies rares, dont chacune, faut-il le rappeler, ne touche que quelques dizaines de personnes par département, est assurée de manière hétérogène, souvent grâce à des initiatives volontaristes de praticiens, essentiellement hospitaliers, obligés de faire face à des situations pressantes. Il est fréquent que ces pratiques deviennent hasardeuses, du fait de l'absence de cadre réglementaire, de financement et de contrôle qualité.

Depuis plus de dix ans, les praticiens en biologie moléculaire et les médecins généticiens sont placés devant une situation anormale. Le progrès apportant chaque année de nombreux tests de diagnostics génétiques liés à la découverte des gènes de maladies, médecins généticiens et praticiens en biologie moléculaire sont contraints, au nom tant de l'obligation de moyens que du simple devoir humain, de se procurer les financements nécessaires. Des moyens pris sur la gestion des hôpitaux ou sur des contrats de recherche, où ils n'étaient pas prévus, ont dû être utilisés pour permettre de mener à leur terme un nombre important de diagnostics individuels et familiaux.

Ceci a également poussé certains laboratoires à demander directement de l'argent aux familles ou à leurs organisations pour financer le dépistage sur les patients eux-mêmes, mais également sur des personnes apparemment saines risquant d'être des transmetteurs de maladies héréditaires.

On peut enregistrer une prise de conscience partielle à l'initiative du ministère de la Santé en 2001. Les années à venir permettront de mesurer l'ampleur de cette évolution.

- Parole d'association : Mme de la Morlais, présidente de l'association Sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)

*« Faute de moyens financiers, le seul laboratoire de génétique moléculaire qui offrait à nos familles le diagnostic génétique leur permettant de mettre au monde des enfants indemnes de la maladie, a dû cesser ses activités. Il n'a pu reprendre ce service indispensable que grâce à des subventions qui lui sont versées par l'association, qui a obtenu elle-même le concours d'une fondation privée. Notre subvention s'élève cette année à 50 000 F pour la STB et 200 000 F pour la fondation ».*

Par ailleurs, les schémas classiques d'organisation sanitaire (régionalisation) ne correspondent pas aux besoins des personnes atteintes de maladies rares<sup>1</sup>. Ils ne correspondent pas non plus aux évolutions des connaissances qui, chaque mois, livrent de nouveaux tests ADN relatifs à de nouvelles maladies.

En effet, il est inenvisageable que chaque laboratoire, fut-il hospitalier, fut-il de génétique bio-moléculaire, puisse assurer la totalité des diagnostics des maladies génétiques.

<sup>1</sup> Audition du Docteur Sophie Pépin et du Docteur Odile Vandenberghe de la CNAM, devant la section des affaires sociales, le 16 mai 2001.

De même, le mode d'allocation des ressources aux établissements de santé ne permet pas une bonne organisation du diagnostic des maladies rares. En effet, les enveloppes annuelles et limitatives sont construites et entérinées sur la base d'activités liées aux différents services rendus et à des populations limitées géographiquement.

Les laboratoires qui s'investissent dans le diagnostic des maladies rares, le plus souvent de leur propre initiative, guidés par l'intérêt qu'ils portent aux malades auxquels ils sont confrontés, recrutent manifestement une population hors du champ géographique en raison de leur existence, de leur renommée sur des diagnostics précis et spécifiques.

A ceci s'ajoute le fait que ces actes, hors nomenclature de la Sécurité sociale, ne sont encore aujourd'hui pas automatisés, générant des coûts conséquents en temps de professionnels.

Dès lors, le mode d'allocation des ressources aux établissements de santé conduit souvent à l'utilisation de stratégies de contournement pour le diagnostic des maladies rares, alors que le diagnostic de ces maladies nécessiterait plutôt l'application de mesures budgétaires mieux adaptées.

Au cours des années passées, la presse nationale s'en est fait l'écho, des laboratoires ont été contraints de ralentir, voire d'arrêter leur activité diagnostique biomoléculaire en cours d'année, du fait de dépassements budgétaires.

Des laboratoires étrangers en nombre croissant contribuent à l'approfondissement des connaissances, découvrant des gènes et proposant des diagnostics. Devant l'impossibilité de disposer en France de toutes les techniques et toutes les compétences sur toutes les maladies, le recours à des laboratoires ou des hôpitaux relevant de systèmes de santé étrangers est une nécessité qui se fait jour. La prise en charge des dépenses liées à ce recours à l'étranger doit être assurée dans des modalités restant à définir.

Il convient alors d'organiser la génétique moléculaire au niveau national et européen. Cette organisation devrait être différenciée selon deux grands types d'activités :

- les actes techniquement simples et non susceptibles d'évolution significative à court et moyen terme devraient entrer dans le cadre classique des laboratoires (hospitaliers ou privés) et figurer à la nomenclature des actes de biologie médicale. Ils doivent donc bénéficier d'une cotation spécifique ;
- pour les actes techniquement complexes et dont les stratégies sont évolutives, l'organisation doit être fondée sur une structuration nationale et européenne en réseaux par pathologie. Chaque réseau serait dévolu à une pathologie ou un groupe de pathologies proches, et devrait être animé par un ou plusieurs laboratoires de référence, si nécessaire Unités de recherche INSERM - CNRS. Le financement de ces actes devra être couvert par une enveloppe nationale, hors budget hospitalier, et être fondé sur des accords contractuels pluriannuels.

A ces aspects organisationnels, il faut ajouter un nécessaire contrôle qualité. Née d'une confrontation entre praticiens français et étrangers, cette dimension nécessairement évolutive doit permettre aux pouvoirs publics d'assurer aux malades des garanties légitimes quant à l'effectivité de leur droit à la protection de la santé.

#### C - DROIT À LA SANTÉ ET MALADIES RARES

Chaque individu aspire à être en bonne santé. On parle même couramment de « *droit à la santé* ». Il faut comprendre derrière cette expression, au-delà de l'aspiration légitime à la meilleure santé possible, une revendication, fondée d'un point de vue éthique, pour un droit d'accès aux soins et à la prévention.

Un « *droit à la santé* » est du reste reconnu par différents textes juridiques, internationaux tels que les articles 3 et 25 de la Déclaration universelle des droits de l'homme, l'article 12 du Pacte universel international relatif aux droits économiques et sociaux, l'article 11 de la Charte sociale européenne, la charte de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), et par différents textes juridiques nationaux.

Ce droit a, dans la hiérarchie française des normes, une valeur constitutionnelle, puisque le « *droit à la protection de la santé* » est inscrit à l'article 11 du Préambule de la Constitution.

Mais il ne s'agit pas d'un droit effectif, ce droit, de type « *programmatique* », étant « *conditionné par la nature même des contraintes économiques et sociales sous-jacentes à son plein exercice* ». L'Etat ne s'expose donc à aucune sanction du fait de sa carence ou de son abstention en la matière.

Certes, comme le relevait le rapport du Conseil économique et social présenté par M. Claude Evin sur « *Le droit de la personne malade* » (juin 1996), **les personnes atteintes de maladies rares**, du fait de l'insuffisance d'une offre de soins appropriée au traitement de leur maladie, **sont confrontées à une inégalité devant les soins par rapport aux autres malades**.

Mais, en droit français, l'uniformité de la règle est censée assurer le respect du principe d'égalité ; dès lors qu'ils peuvent avoir accès, comme les patients atteints de maladies classiques, aux dispositifs de soins prévus pour le traitement de ces maladies classiques, les malades atteints de maladies rares sont censés, en droit, ne pas être victimes d'une rupture devant l'égal accès aux soins et à la prévention : dans la mesure où leur situation est différente, il n'est pas possible d'exiger que soient édictées à leur bénéfice des règles différentes.

Le Conseil constitutionnel n'envisage la question dans sa jurisprudence que **sous l'angle de l'égal accès aux soins disponibles**, laissant une large marge de manœuvre au législateur dans les modalités concrètes d'application du droit à la santé, et limitant son contrôle à l'erreur manifeste d'appréciation.

Quant au Conseil d'Etat, il se refuse, dans sa jurisprudence, à faire application de règles constitutionnelles à caractère programmatique qui lui paraissent « *dépourvues de portée normative* ». De même, la règle internationale, lorsqu'elle n'est pas d'application directe, ne peut être invoquée par les particuliers dans un recours contentieux.

Certes, selon certains analystes, le concept aurait connu une évolution récente : la Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme, adoptée par l'UNESCO le 11 novembre 1997, consacrerait ainsi une nouvelle génération de droits de l'homme constitués par les droits dits « *de solidarité* ». Les juristes y voient l'émergence d'une troisième génération de droits, à mi-chemin entre les « *droits formels* » et les « *droits-créances* ».

L'article 12 relatif au « *partage par tous des progrès de la biologie, de la génétique et de la médecine, concernant le génome humain* » et l'article 17 relatif au « *devoir des Etats d'encourager les recherches destinées à identifier, à prévenir et à traiter les maladies influencées par la génétique, en particulier les maladies rares* », marqueraient une étape supplémentaire dans la reconnaissance du droit à la santé comme droit de l'homme<sup>1</sup>. Comme le souligne Mme Noëlle Lenoir, ils assigneraient des fins d'exhaustivité à la recherche, « *afin que des pans entiers de la recherche ne soient pas laissés dans l'ombre, sous prétexte qu'ils ne sont pas rentables* »<sup>2</sup>.

Devoir des États d'exhaustivité des recherches et partage par tous des progrès de celles-ci, sont deux principes qui vont dans le sens d'une conception du droit à la santé prenant en compte les malades atteints de maladie rare.

Mais la Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme n'a pas de valeur contraignante, ce qui la prive de portée juridique effective. On peut alors se demander si, du point de vue éthique, il est acceptable que des personnes atteintes de maladies invalidantes, souvent dramatiques, et les conduisant fréquemment à la mort, soient laissées sans espoir réel de soins.

Il importe alors d'assurer, dans le respect de la personne humaine, les conditions législatives et réglementaires de l'accès à la prévention et au système de santé.

<sup>1</sup> In « *Dictionnaire permanent bioéthique et biotechnologies* ».

<sup>2</sup> Mme Noëlle Lenoir « *La déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme* », in rapport du Conseil d'Etat sur « *Le droit de la santé* », 1998.

## IV - INTÉGRER LES AVANCÉES DE LA GÉNÉTIQUE

### A - LA FILIÈRE SANTÉ DE L'ADN HUMAIN

Les progrès, tant dans le domaine diagnostique que dans celui des maladies rares d'origine génétique, sont aujourd'hui conditionnés par l'étude de l'ADN humain, et donc par la constitution d'un réseau de collecte ciblée et de conservation de l'ADN. Ce réseau devrait permettre la mise en œuvre d'une politique coordonnée de l'ensemble des activités de recherche en matière de santé, car c'est de santé qu'il s'agit avant tout.

Aujourd'hui, les retards, tant dans la révision des lois bioéthiques que dans la parution encore incomplète des textes réglementaires qui doivent permettre l'application de la loi, interdisent le développement de la filière de l'ADN humain (voir, en annexe 5, le schéma relatif à la filière santé de l'ADN humain).

Dix-huit ans après l'ouverture de la banque d'ADN du Centre d'étude du polymorphisme humain (CEPH) du Pr Dausset et des dix premières banques en France, et alors que l'ADN a été reconnu par l'UNESCO patrimoine de l'humanité, l'absence d'un cadre juridique suffisamment précis, s'appuyant sur un large débat public, ne permet pas l'exploitation dans la transparence des outils offerts par la science.

#### 1. Des malentendus et des carences

En dépit des travaux de cartographie du génome humain qui avaient porté la France au premier rang mondial dès 1992, notre pays semble ne pas avoir perçu l'existence de la filière santé de l'ADN humain.

En effet, l'importance de l'ADN ne se résume pas à des opérations statiques de collecte et de conservation.

Les progrès en génétique humaine nécessitent une activité de recherche sur des échantillons anonymes d'ADN humain, regroupés en panels, maladie par maladie. Or, trop longtemps, dans notre pays, les actions sont restées ponctuelles, les crédits désordonnés et aucune coordination n'a géré la filière dans son ensemble...

• Parole de Médecin : Dr Charpentier, diabétologue, Hôpital Sud-Francilien, Corbeil

*« En mars 2001 et après plus de quatre ans d'efforts infructueux, je suis toujours dans l'impossibilité de financer la collecte de l'ADN pour rechercher les gènes impliqués dans des complications du diabète, qui entraînent des cécités, des infarctus foudroyants et des pathologies rénales d'une extrême gravité. Je dispose de la caution de la communauté scientifique, je peux utiliser les services du Centre national de génotypage et de son incroyable puissance, nous disposons d'une base de données concernant les malades, probablement la plus importante d'Europe. C'est décourageant ».*

Comme le souligne le Pr Marc Delpech, président de l'Association des praticiens de biologie moléculaire : « *Il est consternant de constater que les pouvoirs publics n'ont pas pris le relais après la réalisation des premières cartes du génome. La carte était un préalable et il était indispensable, dans la foulée, de mener un maximum de collectes de familles atteintes de maladies héréditaires et de localiser puis d'isoler les gènes correspondants. Rien ou presque n'a été fait. Ce n'est que tardivement que les pouvoirs publics ont commencé à s'y intéresser. Les autres pays ont rattrapé leur important retard et il n'est pas impossible que nous ayons à payer fort cher les licences de brevets ou les produits qui n'auraient pu être développés sans la connaissance de la carte du génome.* »

*Même à l'heure actuelle les efforts qui sont déployés ne concernent que quelques points comme le génotypage ou le séquençage. La collecte auprès des familles et leur phénotypage ont, jusqu'à il y a quelques mois, été oubliés. Les cliniciens sont saturés par leurs tâches quotidiennes et il leur est pratiquement impossible de mettre en place la logistique nécessaire à une collecte efficace. Ils pourraient le faire s'il était prévu de les aider et s'ils pouvaient se concentrer simplement sur leur rôle purement médical. Il faudrait pouvoir régler les problèmes de logistique : la recherche des financements, des campagnes médiatiques de recrutement, des contacts avec les familles, du prélèvement, de l'extraction et de la conservation des ADN et cellules. S'il existait une agence des maladies rares, elle pourrait, outre la prise en charge des familles, dynamiser et organiser la recherche ».*

L'essentiel des collectes effectuées à ce jour a été permis par des initiatives sporadiques, associatives essentiellement, ou par la réaffectation de crédits publics pourtant destinés à d'autres opérations. Grâce à l'opération Téléthon, de très nombreuses collectes ont été financées. Ces financements sont à l'origine de la localisation des gènes de près de 600 maladies dans le monde<sup>1</sup>. Pour la première fois, en 2001, une institution publique, l'INSERM, dans le cadre d'un accord avec l'AFM, a ouvert des crédits portant sur la collecte de l'ADN des maladies rares.

L'objectif est d'offrir rapidement aux familles un diagnostic fiable et un dépistage des porteurs sains de la maladie afin d'ouvrir l'époque des thérapeutiques issues de la connaissance des gènes.

Pour ce faire, il convient de commencer par localiser, puis d'identifier le ou les gènes responsables de la pathologie.

## **2. La collecte de l'ADN : une opération technique banale, mais essentielle pour progresser dans le diagnostic et le traitement des maladies rares**

Afin de pouvoir disposer de séries d'échantillons représentatifs de l'ADN d'une maladie, plusieurs étapes doivent être franchies.

---

<sup>1</sup> Financés, effectués par le « Généthon » ou utilisant les données cartographiques, les banques d'ADN.

Tout d'abord, un réseau de cliniciens et de scientifiques doit définir les critères d'inclusion qui détermineront la participation des familles nécessaire à la constitution d'un panel de recherche.

Chaque membre des familles identifiées sera sollicité pour donner son accord dans le respect de procédures garantissant son consentement éclairé.

Une campagne de prélèvement est alors lancée consistant à prélever de petits échantillons de sang (de quelques millilitres) qui seront dirigés vers la banque d'ADN. Ces échantillons sont rendus anonymes, le dossier médical restant en possession de l'équipe médicale hospitalière.

De ce sang seront extraites des cellules humaines contenant l'ADN : les lymphocytes B qui, au contact d'un agent viral, vont proliférer. La culture cessera au bout d'un mois et demi et l'ADN sera extrait d'une partie des lymphocytes, puis mise à la disposition des chercheurs. Le reste sera conservé à moins 196° dans de l'azote liquide et pourra être remis en culture, dans un an ou dans un siècle si c'est nécessaire.

Tableau 4 : De l'ADN du malade à l'identification du gène, constitution des panels représentatifs par maladie

| ETAPES  | PRATIQUES MISES EN OEUVRE  |
|---|--|
| Maladie probablement concernée par une maladie génétique en recherche de diagnostic génétique<br><br>Gène inconnu | <ul style="list-style-type: none"> <li>. Consultation de génétique médicale</li> <li>. Diagnostic d'une maladie d'origine inconnue</li> <li>. Constitution d'une équipe médico-scientifique pluridisciplinaire et motivée</li> <li>. Décision d'engager une recherche</li> <li>. Recherche de financement</li> </ul> |
| Constitution d'un réseau pluridisciplinaire   | <ul style="list-style-type: none"> <li>. Des cliniciens</li> <li>. Une banque d'ADN</li> <li>. Des biologistes moléculaires</li> </ul>   |
| Constitution d'un panel de recherche<br><br>Etablissement de critères d'inclusion                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>. Définition consensuelle des critères d'inclusion</li> <li>. Sélection des familles informatives</li> </ul>  |
| Campagne de collecte des échantillons de sang   | <ul style="list-style-type: none"> <li>. Consultation d'expertise et inclusion des familles dans le panel</li> <li>. Vérification des diagnostics</li> <li>. Consentement éclairé</li> <li>. Campagnes de prélèvements</li> <li>. Transport des échantillons</li> </ul>  |
| Mise en banque  | <ul style="list-style-type: none"> <li>. Application de procédures : l'assurance qualité</li> <li>. Extraction des lymphocytes B</li> <li>. Immortalisation</li> <li>. Conservation</li> <li>. Extraction de l'ADN</li> </ul>  |
| Dédoublement des échantillons et sécurisation   | <ul style="list-style-type: none"> <li>. Dépôt de sécurité dans deux autres banques ou mieux dans un conservatoire national</li> </ul>   |
| Identification du gène et possibilités d'applications   | <ul style="list-style-type: none"> <li>. Diagnostic anté-natal</li> <li>. Conseil génétique</li> <li>. Diagnostic pré-implantatoire</li> <li>. Hypothèses thérapeutiques nouvelles</li> </ul>  |

L'intérêt pour la médecine et les maladies rares est fondamental : certaines maladies n'existent que chez quelques centaines de personnes en France et il faut, pour commencer la recherche de l'origine de la maladie - c'est-à-dire du ou des gènes - disposer de l'ADN de plusieurs dizaines de familles dites « *informatives* », parfois de plusieurs centaines (dans le cas de maladies poligéniques).

Pour cela, on peut s'adresser à des pays étrangers, comme cela fut fait pour la maladie dite « *de l'homme de pierre* », ou attendre que de nouveaux cas viennent compléter le panel.

Un certain nombre d'affections non identifiées font actuellement l'objet de collectes et de mises en banque par anticipation en raison d'un doute sur la nature de leur origine.

L'impossibilité d'imaginer, de bâtir et de rendre opérationnel un conservatoire national des prélèvements de l'ADN humain traduit le malaise de la génétique humaine française. Destiné à constituer un patrimoine composé de l'origine des maladies humaines sous forme de prélèvements d'ADN, cette structure devrait permettre l'accueil des duplications en provenance de l'ensemble des banques d'ADN existant sur le territoire national. Elle devrait assurer la sécurité biologique et physique de ces milliers d'échantillons fragiles et notamment accueillir ce qui pourrait être une sorte de dépôt légal obligatoire et systématique pour tout prélèvement humain. Organe officiel de régulation et de transparence, elle devrait être capable de gérer physiquement et informatiquement l'état des collections françaises.

On comprend aisément qu'en particulier pour des maladies rares, qui exigent souvent plusieurs années avant de pouvoir compléter les collections, un organe stable capable de traverser le temps, les fragilités humaines et les réformes de structures, soit indispensable, d'autant que le dédoublement et la mise en sécurité mutuelle inter-banque saturent les capacités actuelles.

Ce conservatoire fait l'objet de discussions informelles depuis cinq ans, sans qu'un projet ait pu être élaboré.

Pour le Conseil économique et social, la construction et le fonctionnement d'une telle structure gérant un élément du patrimoine de l'humanité consistant en l'origine des maladies humaines sous forme d'un prélèvement de tissus humains, devraient relever de la responsabilité des pouvoirs publics.

### **3. L'identification des gènes et de leurs fonctions**

Avant la publication du séquençage du génome, la recherche de l'origine des maladies rares constituait une aventure, mobilisant les techniques du « *génotypage* ». Il s'agissait d'identifier, parmi 3 milliards d'éléments contenus dans le noyau de la cellule, les fragments absents ou anormaux, responsables de la pathologie.

Cela a nécessité cinq années de travail à temps complet d'une équipe hautement spécialisée pour le gène de la myopathie de Duchenne et cinq années également pour celui de la mucoviscidose : la génétique inverse, née en 1986, se révélait trop lourde, trop lente et trop chère. Pour cette raison fut créé en 1990 le laboratoire « *Généthon* », qui prit le pari d'industrialiser les pratiques et les

procédés afin de diviser par un facteur 10 les contraintes et les coûts d'exécution. Ce qui fut fait, améliorant l'accessibilité de ces nouvelles techniques pour les maladies rares notamment.

Dans un premier temps, le gène est localisé dans une partie de chromosome. Si le degré d'imprécision à cette étape n'est pas trop important, il arrive que l'on puisse disposer d'une aide au diagnostic. La recherche se poursuit, puis le gène est identifié avec précision ; on connaît alors ses deux extrémités, ainsi que sa composition.

Une nouvelle époque s'ouvre pour la pathologie et les malades changent de statut. Après le gène, vient le temps de la génomique fonctionnelle, qui vise à établir le rôle de ce gène, ouvrant sur une foule d'hypothèses tant pour les applications diagnostiques que pour les thérapeutiques.

**Chercheurs et médecins collaborent à ce stade. Sous l'effet d'une étude commune de la maladie et de ses manifestations par les spécialistes scientifiques et médicaux, le sort du malade prend soudain un nouvel intérêt aux yeux d'une médecine jusque-là démunie.**

La découverte de mécanismes nouveaux s'oppose désormais aux notions d'échéance inéluctable, de résignation, d'impuissance. De nouvelles interventions sont devenues possibles pour l'individu lui-même et pour sa famille dans le cas de maladies héréditaires, et le conseil génétique peut se déployer et contribuer efficacement, par l'information précise et personnalisée, à la lutte contre la maladie.

Afin d'établir les panels à l'origine des recherches, il aura été nécessaire de remettre à jour et de préciser les différents symptômes exprimant la maladie. Il en découle inévitablement la mise en œuvre de moyens d'accompagnement qui n'étaient pas proposés bien souvent ou l'étaient sans grande conviction.

Après ce stade, l'espérance de thérapeutiques nouvelles va accompagner la famille.

Dans l'une de ses interventions devant une assemblée de malades, le Pr Axel Kahn, entendu en audition par la section des affaires sociales, estime que, si la génétique ne comporte pas de miracle, des fulgurations sont possibles dès maintenant pour certaines pathologies. L'aventure du petit hollandais Wilko, l'ex « *enfant bulle* » guéri par thérapie génique, participe probablement de ce nouvel espoir.

Des centres d'expertise en réseau doivent être créés et répertoriés. Le développement de la base de données Orphanet permettra de délivrer à la demande des informations et des formations complémentaires pour les familles, les praticiens et les industriels.

Le secteur associatif avec sa compétence, ses réseaux et sa vocation « *à faire avec les autres* », doit contribuer à ce repérage grâce à sa faculté de quadrillage du terrain. Mais il faut rappeler que les associations ne couvrent qu'une petite partie des maladies rares et que beaucoup de malades restent dépourvus de tout support associatif.

Dans quelques mois ou quelques années, les tests génétiques utilisant des puces ADN permettront d'effectuer des diagnostics différentiels jusqu'ici impossibles. Il est donc nécessaire d'envisager dès maintenant la révision des diagnostics existants, d'en informer les intéressés et de former les praticiens. Dans cet esprit, les conditions permettant l'établissement de nouveaux diagnostics dans les maladies ayant été l'objet d'une évolution doivent être réfléchies.

Enfin la « *Plate-forme des maladies rares* » verra le jour en 2001, regroupant les forces et les compétences françaises.

#### **4. Les premières applications du Grand Séquençage du génome**

Depuis le séquençage du génome annoncé le 12 février 2001, une partie importante de la découverte des gènes, les bases du génome contenues dans la cellule, est facilitée et les travaux dits « *d'annotation* » devraient, s'ils revêtent l'ampleur nécessaire, confirmer le franchissement d'une étape.

De façon approximative, on peut dire que les trois milliards d'éléments, les bases du génome présentes dans chacune de nos cellules sur les chromosomes et qui composent les gènes, ont été lus ou le seront très prochainement. Mais cette lecture désordonnée ne permet pas de connaître les fonctions des gènes. Partout dans le monde, des programmes comportant une analyse bio-informatique puissante permettent le repérage de ces gènes ; l'identification de leurs fonctions doit être confirmée par des travaux de laboratoire appelés annotation.

Lorsque cette annotation est assurée par la recherche publique pour tout ou partie, on peut espérer que, comme au Canada, des entreprises de biotechnologie puissent se créer sur le sujet des maladies rares pour la mise au point de solutions thérapeutiques, dans le cadre de collaborations avec la recherche publique. Tel devrait être, en France, l'un des objectifs du « *réseau Gen-Homme* » (voir ci-après).

Il faut regretter que la pénurie de bio-informaticiens français et l'insuffisante implication des organismes de recherche publique, INSERM, CNRS, universités, rendent illusoires découverte de gènes et dépôt de brevets, si des mesures en termes de formation ne sont pas prises d'urgence en France comme en Europe.

#### **5. Des conséquences positives, mais des inquiétudes persistantes**

Dès que la localisation du gène est suffisamment précise, il est possible de mettre en œuvre un diagnostic, un diagnostic prénatal, un conseil génétique. Le progrès pour les familles est évident puisque le premier seuil qui conditionne l'accès aux soins, le diagnostic, est en cours de résolution.

Le gène étant totalement identifié, sa fonction dans le corps humain, c'est-à-dire la protéine qu'il génère, ouvre la voie à de nouvelles thérapeutiques :

- soit en valorisant des connaissances existantes détenues par l'industrie pharmaceutique. C'est le cas de l'ataxie de Friedreich. Cette maladie totalement désespérante était présentée comme une maladie du système central. La découverte du gène a montré qu'elle résulte en fait d'une surcharge en fer d'un élément de cellule, la mitochondrie, pour laquelle des médicaments d'origine japonaise

existent sur le marché mais relèvent du statut du médicament orphelin ;

- soit en favorisant l'invention de nouvelles thérapeutiques (thérapie génique, cellules souches) ;
- soit en facilitant l'intervention de greffes cellulaires.

Diagnostics, thérapeutiques, biotechnologies dépendent donc de la « matière première » de la génétique humaine : l'ADN.

L'Europe a, à cet égard, accompli un pas important, en reconnaissant le caractère hautement stratégique des banques d'ADN : elles sont incluses dans le 5<sup>ème</sup> programme-cadre communautaire de recherche et de développement (1998-2002) émanant de la direction « *Qualité de la vie et gestion des ressources du vivant* ». Elles apparaissent au point 14, relatif au « *Soutien aux infrastructures de recherche* » (collections, bases de données, installation). Elles se déclinent ainsi :

- 14.1 : *collection biologique dont matériaux génétiques (vecteurs, gènes, ADN, chromosomes) et de modèles génétiques de mutants ou de souches,*
- 14.2 : *source d'information biologique (dont base de données génomique),*
- 14.3 : *installation de recherche clinique,*
- 14.4 : *installation de recherche pré-clinique.*

Pour autant, en France, une certaine obscurité règne sur les banques d'ADN. On ne sait pas aujourd'hui qui, dans notre pays, stocke quel ADN humain et à quelles fins, malgré plusieurs tentatives d'enquêtes et de propositions. Le rapport au ministre de la Recherche, établi par M. Pierre Louisot, et les demandes de l'INSERM pour la réglementation, l'inventaire et la transparence sont restés lettres mortes à ce jour.

Certaines équipes hospitalières refusent de communiquer sur Internet la liste de leurs prélèvements et quelques caractéristiques qui permettraient, en particulier pour les maladies rares, d'achever la constitution des collections. Une enquête rapide, menée par l'AFM auprès des banques qu'elle a aidées et financées, fait apparaître que des collections sont complètes pour plus de 100 maladies rares et pourraient donner lieu à la recherche de gènes et qu'il se pourrait que les panels de 1 000 maladies soient en cours de constitution.

En matière de santé publique, quelle doit être la contribution précise de l'Etat dans le règlement de ce problème ?

Il semble nécessaire à ce stade de la réflexion que les maladies rares soient prises en compte dans toute création d'une structure autonome qui aurait à gérer et à financer pour les recherches sur le génome humain, les biotechnologies, les développements, les formations ainsi que leurs applications.

L'intervention d'acteurs multiples dans le domaine de la santé nécessite que la politique de l'Etat soit plus lisible, sache mieux dégager ses orientations de fond et permette au secteur privé comme aux associations de déterminer leurs stratégies de façon complémentaire.

De ce point de vue, certaines initiatives de l'Etat constituent des démarches qui vont dans le bon sens. C'est par exemple le cas du programme « *réseau Gen-Homme* », lancé en décembre 1999 par les ministères en charge de la Recherche et de l'Industrie. Ce réseau se fixe pour objectif de favoriser la coopération et la mise en œuvre de projets communs entre des organismes publics de recherche et des universités, des associations et les industriels dans le domaine de la génomique humaine. Le « *réseau Gen-Homme* », dont les résultats méritent évaluation, mobilisera deux milliards de francs sur 5 ans, à part égale entre le secteur public et le secteur privé. Deux projets concernant les maladies rares, présentés par des associations, avaient été retenus en novembre 2000. De plus, le réseau comporte un atelier « *maladies rares* ».

Il est impératif que le financement associatif soit relayé désormais par des financements publics et européens, que les lois et règlements puissent être rapidement appliqués et que l'ADN cesse d'être considéré parfois comme un enjeu de pouvoir et de promotion personnelle au détriment des malades. Le Comité consultatif national d'éthique a été saisi de ce sujet.

Pour leur part, les organisations de malades atteints de maladies rares exigent que leur patrimoine génétique ne soit pas confisqué et que, compte tenu de sa rareté, il puisse circuler chaque fois que nécessaire.

**Donner toute sa valeur à la collecte et à l'utilisation de l'ADN suppose avant toutes choses que ces opérations se déroulent dans la transparence et dans le respect d'un cadre juridique précis et partagé.**

#### 6. Faire évoluer la loi Huriet

La loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988, dite « *loi Huriet* » relative à la « *protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales* » modifiée par la loi n° 94-630 du 25 juillet 1994, est censée avoir permis le développement des recherches sur l'être humain, en « *restaurant la confiance* »

Elle impose, pour toute recherche biomédicale impliquant des personnes, dès lors qu'il est porté atteinte à leur intégrité, des obligations contraignantes tant pour le recueil du consentement des malades que pour la mise en œuvre des différentes phases de recherche, quelle que soit la gravité des actes pratiqués dans ce cadre.

Les problèmes liés à l'application de cette loi ont par exemple bloqué, pendant plus de deux ans des projets de recherche concernant les fièvres héréditaires, la direction de la recherche clinique de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) demandant la signature des directeurs d'hôpitaux proches des lieux de résidence des patients atteints pour attester que leur hôpital était agréé pour la recherche « *sans bénéfice individuel direct* ». **Cette formalité devait s'appliquer pour une simple prise de sang.**

Cette loi devrait faire l'objet d'amélioration sur deux points essentiels.

*a) Promotion du droit des patients*

Plusieurs modalités doivent concourir à l'objectif de promotion du droit des patients :

- une représentation des patients par les associations de malades au sein des Comités consultatifs de protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales (CCPPRB) ;
- la création d'une obligation pesant sur l'investigateur et/ou le promoteur d'information du patient sur la survenue de dommages ou d'évènements graves pendant la durée de la recherche et sur les résultats de la recherche<sup>1</sup> ;
- la création, dans un souci de transparence, d'une base de données nationale dans laquelle seraient répertoriés le titre des projets, l'identité des promoteurs, les résultats positifs ou négatifs.

*b) Allégement des procédures suivant le type de recherche*

Cette demande de réforme est principalement motivée par le fait que la protection de la personne se prêtant à une recherche biomédicale doit être proportionnelle à l'atteinte à son intégrité. On peut donc légitimement proposer, avec le Comité consultatif national d'éthique (CCNE) (avis n° 58) du 25 juin 1998, que « *la loi comporte des dispositions générales et des dispositions particulières selon le type de recherche à effectuer. On ne doit pas, en effet, traiter de la même manière un essai portant sur un nouvel antibiotique et le recueil supplémentaire de quelques millilitres de sang lors d'une prise de sang à visée diagnostique* ».

Par ailleurs, se posent des difficultés dans l'interprétation de la notion de « *bénéfice individuel direct* » consacrée par la loi et dont le CCNE, par le même avis, a souligné l'ambiguïté.

L'exemple des recherches en matière génétique est, en la matière, parlant, d'autant qu'elles sont qualifiées de recherches sans bénéfice individuel direct, qualification qui emporte un surcroît de protection par la loi, alors que ces recherches ne nécessitent bien souvent qu'une simple prise de sang. Ainsi, peut-on recommander l'instauration d'un régime différencié ou allégé en matière de recherche génétique, n'entraînant plus la nécessité d'obtenir un agrément du lieu de recherche, mais, par exemple, s'il s'agit d'un geste « *peu agressif* », l'accord d'un CCPPRB.

**B - L'ÉTHIQUE ET SES CONSÉQUENCES JURIDIQUES**

Le but de cette étude n'est pas de redire ce que toutes les professions de la santé, le Comité consultatif national d'éthique, les sociétés savantes, les associations de patients s'attachent à mettre au point : les réflexions sur l'éthique ne manquent pas ! Toutefois, il reste nécessaire d'accompagner ce chapitre par une rapide évocation des quelques points, objet des débats actuels, au risque de quelques redites. Face à un progrès technologique ultra rapide, notre société se trouve confrontée à des problèmes et à des interrogations qu'elle n'avait pas prévu de traiter.

---

<sup>1</sup> Il convient cependant en la matière de respecter le « *droit de ne pas savoir* » du patient, notamment en matière de recherche génétique.

Les avancées scientifiques et techniques liées à la connaissance du génome et à l'identification des gènes ne risquent-elles pas d'induire de nouvelles pratiques eugéniques ou de discrimination au détriment de leur finalité médicale première : connaître pour soigner et guérir si possible ?

Le Code de déontologie médicale, dans son article 2, introduit par le décret n° 95-1000 du 6 septembre 1995, dit clairement que « *le médecin, au service de l'individu et de la santé publique, exerce sa mission dans le respect de la vie humaine, de la personne et de sa dignité* ».

Le philosophe Paul Ricoeur, à propos de la pratique médicale, évoque une « *pratique se réduisant à une technique scientifiquement instruite mais associée à une éthique de la sollicitude, attentive à la souffrance d'autrui et respectueuse* ». »

L'arrivée d'une technique scientifique n'est pas un danger en soi ; c'est ce que les hommes en font qui pose problème. Pour ce qui concerne l'ADN et la lecture des gènes, la liberté de chacun d'être dépendant ou non de son information génétique doit être conservée. Le consentement des personnes, réglementé par la loi, doit sortir des maladresses actuelles de la Loi Huriet et prendre en compte le droit des individus, l'intérêt des personnes, en particulier pour la recherche de l'origine de leur maladie ou la mise au point de leur thérapeutique.

Or, les choses ne sont pas si simples.

### **1. Le problème de la sélection à la naissance**

L'identification d'un gène malade ou d'un disfonctionnement est une technique qui peut conduire à éliminer au stade embryonnaire l'embryon atteint, et, de ce fait, à opérer une sélection avant la naissance. Les techniques du diagnostic prénatal, si elles n'étaient pas strictement encadrées par la loi, pourraient donc conduire à des dérives.

A l'inverse, il faut être conscient que ces mêmes techniques peuvent, de manière positive, permettre à des familles de concevoir, ce qu'elles n'auraient pas fait sans diagnostic du fait du risque encouru. A titre d'exemple, pour une maladie héréditaire localisée sur le chromosome X, la mise en œuvre des tests génétiques permet, au sein d'une famille, d'informer toutes les femmes des risques qu'elles ont ou non de transmettre la maladie à leurs enfants : ainsi, la moitié d'entre elles saura qu'elle n'est plus concernée par la maladie. Quant à l'autre moitié, elle sera en mesure de savoir si l'enfant porté est atteint ou non, ce qui permet d'éviter un certain nombre d'avortements de fœtus exempts de la maladie. Cela n'était pas le cas avant la découverte du gène, où toutes les femmes de la famille se voyaient proposer un avortement dans le doute.

### **2. Connaître les gènes donne-t-il le droit et le devoir d'informer ?**

Le fait pour un patient, et pour sa famille, de savoir qu'il est porteur d'une maladie qui se révèlera à lui de manière inéluctable par des symptômes divers génère des réactions de détresse et d'angoisse, et l'empêche d'avoir une existence normale.

En outre, il convient de s'interroger sur le caractère familial de certaines informations : informer est-il un devoir dans le cas où l'anomalie d'un gène concerne d'autres personnes que le patient ? La génétique comporte par définition une approche familiale, sociétale et de population.

Les tests génétiques doivent être pratiqués par des praticiens soumis à un agrément limité dans le temps ; ils doivent être habilités et un contrôle de qualité devrait être exercé. Leurs pratiques ne doivent être engagées que dans l'intérêt du ou des patients. La confidentialité des informations est essentielle.

C'est particulièrement vrai dans le cas du patient mineur. Connaître le statut génétique d'un enfant le prive du droit de choisir plus tard de faire ou de ne pas faire le test ; mais surtout, cela ne risque-t-il pas de conditionner le comportement parental ultérieur, perturbant la fratrie par une anticipation de la maladie ? Il est en effet difficile de ne pas modifier le regard porté sur un enfant dont on croît connaître l'avenir.

Il convient toutefois de ne pas oublier que, dans beaucoup de cas, la mise en œuvre de traitements préventifs limite, tarde ou affaiblit l'apparition de la maladie. De plus, la connaissance précise d'une anomalie génétique peut devenir la base de la mise au point de certains traitements plus efficaces et servir à l'établissement du conseil génétique de la famille.

En matière de génétique médicale, le colloque singulier est particulièrement important car la génétique modifie les rapports sur la forme, sur le fond et dans le temps entre le malade et le médecin.

Il reste à évoquer la question des éventuelles utilisations des informations génétiques pour créer des individus sur mesure, une race prétendument sans tare.

Nous voici bien loin des maladies rares, des gens qui souffrent, des erreurs de diagnostic. Il est utile de rappeler, que du point de vue des malades, ce qui n'est pas éthique, c'est bien de ne pas utiliser les moyens existants pour prévenir ou soulager des drames et, pourquoi pas, guérir des hommes.

**La société dans toutes ses composantes devra maîtriser ses progrès, et les excès qu'ils risquent d'engendrer.**

### **3. La question de l'utilisation par les compagnies d'assurance des connaissances données par les tests génétiques**

La question se pose de déterminer s'il est acceptable qu'une compagnie d'assurance refuse un contrat parce que la personne intéressée court le risque de développer un jour un cancer.

La Fédération française des sociétés d'assurances, qui regroupe 95 % des compagnies, a reconduit le moratoire adopté il y a 5 ans et qui expirait fin mars 2000. Les assureurs s'engagent donc, jusqu'en 2004, à ne pas tenir compte des résultats de toute étude génétique sur les caractéristiques d'un candidat à l'assurance, même si ceux-ci sont apportés par l'assurable lui-même.

Certains font pourtant savoir qu'il ne peut y avoir d'assurance sans mutualisation des risques et que toutes les méthodes à caractère médical doivent être prises en compte.

Notre assemblée exprime avec force un avis défavorable à la prise en compte des risques génétiques dans le cadre des assurances : face au risque de sélection vis-à-vis de l'accès aux assurances résultant de l'apparition des tests génétiques, il convient de s'appuyer sur les débats intervenus à l'occasion de l'accession à l'assurance des malades porteurs du VIH pour adopter une solution de même type.

#### **4. Les tests génétiques et l'emploi**

Le droit du travail encadre, de façon précise, le recrutement du salarié et pose le principe de non-discrimination, « *sauf inaptitude constatée par le médecin du travail en raison de son état de santé ou de son handicap* » (article L. 122-45 du Code du travail).

Ainsi, dans le souci de protéger la personne, l'état de santé peut constituer un obstacle à l'emploi dans la mesure où il est réellement impossible de confier cet emploi au candidat, « *au nom de la sécurité et de la santé des travailleurs* » précise le Code du travail.

Toutefois, l'inaptitude médicalement constatée s'entend de l'inaptitude actuelle, et non d'une éventuelle inaptitude future fondée sur un état de santé qui serait mis en évidence par des tests génétiques.

Le Conseil d'Etat, s'appuyant sur les travaux de la Chancellerie, estime que le principe de non-discrimination entre personnes en raison de leur patrimoine génétique doit être expressément posé dans la sphère de l'emploi. En effet, l'introduction des tests génétiques sous-tend des conséquences sociales qui risquent de dépasser les limites prévisibles.

La révision des lois de bioéthique pourrait être l'occasion de prendre en considération une définition de l'information génétique, dans sa dimension tant biologique que sociale, et d'affirmer que l'embauche ne saurait être déterminée sur la base de tests génétiques.

#### **5. La recherche génétique : une législation composite**

La France a su se doter d'un arsenal de lois dont le but est de fixer des limites, de prévenir des excès dans le domaine de la recherche génétique. Elle paraît actualiser cet ensemble avec constance en fonction des progrès enregistrés. Bien qu'imparfait, cet arsenal législatif a assuré efficacement, dans notre pays, la protection des personnes. Toutefois, il peut, dans certains cas, freiner les travaux de recherche génétique.

Le recueil d'échantillons biologiques, l'extraction de l'ADN, l'information qui en découle sont le préalable à toute recherche en génétique, comme indiqué précédemment.

Dans ce cadre, il est nécessaire, en vue d'identifier un gène, de travailler sur des échantillons issus de familles dites « *informatives* ». Or la constitution de collections, en matière de maladies rares, peut être particulièrement longue et délicate (qu'il s'agisse de recherche de type fondamental ou clinique) car les familles sont peu nombreuses et parfois mal diagnostiquées.

Dès lors, la conservation de l'ADN au sein de ce qui est appelé une « banque », sous forme de lymphocytes, de lignées lymphoblastoïdes ou d'ADN extrait, doit permettre au chercheur de réunir, dans les meilleures conditions, le nombre d'échantillons satisfaisant pour les recherches, et de conserver de façon sécurisée ces collections.

A l'énoncé de ces activités, il est aisément de comprendre que la question des « banques » se situe au cœur de plusieurs principes : le respect du corps humain, le statut du corps humain et de ses éléments, la protection de la personne qui se prête à une recherche biomédicale, la protection de la vie privée.

Le cadre légal français s'appliquant à ces activités est particulièrement composite et parfois lacunaire.

Il est surtout inadapté au développement normal de la génétique médicale et impropre à assurer une protection adéquate des patients dans le respect des principes éthiques, spécialement en matière de maladies rares, émergeant actuellement des recommandations et textes internationaux sur le sujet.

Une refonte s'impose - au-delà des adaptations prévues par l'avant-projet de loi portant réexamen des lois de bioéthique - qui, outre la définition d'un véritable statut des banques, envisagerait la protection du patient non plus seulement sous l'angle de l'intégrité physique ou du respect de sa vie privée, mais permettrait de prendre en compte la dimension tant individuelle que collective de l'ADN.

Les principales lacunes des textes sont, en matière d'information du patient par l'investigateur :

- une distinction peu claire entre les domaines cliniques et ceux de la recherche ;
- une description encore imprécise du but de la recherche clinique ou fondamentale ;
- une insuffisance de précision quant à la durée de la conservation de l'échantillon<sup>1</sup>, aux échanges possibles avec d'autres équipes et à sa mise en banque ;
- une trop faible information sur le fait qu'une exploitation des résultats de la recherche est possible par le biais de la propriété intellectuelle, et que la personne prélevée ne peut en retirer aucun avantage financier ;
- une opacité sur le cadre financier de la recherche (financement d'une société ou d'une institution, identité du commanditaire) ;
- une absence de droit de se retirer de la recherche<sup>2</sup> et d'obtenir la destruction de l'échantillon ;
- un exposé des risques<sup>1</sup>, y compris sociaux ou familiaux ;

<sup>1</sup> Réseau de médecine génétique appliquée (RMGA) Québec : « *Enoncé de principes : recherche en génomique humaine* » version 2000 : « *Afin de faire un don éclairé, le participant devrait être informé de la politique du chercheur par rapport aux limites de durée et de conservation des échantillons ainsi que de la politique de la banque de ce matériel et d'information génétique en cas de décès ou du départ du chercheur ou encore en cas de catastrophe, etc.* ».

<sup>2</sup> Avis CCNE précité.

- une information lacunaire sur la possibilité pour le patient de détenir une information génétique pouvant avoir des répercussions sur d'autres membres de la famille.

Outre le consentement à l'acte de prélèvement, la personne devrait accepter, lors du consentement initial :

- que soient transmises ses données médicales au chercheur, celui-ci devant être tenu au secret professionnel au même titre que le médecin ;
- de se voir informé (selon l'option qu'elle choisira) des résultats généraux de la recherche et de son propre statut génétique que pourrait révéler l'étude ;
- d'autoriser les utilisations prévisibles de ses matériels, sans que soit présumé le consentement à l'utilisation dans un autre but<sup>2</sup>.

La dimension collective de l'ADN est cependant envisagée par l'OMS, qui propose que la personne autorise la transmission de son échantillon et des données médicales à une autre équipe de recherche, dans la même hypothèse d'étude ou dans une hypothèse d'étude différente. Ceci soulève bien entendu des réserves éthiques quant au contenu de ces « *études différentes* », le formulaire de consentement éclairé pouvant éventuellement permettre à la personne concernée d'exprimer des réserves éthiques.

Certes, un consensus s'est formé dans la doctrine sur le fait que l'utilisation de l'ADN anonymisé (c'est-à-dire sans possibilité aucune de remonter au patient) peut être réutilisé sans que le consentement ait, à nouveau, à être recueilli. De telles collections perdent cependant une grande part de leur intérêt scientifique.

## 6. Définir un statut juridique de l'ADN

**Il est indispensable de prendre en compte la dimension collective de l'ADN, et le fait que son étude se rapporte à celle du patrimoine de l'humanité.**

Une autre vision de la conservation de l'ADN et des buts de cette conservation se dégage des recommandations de l'OMS prenant en compte non point tant la dimension individuelle de l'ADN mais sa dimension collective.

---

<sup>1</sup> RMGA : « *les risques physiques, psychologiques et socio-économiques reliés à la participation à la recherche (par exemple, (...) la discrimination dans les rapports sociaux (...), ainsi qu'une matière d'assurance, d'emploi (...))* ».

<sup>2</sup> Recommandation 9 de la NBAC : « *to facilitate collection, storage and appropriate use of human biological materials in the future, consent forms should be developed to provide potential subjects with a sufficient number of options to help them to understand clearly the nature of the décision they are about to make* ».

L'OMS veille par-là moins au respect de l'autonomie de la volonté du patient, qu'au respect d'un principe par lequel elle envisage la conservation de l'ADN tant qu'il peut éventuellement se révéler utile (à la façon du recueil et de la conservation d'archives)<sup>1</sup>.

Toutefois, la nécessité d'un maintien du lien avec le patient apparaît ici nettement.

La conception de l'OMS permet de préconiser, « *plutôt qu'une coûteuse ré-interrogation du prélevé* » quant à l'utilisation de son échantillon pour un autre sujet de recherche, une solution autorisant l'utilisation de l'échantillon pour la recherche génétique en général, y compris les projets non spécifiés à ce jour.

D'autres principes, ressortant toujours de la dimension collective de l'ADN et d'un principe de justice peuvent cependant trouver application et spécifiquement à l'égard des malades atteints de maladies rares.

Ainsi un devoir des Etats de promouvoir les recherches génétiques, sur des populations particulièrement vulnérables (et spécialement les maladies rares), est édicté par l'article 17 de la Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme<sup>2</sup>.

On peut également trouver l'affirmation de cette obligation dans le rapport du Conseil d'Etat sur le réexamen des lois de bioéthique. Il rappelle en effet le « *droit implicite* » des familles frappées par des maladies graves à ce que leurs échantillons soient utilisés. Il en tire la conclusion que les collections d'échantillons biologiques humains ne doivent pas rester « *en dormance* » au profit d'une équipe exclusive qui « *ne serait pas parvenue à ses fins* ». Il existerait donc bien, selon le Conseil d'Etat, un « *droit de priorité* » au profit du chercheur initial, mais ce droit « *doit être limité à quelques années* ».

Il convient de noter également que le CCNE, dans son avis n° 46, recommande également un délai de priorité<sup>3</sup>.

Ce droit des personnes vulnérables à voir avancer la recherche contre la maladie qui les touche doit être pleinement concilié avec les droits ressortant du principe de l'autonomie de la volonté.

Il paraît militer pour l'instauration du « *consentement informé en blanc* » pour toute recherche génétique (préconisé par l'OMS) et conduit à s'interroger sur les modalités de ré-interrogation du patient.

<sup>1</sup> « *Il convient d'avoir à l'esprit (...) la possibilité de bénéfices pour les individus des résultats des recherches (...) L'ADN doit être stocké aussi longtemps qu'il peut se révéler un bénéfice pour un apparenté ou un fœtus (...) Les donneurs doivent rester en contact avec la banque d'ADN pour donner leur nouvelle adresse (...) L'ADN ne pourra être détruit qu'après que tous les apparentés seront morts ou que toutes les tentatives pour contacter les survivants auront échouées* ».

<sup>2</sup> L'article 17 de la DUGH édicte : « *Les Etats devraient respecter et promouvoir une solidarité active des individus vis à vis des familles ou des populations particulièrement vulnérables (...) Ils devraient notamment encourager les recherches destinées à identifier, à prévenir et à traiter les maladies d'ordre génétique, en particulier les maladies rares (...)* ».

<sup>3</sup> Avis CCNE n° 46, 30 Octobre 1995, « *Génétique et médecine: de la prédition à la prévention* » : « *La non-utilisation prolongée des collections par des chercheurs ne parvenant pas à progresser dans leur recherche pourrait être contraire à l'attente légitime des personnes qui ont consenti à l'utilisation des échantillons de leur ADN. Il faudrait donc établir des délais raisonnables au-delà desquels l'accès aux collections serait ouvert à d'autres équipes pour travailler sur le programme auquel les personnes ont consenti (...)* ».

De même, les lois de bioéthiques devront apporter toutes les réponses nécessaires au statut des banques et à la préservation des prélèvements en termes de :

- dispositif d'autorisation des banques ;
- prélèvement sur personnes décédées ;
- prélèvement anté-natal.

Il est indispensable aussi que ces lois soient effectivement traduites par les décrets d'application qu'elles prévoient.

En ce qui concerne le statut de l'échantillon biologique, la législation française a une approche dite « *personnaliste* ». Celle-ci implique que le principe du respect de la personne humaine s'applique au matériel qui est retiré de son corps. Le concept de dignité du sujet englobe son corps mais aussi les parcelles de son corps. Dès lors, on pose que le sujet a le droit de contrôler ce qu'il advient de ses tissus et cellules<sup>1</sup>. Cette approche s'oppose à celle qui reconnaît un droit de propriété<sup>2</sup>.

Ainsi, le droit français reconnaît-il tout à la fois à la personne une sorte de droit de contrôle sur les éléments détachés de son corps, le statut non patrimonial de ceux-ci, et les qualifie de « *don* », du moins lorsqu'ils sont prélevés en vue de recherche.

On mesure ici la difficulté de cette qualification juridique puisque, par conséquent, l'ADN n'a pas de statut juridique qui lui est propre, mais un statut calqué sur celui de l'échantillon biologique.

La doctrine reconnaît cependant que l'ADN se divise en éléments corporels (c'est-à-dire le support chimique présent dans les cellules)<sup>3</sup> et incorporels (c'est-à-dire : l'information génétique) et qu'il se rapporte à la fois à la personne et à sa famille mais aussi au patrimoine de l'humanité<sup>4</sup>.

Ainsi, on pourra lui reconnaître un statut *sui generis*, permettant peut-être d'éviter la trop grande « *réification* » de l'ADN ou au contraire sa sacralisation<sup>5</sup>.

<sup>1</sup> In B.M. Knoppers, M. Hirtle, Banking of human materials, intellectual property rights and ownership issues : emerging trends in the literature and international policy position (part I), « *Law and the Human Genome Review* » n°5, 1996, pp 87-107 : « *C'est une doctrine étendue du consentement éclairé qui veut imposer comme devoir au médecin, non seulement de dévoiler les risques et bénéfices associés au traitement, mais aussi la possible utilisation des parties de son corps* ».

<sup>2</sup> Cette approche est celle des Etats-Unis. Cf B.M. Knoppers, M. Hirtle, S. Lormeau, C. Laberge, M. Laflamme, Control of DNA sample and information, GENOMICS, 50, 385-401 (1998) - article n° GE985287, p 387 « *Finally, it is only in the United States that an explicit property position has been put forward with the concomitant possibility for an individual to share in commercial benefits* ». Les auteurs citent le Genetic privacy act.

<sup>3</sup> In « *Dictionnaire permanent bioéthique et biotechnologies* ».

<sup>4</sup> Au sens de l'article 1 de la Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme, adoptée par la conférence générale de l'UNESCO le 11 novembre 1997.

<sup>5</sup> Cf B.M. Knoppers, M. Hirtler, S. Lormeau, C. Laberge, M. Laflamme « *Control of DNA samples and information, Genomics* », 50, 385-401 1998, art GE 985287, p 398.

De même, il n'existe pas, à proprement parler, de statut juridique des banques recueillant les échantillons biologiques en vue de leur conservation et de leur cession<sup>1</sup> dans un but de recherche scientifique. Cette situation est d'autant plus paradoxale qu'il existe un statut juridique des collections d'échantillons biologiques (tissus et cellules) réunies à des fins de recherche génétique, et une réglementation des activités de conservation-transformation et de cession de ces tissus et cellules, applicable lorsque ces activités sont exercées à des fins thérapeutiques.

Enfin, l'exercice de ces activités de conservation est soumis à un régime de déclaration préalable auprès du ministère chargé de la Recherche ou à l'obtention d'une autorisation de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSPAS), pour les activités à but thérapeutique.

Mais seuls ont été pris les textes d'application en matière thérapeutique (décrets et arrêtés du 30 août 1999), permettant notamment l'accès de certaines de ces activités (transformation et conservation, y compris à des fins de recherche biomédicale) au secteur privé non lucratif. Les activités de distribution et de cession de ces produits restent réservées au secteur public ou non lucratif.

En revanche, les textes d'application relatifs aux activités de conservation et cession des tissus cellules ou produits dans un but scientifique ne sont pas parus.

---

<sup>1</sup> Pour une analyse complète de la question, voir C. Chabert-Peltat, M. Ruano-Cicuendez, « *Vers un statut des banques de matériel biologique : les nouvelles dispositions du Code de la santé publique* », Gazette du palais, avril 2000.



## CHAPITRE III

### LE DIAGNOSTIC UNE FOIS AFFIRMÉ, QUELLE PRISE EN CHARGE POUR LES MALADES ?

Pour la majorité des maladies rares, il existe peu de médicaments et de molécules candidates en attente dans les réserves de l'industrie pharmaceutique, encore que, depuis l'adoption, en 1999, du règlement européen sur les médicaments orphelins (voir au chapitre IV), cent soixante-trois dossiers d'Autorisation de mise sur le marché (AMM) aient été adressés (au 13 juin 2001) à l'Agence européenne du médicament.

Le principal espoir thérapeutique raisonnable pour la plupart de ces maladies paraît donc résider dans les multiples hypothèses thérapeutiques nouvelles liées à la découverte des gènes, qu'elles concernent l'exploitation de molécules déjà connues, dont le rôle se trouve précisé, ou encore l'apparition des génothérapies, des thérapies cellulaires...

Cependant, pour l'instant, la route des thérapeutiques issues de la connaissance des gènes n'est pas encore ouverte pour les maladies rares. En effet, les actions conduisant à la découverte de leur origine n'ont pas été décidées dans leur ensemble.

En particulier, pour l'ensemble des maladies génétiques rares ou pour les maladies dont le caractère génétique n'est pas encore affirmé, des panels de familles représentatives des maladies doivent, comme il a été vu précédemment, être constitués. Leur ADN doit être collecté, maladie par maladie, famille par famille. Mis à la disposition des généticiens, cet ADN permettra ensuite que les gènes responsables de maladies, puis leurs fonctions, soient identifiés.

Notre société ne doit pas croire que la lecture du génome humain apporte toutes les solutions et toutes les explications. Bien au contraire. En réalité, 5 % de ce génome seulement sont porteurs de 30 000 gènes dont le fonctionnement sera connu assez rapidement. Il restera alors à comprendre le rôle du reste, de toutes ces séquences déchiffrées et pour l'instant incompréhensibles, dont l'utilité est à peine supposée. Les hommes n'ont pas fini de parler de génétique et l'utilité des banques d'ADN humain commence seulement à se révéler.

Il est donc urgent qu'une volonté politique dégage et mette en place le cadre stratégique, légal et éthique du génome humain.

**Parallèlement, une évolution favorable de la prise en charge sanitaire et sociale doit impérativement accompagner les progrès de la connaissance.**

Mieux comprendre l'origine d'une maladie, son évolution, sa transmission apporte un éclairage nouveau sur les besoins des malades et de leurs familles et offre au système de santé, de soin et de protection sociale de nouveaux moyens d'intervention, améliorant son efficacité, mais aussi de nouvelles obligations.

## I - LA PRISE EN CHARGE SANITAIRE

« Nous revendiquons le droit à l'espérance ! »

Alliance maladies rares

**En dépit de la grande diversité de ces affections, la plupart des personnes porteuses d'un diagnostic de maladie rare rencontrent des difficultés identiques en matière sanitaire. Il s'agit principalement d'une absence d'information et d'une insuffisance d'orientation vers les professionnels compétents au sein des réseaux existants. Le corps médical, n'ayant pas reçu, au cours de sa formation initiale, un enseignement concernant la plupart de ces pathologies, se trouve souvent, et c'est inévitable, en difficulté professionnelle.**

Dans ces conditions, il est évident que la prise en charge médicale de la maladie est souvent défaillante. De même, de nombreux témoignages font état d'une mauvaise coordination des soins hospitaliers et de ville et de grandes difficultés concernant les soins infirmiers, en particulier pour les maladies les plus lourdement handicapantes nécessitant par exemple une assistance respiratoire.

La mise en œuvre des soins d'accompagnement, soins infirmiers, kinésithérapie, transport sanitaire, aide psychologique, revêt une grande importance. Ces approches pragmatiques du vécu quotidien sont indispensables. Ces rendez-vous réguliers et le souci permanent de ces professions du confort, du bien-être et de l'hygiène de la personne sont une forme de réponse, parfois la seule, pour des malades égarés.

Pour toutes les maladies rares, de profonds changements sont attendus des progrès scientifiques et des nouvelles perspectives thérapeutiques.

### A - UN DÉFICIT DE CONNAISSANCES

« La médecine observe parfois d'étranges périodes de résignation quand elle se croit démunie de moyens ». Pr Jean Bernard

Les maladies rares souffrent d'un déficit de connaissances, non seulement pour leur reconnaissance et l'établissement du diagnostic, mais également pour la prise en charge nécessaire et la mise en œuvre des traitements possibles lorsqu'il en existe.

Leur rareté même restreint presque inévitablement l'intérêt que peut porter à des cas exceptionnels, pour lesquels aucune information scientifique ne laisse espérer la possibilité d'une intervention efficace, la médecine essentiellement formée aux maladies fréquentes.

En matière de maladies humaines, l'activité des scientifiques est conditionnée par celle des cliniciens, qui fournissent les bases indispensables au raisonnement et à la découverte : le prélèvement de l'ADN, qui est la « matière première » nécessaire aux progrès actuels, relève pour sa qualification et sa collecte de la seule compétence des médecins. Il faut parfois de nombreuses années de travail cumulées de plusieurs équipes médicales pour définir les signes cliniques précis d'une maladie permettant à la recherche de se saisir du sujet.

En l'absence de diagnostic, l'ignorance des mécanismes de la maladie handicape l'intervention des médecins généralistes, des paramédicaux, les privant de la connaissance des pratiques appropriées. Un millier seulement de ces maladies, essentiellement les plus fréquentes, bénéficient de connaissances pouvant éventuellement être diffusées si la demande en est faite, et si donc les intéressés en connaissent l'existence.

Dans ce contexte, il convient donc de se réjouir de l'accélération actuelle enregistrée dans le processus d'acquisition des connaissances. La part relative des publications scientifiques sur les maladies rares est croissante.

Devant la multiplication à l'infini des informations issues de la génétique, de nouveaux médias voient le jour. C'est ainsi que la revue *Nature* a été conduite à créer *Nature Genetic*, afin d'écouler le flot incessant de nouvelles publications de qualité. Des bases de données scientifiques qui concernent les techniques du génome se sont développées.

Pour les maladies rares, les centres d'informations, Orphanet et Allo-gènes, ont vu le jour et se développent actuellement, comme il sera décrit au chapitre IV.

Ainsi, Orphanet, base de données française, se fixe comme objectif d'optimiser l'utilisation des informations disponibles sur les maladies rares pour améliorer le diagnostic, le traitement et la prise en charge des malades et faire progresser la recherche. Elle sert de référence au projet européen dans le cadre du programme « *maladies rares* ».

Allo-Gènes, service interrogable par téléphone très apprécié des malades et des médecins, répond par écrit dans les huit jours aux questions posées sur l'état des connaissances, ainsi que sur la répartition des compétences médicales sur le territoire.

La connaissance des maladies rares d'origine génétique commence donc d'exister. L'étendue des informations à exploiter au profit de ces malades indique que des rapports nouveaux avec l'information en matière de santé et des moyens modernes d'information, sont devenus possibles et nécessaires entre tous les intervenants. Il est évident que cet élément constitue l'un des piliers de l'amélioration de la situation des personnes concernées par les maladies rares.

#### B - RECHERCHE PUBLIQUE, RECHERCHE INDUSTRIELLE ET RENTABILITÉ

La notion même de médicament orphelin ou de maladie orpheline pose le problème central de la rentabilité.

##### **1. Des coûts de développements pharmaceutiques importants**

La durée nécessaire à l'amortissement du développement des médicaments et les coûts extrêmement élevés qui en découlent, rendent peu probable l'hypothèse d'une intervention massive de l'industrie pharmaceutique sans dispositions spécifiques comme celles prévues dans le règlement européen sur les médicaments orphelins adopté en 1999.

A l'occasion de cette étude, l'interrogation récente de responsables de cette industrie permet d'avancer les chiffres suivants. Les essais de médicaments peuvent se répartir en trois catégories, déterminées par les indications cliniques.

La première catégorie comprend les médicaments de très large diffusion pour lesquels les essais cliniques préalables à l'autorisation de mise sur le marché sont effectués sur plus de 10 000 personnes. Ils nécessitent des investissements évalués à 2 à 3 milliards de francs et durent en moyenne 12 ans.

Les médicaments dont les indications sont plus réduites et qui concernent des maladies moins fréquentes nécessitent des investissements moindres, car les essais cliniques concernent entre 1 000 et 5 000 personnes. Les investissements sont alors de l'ordre de 650 millions à 1,5 milliard de francs.

Il a été plus difficile d'obtenir des précisions sur les maladies orphelines en raison même de la diversité des situations. Les investissements requis semblent cependant moindres en raison de la faible amplitude des essais cliniques : 10 à 20 patients. Les investissements, dans ce cas, oscilleraient entre 70 et 350 millions de francs, hors frais de développement. A la lecture de ces chiffres, on constate qu'il n'est pas possible d'appliquer systématiquement aux maladies rares les raisonnements, les critères et les chiffres qui valent pour les maladies fréquentes et les médicaments de grande diffusion.

## **2. Une insuffisance de la recherche publique sur les maladies rares**

Dans ce contexte, le rôle joué par la recherche publique n'a, en parallèle, pas été à ce jour suffisant et le nombre de programmes consacrés aux maladies rares est faible. Or, dans bien des cas, c'est le secteur public qui ouvre les voies par lesquelles l'industrie pharmaceutique choisit d'intervenir. **Au cours de ces dernières années, les crédits pour la recherche sur les maladies rares ont été, pour une large part, d'origine associative, ce qui indique une absence de politique d'Etat**, et un manque de cohérence avec le monde industriel et les associations de malades ou d'autres financeurs.

## **3. Des espoirs de recherche à encourager**

Il faut noter que si l'industrie pharmaceutique prend en charge les recherches sur certaines pathologies rares, il serait illusoire, dans les conditions actuelles, d'espérer qu'elle puisse prendre en charge l'ensemble des problèmes de recherche et de développement de ce secteur.

Des molécules efficaces pour traiter ou soulager certains malades existent, mais ne sont pas commercialisées car non rentabilisables en raison du peu de malades concernés. Ce sont les « *médicaments orphelins* ».

En effet, l'engagement de l'industrie pharmaceutique est évidemment lié à la rentabilité financière attendue, appréciée en fonction des coûts de développement importants.

Toutefois, la valorisation d'une découverte faite sur une maladie rare par son utilisation sur des maladies fréquentes, l'évolution technologique et l'abaissement progressif du coût de la recherche sur le génome peuvent faire sensiblement évoluer à la baisse le seuil de rentabilité. Devraient influer dans le même sens l'ouverture des frontières, l'extension des marchés à d'autres populations ainsi que la mise en place de financements partagés, avec, le cas échéant, une spécialisation par compétence de la recherche dans les différents pays.

Comme cela a été indiqué précédemment, la notion de rentabilité doit être examinée avec circonspection : si le développement d'un médicament grand public, tel un antibiotique, nécessite environ 3 milliards de francs, en raison notamment des essais internationaux exigés par les agences des médicaments, les génothérapies mises en œuvre pour les maladies rares, utilisant des procédures simplifiées, n'engagent qu'une centaine de millions de francs. Dans ce dernier cas, le prix du produit lui-même est beaucoup plus élevé, car il doit être très souvent fabriqué à l'unité ou en toute petite série.

Ainsi, les coûts de développement et de fabrication des médicaments pour les maladies rares pourraient être moins élevés - et donc plus faciles à rentabiliser - que ce n'est parfois dit. C'est la raison pour laquelle on assiste actuellement à la naissance de quelques entreprises spécialisées dans les maladies rares au Québec et aux Etats-Unis.

De même, un pas extrêmement positif, porteur d'espoirs raisonnables, a été franchi pour ces médicaments, grâce aux perspectives ouvertes par la politique européenne sur les médicaments orphelins, initiée par le gouvernement français et qui a fait l'objet du règlement européen de 1999 (voir chapitre IV et annexes). Cette action permet, sous certaines conditions, d'abaisser le seuil d'intervention de l'industrie pharmaceutique en lui accordant par exemple un allongement de la durée d'exclusivité et des mesures d'exonération fiscale.

#### C - LA FORMATION DES SOIGNANTS

La compétence professionnelle nécessaire à une amélioration des prises en charge des maladies rares nécessite, bien évidemment, pour les médecins, l'acquisition de nouvelles compétences cliniques. La mise à disposition auprès des médecins des moyens nécessaires constitue le corollaire de cette évolution. Elle requiert aussi une ouverture sur le monde scientifique qui permette d'engager des collaborations médico-scientifiques de qualité, afin d'entraîner les maladies sans réponse thérapeutique aujourd'hui dans une recherche permanente, comme c'est le cas pour les cancers rares, par exemple.

L'objectif est bien d'apporter aux médecins et à tous les intervenants paramédicaux, dans le cadre d'un dialogue étroit avec eux, les savoirs nouveaux et les meilleures pratiques dont ils sont demandeurs. Il est en effet indispensable de soutenir leur dévouement et leur implication quotidienne auprès de la personne malade par une analyse partagée de leurs besoins professionnels et par des actions volontaristes de formation.

On ne peut pas raisonnablement intégrer l'enseignement de cinq mille maladies supplémentaires à la formation initiale des médecins ou à la formation médicale continue. **En revanche, il est probablement indispensable comme indiqué précédemment, de développer chez les futurs praticiens une pédagogie du doute.** Chaque médecin, à l'issue de sa formation, doit être parfaitement conscient qu'un nombre important de pathologies ne lui ont pas été enseignées et que l'incompréhension de certains symptômes doit l'inciter à référer à des confrères, à des centres spécialisés, parmi lesquels les réseaux qui ont déjà été évoqués, les consultations génétiques, l'ensemble de ces données étant disponible sur Orphanet.

D'autres dimensions indispensables de la prise en charge des malades doivent aussi être abordées. Par exemple, la mise à disposition de modules de formation permet à un médecin généraliste d'acquérir, au coup par coup et rapidement, une fois le diagnostic posé, les notions indispensables à la prise en charge et à la sécurité du malade et de sa famille. Ces méthodes sont déjà en œuvre dans certains pays étrangers, et sont en projet pour la base de données Orphanet. Il s'agit de programmes permettant d'assembler les différents éléments de la connaissance médicale en principe détenus par le médecin afin de permettre une prescription adaptée et compétente concourant à la sécurité du patient. Ces informations peuvent être délivrées par Internet ou par brochure. Ce principe est déjà largement utilisé par les associations qui disposent des moyens de s'organiser et la diffusion de leurs informations est appréciée, en général, du corps médical.

Il serait cependant souhaitable qu'une normalisation, voire une officialisation de ces informations, soit envisagée, afin que des erreurs ou des déviations ne décrédibilisent pas l'énorme travail en cours.

#### D - LES PRATIQUES PROFESSIONNELLES

Ces maladies sont trop rares et trop dispersées en France pour qu'il existe, dans chaque région, une expertise satisfaisante. Les différences d'accès aux soins sont liées, d'une part, à la capacité des médecins à travailler en réseau et, d'autre part, à une sectorisation administrative, source d'inégalités supplémentaires.

Les maladies rares viennent percuter la culture traditionnelle de notre médecine occidentale, selon laquelle le ou les symptômes mènent au diagnostic, le diagnostic oriente vers un traitement, et le traitement appelle la guérison. Cette culture, qui, depuis plusieurs siècles, a permis des progrès considérables au bénéfice des malades, se révèle mal adaptée pour ces maladies.

En effet, adaptée au traitement des maladies fréquentes, elle n'a plus de cohérence lorsque l'on se penche sur le vécu des maladies rares qui, rappelons-le, ne sont pas enseignées. À l'heure actuelle, aucun autre modèle culturel ne s'y substitue.

Il convient cependant de se réjouir de ce que, grâce à la clairvoyance d'une partie importante du corps médical, cette situation évolue. De plus en plus de médecins acquièrent plus vite et mieux les informations spécialisées nécessaires au traitement d'une maladie rare. **Rapidement, ils constituent des réseaux dont l'efficacité est appréciée par les malades et leurs organisations.** Certes, ces réseaux, qui se caractérisent par leur excellence clinique et scientifique, sont encore peu nombreux. On peut cependant citer quelques exemples : mucoviscidose, maladies neuromusculaires, maladies métaboliques, sclérose latérale amyotrophique, cancer.

L'activité et l'image de ces médecins s'en trouvent confortées puisque leurs malades, bien orientés, sont bien soignés. Il est important que ces réseaux, porteurs d'excellence, observent une discipline de retour d'informations et de recherche de collaboration envers leurs confrères, en particulier les médecins généralistes.

Dans bien des cas, le développement de ces réseaux est lié à l'existence d'associations de patients. Ainsi, une forme de collaboration originale entre malades et médecins accompagne leur fonctionnement, qui reste parfois trop dépendant de financements associatifs.

Il appartient à la santé publique d'encourager ces démarches conjointes des associations et du corps médical et d'édicter les différentes règles qui, favorisant la création et le fonctionnement de ces réseaux, permettront d'améliorer la réponse médicale.

Un autre point préoccupant des pratiques médicales a suscité de nombreuses réflexions depuis près de trente ans, sans que des solutions satisfaisantes aient été trouvées. Il s'agit des conditions et de la qualité de l'annonce du diagnostic. Par exemple, une circulaire du ministre de la Solidarité, parue au *Journal officiel* le 21 décembre 1985, relative à la sensibilisation des personnels de maternité à l'accueil des enfants nés avec un handicap et de leur famille, apportait une réflexion de qualité sur ce sujet difficile. Cette circulaire est restée d'une application très limitée.

Les témoignages sont nombreux d'une difficulté supplémentaire vécue par les familles pour lesquelles l'annonce du diagnostic est un véritable verdict. Certes, ceci n'est pas l'apanage des maladies rares, mais cette annonce prend, dans le cas particulier de ces maladies, une intensité très spécifique au regard du sentiment d'exclusion ressenti. En effet, il arrive que certains malades changent, au cours de leur vie, sept à huit fois de diagnostic. Il est, dès lors, nécessaire que la prudence et la plus grande humanité accompagnent cet acte redoutable qu'est l'annonce d'une maladie grave héréditaire, qui peut impliquer toute une fratrie et sa descendance. Dans le cadre d'un dialogue étroit avec les professionnels, une codification de cette pratique pourrait être envisagée autour de trois étapes principales.

En premier lieu, il est logique que ce soit le spécialiste qui fasse l'annonce de ce qu'il estime savoir. Les termes doivent être mesurés et tenir compte de la capacité de la personne à recevoir un diagnostic. Le praticien doit mesurer qu'il n'est pas rare que les personnes n'entendent pas ou interprètent mal, sous l'emprise de l'émotion, ses propos.

Ensuite, au cours du même entretien, les paroles difficiles du début pourraient être tempérées par l'annonce des zones d'incertitudes éventuelles existantes, dans le domaine de l'état du savoir, de la recherche internationale, des développements en cours. Ce point, qui humanise ce qui précède, devrait être accompagné, de la part du praticien, d'une proposition faite au malade et à sa famille de solliciter un second avis médical.

Enfin, comme dans la plupart des cas l'action du médecin cesse légitimement aux portes de l'hôpital, des informations devraient être fournies sur les organisations publiques ou privées susceptibles d'aider le malade et sa famille à franchir les différentes étapes liées à l'annonce qui vient de lui être faite.

Certaines associations ont mis en œuvre une nouvelle profession : le technicien d'insertion, qui est un médiateur professionnel, d'origine paramédicale, dont le rôle est d'établir des relations entre la personne et les

intervenants nécessaires à son état. La présence de ces techniciens d'insertion (dont la mission est décrite ci-après) à la fin des consultations permet à l'équipe clinique qui a accepté cette collaboration de disposer, lors des soins à l'hôpital, d'un accompagnement du malade et d'une forme de vigilance.

- Parole d'association : Mme Françoise Antonini, déléguée générale, Alliance maladies rares

*« Les souffrances des familles pourraient être évitées en partie par une meilleure annonce du diagnostic : les mauvaises pratiques professionnelles ajoutent des souffrances psychologiques et physiques à la douleur de la maladie ».*

- Parole de malade : M. B , la maladie de Strumpell-Lorrain

*« J'ai très mal reçu le diagnostic que j'ai découvert en lisant les conclusions du scanner. Un neuropsychiatre m'a reçu six mois après pour me dire que mon problème était effectivement « génétique, irréversible et incurable ».*

*En colère, j'ai claqué la porte de la médecine et j'ai erré, seul, pendant cinq ans, à la recherche de réponses dans des univers alternatifs et spirituels.*

*De ce périple parmi les médecines parallèles, je n'ai rien gardé ».*

## E - L'ASSURANCE MALADIE

### 1. La logique propre à l'assurance maladie

L'assurance maladie, qui est l'une des plus importantes conquêtes sociales de notre pays, n'a pas été conçue pour des maladies rares.

L'ensemble du système a été mis en place pour des maladies fréquentes qui, avec le temps, ont été codifiées. Pour une maladie donnée, ont ainsi été définis la durée des consultations hospitalières, les types de pansements, le temps infirmier nécessaire et les tests génétiques éventuels...

Ne disposant pas des éléments nécessaires relatifs aux maladies rares, la Sécurité sociale n'a pas mis en œuvre de procédures de prise en charge des soins spécifiques aux personnes atteintes de ces affections ; celles qui existent constituent des exceptions et sont limitées aux maladies héréditaires métaboliques monogéniques et font l'objet, au cas par cas, d'une étude préalable trois fois par an par une commission nationale. Ce dispositif est insuffisant au regard du champ des maladies potentiellement concernées, et ne permet pas de résoudre des problèmes urgents pour des maladies graves.

Par ailleurs, les mécanismes de l'assurance maladie évoluent lentement, ce qui est compréhensible, et au prix de réformes importantes, difficiles à mettre en œuvre. Dès lors, il arrive fréquemment que ce volet de la protection sociale se révèle insuffisant ou inadapté lorsqu'il s'agit des maladies rares.

**L'application de la protection de droit commun aux personnes atteintes de maladies rares nécessite une plus grande réactivité de l'assurance maladie.**

### 2. Améliorer l'adaptabilité et la réactivité de l'assurance maladie face aux maladies rares

Deux ans après les Etats généraux de la santé, la France n'a toujours pas d'approche d'ensemble des problèmes liés aux maladies rares.

Les quelques avancées constatées, telles que la décision récente de dépistage de la mucoviscidose, restent le fruit ponctuel d'activités liées à des associations, non seulement en termes de lobbying mais aussi en termes de travail médico-scientifique.

Comme pour l'histoire du handicap, où des associations ont au fil des ans construit des briques de politiques adoptées plus tard par l'Etat, les maladies rares obéissent aujourd'hui à un mécanisme où il leur faut, association par association, démontrer la réalité de leur existence et de leurs besoins. Il existe toutefois une grande différence : le handicap mental ou le handicap physique regroupaient des centaines de milliers de personnes et disposait donc d'un capital militant important. Cela n'est pas le cas pour les maladies rares, en dépit de leur structuration récente, et la majorité de ces malades n'est pas organisée en association, le nombre des patients par maladie étant de plus relativement faible. Aussi, la puissance publique doit-elle impérativement s'y substituer ou le prendre à son compte pour assurer l'égalité de tous devant les inégalités de la naissance et les inégalités géographiques.

La régionalisation de la prise en charge par la Sécurité sociale soumet les déplacements hors secteurs à la règle de l'établissement le plus proche. En revanche, l'assurance maladie admet le principe d'une hospitalisation hors région (frais de transport inclus) en cas d'absence de ressources médicales expertes proches du domicile du malade. Ceci suppose d'abord une prescription argumentée du médecin traitant. Celle-ci ne recueille pas toujours l'aval des services médicaux de l'assurance maladie qui peuvent avoir une appréciation différente des compétences locales pour le traitement de la pathologie. Il en découle parfois des refus de prise en charge qui, d'une part, peuvent dans certains cas avoir des conséquences redoutables pour le patient et qui, d'autre part, même s'ils restent susceptibles de recours et d'appel aux experts, sont vécus, par ces personnes déjà fort affectées par leur maladie, comme autant de tracas et de délais supplémentaires. Aussi, en cas de désaccord, et tout particulièrement en situation d'urgence, le bénéfice du doute devrait davantage profiter aux malades.

Ainsi, on peut, dans ce cadre, regretter que l'appréciation des règles soit parfois différente. Une homogénéisation des pratiques et une simplification des règles est à trouver.

L'accès aux réseaux experts doit faire l'objet d'une réflexion.

Par ailleurs, la couverture sociale a du mal à s'appliquer correctement à des personnes dont les besoins ne sont pas identifiés. Le malade devra lutter pied à pied avec une administration qui ne sait ni sur quelles lignes budgétaires imputer les dépenses, ni sur quelles circulaires s'appuyer.

Il apparaît donc nécessaire d'engager, avec les parties concernées, une réflexion globale sur la mise en œuvre d'un dispositif pouvant apporter rapidement une réponse aux personnes atteintes de maladies rares en termes de prise en charge par l'assurance maladie.

### 3. Le problème central des aides techniques et humaines

Les aides techniques et humaines, sujets d'une revendication permanente des associations, engendrent des dépenses très souvent incompatibles avec les moyens économiques des personnes : par exemple aucune prise en charge n'est possible au-delà de six heures par jour pour des personnes tétraplégiques ou lourdement handicapées qui souhaitent vivre en appartement et ne pas être dépendantes d'un établissement.

Autre exemple, le remboursement d'un fauteuil roulant de type Poirier PE 50 vendu 53 048 francs s'élève, à ce jour, à 25 831,65 francs. Or, en 1994, le modèle équivalent valait 42 292 francs. Le remboursement est passé de 23 922 francs en 1994 à 25 831,65 francs en 2000. Le prix du fauteuil s'est donc accru de 25 % en 6 ans, alors que le marché semble s'être développé, tandis que le remboursement n'a augmenté que de 7,9 % dans l'attente d'une réforme en cours. L'écart qui s'est creusé oblige désormais les familles, dont la plupart ont déjà des difficultés à assumer l'ensemble des dépenses liées au handicap et à la pathologie restant à leur charge, à une quête pénible auprès des organismes et des associations caritatives de toutes sortes.

L'acquisition d'un fauteuil aujourd'hui, outre des démarches perçues par les malades comme humiliantes, représente donc un parcours d'obstacles qui demande entre 6 mois et un an de démarches et laisse bien souvent plusieurs milliers de francs à la charge des familles.

De même, certains compléments nutritionnels ou les couches pour certains adultes handicapés font-ils l'objet d'une contestation permanente entre malades et organismes de protection sociale. Après de nombreuses années de grandes difficultés, des accords ont pu être passés dernièrement assurant une meilleure rémunération des soins infirmiers et le remboursement dérogatoire d'un type de pansement plus élaboré, porteur d'une préparation permettant une pose plus facile pour les proches familiaux non-professionnels et apportant une action plus efficace.

Cette situation montre qu'en dépit d'une difficulté à adapter un système général à des cas particuliers, et malgré des délais très importants, des mesures d'adaptation concertées peuvent être négociées lorsque, comme dans ce cas, les équipes médicales hospitalières s'engagent dans les négociations. Pour l'épidermolyse bulleuse comme pour les maladies métaboliques, l'expertise et la spécialisation de ces équipes sont à l'origine du caractère dérogatoire de mesures qui ne règlent pas, pour autant, les problèmes posés aux autres pathologies.

• Parole d'association : Mme Fuselier, la sclérose latérale amyotrophique (SLA)

*« Les structures d'accueil pour les malades atteints de SLA sont inexistantes. Les malades bénéficient donc de soins dans des lieux proches de l'établissement et sont fréquemment pris en charge sur le mode utilisé pour le 4<sup>ème</sup> âge dans les hôpitaux et les hospices. Ils tombent alors fréquemment dans une dépression profonde, ou sont placés en réanimation, pour un coût de plus de 6 000 F par jour.*

*Le malade atteint de SLA ne peut effectuer seul aucun des actes banals et indispensables de la vie et ne peut rester seul. Dans certaines villes seulement, il peut bénéficier de l'hôpital à domicile, qui ne fonctionne pas la nuit. De plus, il existe des difficultés à trouver une infirmière.*

*Auxiliaire de vie et aides ménagères pour la journée reviennent à 12 ou 13 000 F/mois et la nuit n'est pas couverte. Beaucoup de familles se désagrègent car la charge est trop lourde ».*

Le plan de soin infirmier, initié par le principal syndicat professionnel infirmier et la Caisse nationale d'assurance maladie, a suscité interrogations et inquiétudes de la part de certains malades lourdement handicapés et de leur famille. Ces inquiétudes, relayées par une partie de la profession, ont conduit au report de ce plan. La situation actuelle n'est pourtant pas satisfaisante, reposant sur des tolérances qui, au fil du temps, de façon locale et sur un mode personnalisé, avaient été trouvées entre malades, intervenants paramédicaux et Caisse primaire d'assurance maladie souvent en marge du respect de la réglementation.

Aucune solution durable et satisfaisante pour les malades et leur famille ne pourra être trouvée sans une redéfinition des missions et des contours des métiers des différents intervenants qui garantisse la réponse aux besoins lourds et spécifiques des personnes atteintes de maladies rares dans leur phase évoluée.

Les structures spécialisées n'existent pas ou se révèlent incapables de prendre en charge les personnes porteuses de déficiences étranges, inhabituelles, dangereuses, particulières en raison de leur lourdeur ou de leurs difficultés. C'est, dans la plupart des cas, la famille qui sera mise à contribution et qui devra assurer la plus grande partie des prestations.

• Parole de médecin : Dr C., Paris

*« Ce médecin évoque le cas d'un enfant atteint d'adrénoleucodystrophie qui est mourant depuis 6 mois sur un lit avec sa mère qui le veille (il ne mange pas, ne boit pas, ne parle pas). Il n'existe pas de structure pour s'en occuper. »*

*« Parce qu'il n'existe pas de structures pour accueillir les cas limites, le Dr C. cite le cas d'un enfant qui mord tout le monde. Cas lourd. En structure, il était attaché. Il est monstrueux de le rendre à sa mère, mais il n'existe pas de lieux pour l'accueillir. Il a été hospitalisé en pédiatrie : sa sœur de 16 ans est restée la nuit à ses côtés, car l'hôpital n'avait pas de moyens pour faire face ». »*

• Paroles d'associations : le syndrome de Rett

*« A propos de sa fille, atteinte du syndrome de Rett, une mère dit : « Il faut pratiquement une personne pour elle seule dès qu'elle est en période de crise, notamment lorsqu'elle se frappe. À la maison, je suis aidée pour tout ce qui est « domestique », mais pas pour ma fille. Il est difficile de trouver quelqu'un qui accepte ce genre de travail et qui soit compétent. Une aide à domicile à plein temps, c'est ruineux. On vous enlève l'Allocation d'éducation spéciale 3<sup>e</sup> catégorie parce que votre enfant est pris en charge, même en externat, dans la journée. Or le complément de 2<sup>e</sup> catégorie couvre à peine les couches. Il ne couvre pas la garde d'enfant du soir, ni l'aide pour le bain. Pour ma part, je ne travaille pas et peux donc m'occuper de ma fille, mais les parents qui travaillent..... »*

• Paroles d'associations : Mme Christine Nourrissier, administrateur d'Eurordis

*« La maladie de Prader Willi comporte, entre autres conséquences, une absence de notion de satiété entraînant des obésités importantes. Les personnes atteintes de ces maladies sont placées dans des foyers où le personnel ne fait pas attention à ce qu'ils mangent. Or ils peuvent manger jusqu'à en mourir ». »*

Familles et soignants se plaignent unanimement de la lourdeur, de la multiplication et de la fréquence des démarches administratives. Des inégalités proches de l'arbitraire existent, dans l'attribution des aides financières, des revenus de substitutions et des remboursements de soins, avec de fortes disparités régionales. Du fait de la rareté des maladies et des lieux de soins, les frais engagés sont souvent supérieurs à ceux des autres maladies. Une partie significative de ces frais est supportée financièrement par les familles.

Voici deux exemples opposés.

Le premier est positif : le dispositif du Calvados pour le « *maintien à domicile des personnes lourdement handicapées* » organise, sur la base d'une convention entre l'assurance maladie, le conseil général et quelques associations, un complément de prise en charge à partir d'une évaluation individualisée des besoins. Cette évaluation met en évidence la nécessité de compléments financiers pouvant aller jusqu'à 12 700 F par mois en plus des allocations et prestations légales, ceci pour permettre la vie à domicile.

Actuellement cette convention concerne vingt bénéficiaires. Une étude conduite par le service social de la CRAM de Basse-Normandie montre que, pour les personnes lourdement handicapées, le coût réel du maintien à domicile est sensiblement équivalent au coût de la prise en charge en établissement.

Le second exemple est négatif : une dame de 47 ans, ainsi que sa fille de 20 ans sont atteintes de la maladie de Steinert. Le mari est chauffeur routier et donc très souvent absent du domicile. La fille vient d'être opérée. Son retour à domicile s'accompagne d'une prescription de soins infirmiers de quatre heures par jour. Malgré les multiples démarches de la famille et de l'association à laquelle elle adhère, aucune infirmière n'a accepté d'assurer la prestation car la rémunération était jugée insuffisante.

• Parole d'association

« *Une fille de 16 ans dans le coma depuis 6 ans, un couple qui se déchire, une situation financière catastrophique.* »

*Le père était chauffeur-routier. Il ne travaille plus pour consacrer son temps à sa fille. La mère, qui faisait des ménages, a cessé aussi son activité.*

*A leurs difficultés financières s'ajoute le fait qu'ils ne sont pas aidés pour tout ce qui touche aux soins de leur fille : alèse, compresses, couches, crèmes anti-escarres... ne sont pas remboursées et l'ensemble revient à 2 000 F par mois. De temps en temps, après des démarches administratives considérables, les parents se voient octroyer une aide extra-légale, mais elle n'est que ponctuelle.*

• Parole de malades : Christine, le syndrome de Lesh-Nyham

« *J'ai un fils de 12 ans atteint de cette maladie métabolique d'origine génétique particulièrement difficile à vivre. Déficit enzymatique et inflammation de l'encéphale provoquent une tendance à l'automutilation. La vie quotidienne est difficile : il est impossible de laisser mon enfant manger seul, de peur qu'il se serve de son couteau pour se mutiler.* »

De même, la prise en charge des frais de transport est très insuffisante, voire inexistante dans certaines caisses, pour les patients atteints de maladies rares, et souvent d'un handicap, qui doivent, pour obtenir un diagnostic ou bénéficier de soins, se déplacer.

#### F - DROITS DU MALADE ET MALADIES RARES

Le monde des malades et celui des médecins doivent rechercher ensemble de nouveaux terrains de dialogue et de rencontre.

Pour les associations de maladies rares, qui ont acquis une certaine maturité et ont opté pour une attitude participative, il ne s'agit bien entendu pas de reprocher ou d'accuser le corps médical dont elles sont bien placées pour mesurer le dévouement. Au contraire, elles souhaitent être entendues, encourager

les changements, les accompagner, et y participer au côté des professionnels et en partenariat avec eux.

En premier lieu, il est nécessaire, même souvent vital, que le malade ait des informations concernant sa pathologie. Ainsi, lors des rencontres avec d'autres équipes médicales que celles qui le suivent habituellement, en particulier à l'occasion de voyages, d'un déménagement, de vacances, il doit pouvoir présenter les éléments importants de son dossier médical afin d'éviter que recommencent les interrogations et les examens inutiles. Un effort doit donc être fait pour qu'il puisse être porteur en permanence des documents lui permettant d'informer les praticiens avec précision sur son état de santé, sur le diagnostic, sur la prise en charge, sur les médicaments nécessaires et sur ceux qui sont interdits. Les coordonnées des référents médicaux habituels du patient sont également une donnée précieuse. Ainsi, il est souhaitable que le patient dispose effectivement de tous les éléments de son dossier médical nécessaires à la continuité des soins.

En second lieu, de nouveaux modes de partenariat pourraient être recherchés entre le monde hospitalier et les associations de malades. Ces dernières ne sont pas toujours bien acceptées et, dans quelques hôpitaux, leur intervention est encore perçue comme une intrusion, voire une menace. Certains praticiens ont pu craindre que l'association détourne le malade de leur consultation et dirige l'intéressé vers un réseau spécialisé, ce qui arrive en effet parfois.

Il est nécessaire que l'Etat, les professions de santé, les systèmes médicaux et sociaux reconnaissent clairement les limites, et parfois l'impuissance du système actuel en matière de traitement des maladies rares, et qu'ainsi puissent naître de nouveaux rapports entre les malades, leurs représentants et les soignants.

## II - LA PRISE EN CHARGE SOCIALE

### A - LES CONSÉQUENCES SOCIALES POUR LE MALADE ET SA FAMILLE

#### 1. Au plan social

Les répercussions des maladies chroniques évolutives et invalidantes sur la qualité de vie des personnes sont connues et les difficultés sociales qui en découlent sont nombreuses. Cependant, elles ne sont pas toutes spécifiques aux maladies rares et ont bien des points communs avec les difficultés liées au handicap.

##### a) La prise en charge éducative

L'absence de moyens particuliers destinés à prendre en charge des enfants différents et leurs éventuels problèmes sanitaires pose, de manière brutale, la question de l'égalité d'accès à la formation et remet en cause de fait l'universalité du droit à l'éducation.

Même si le ministre délégué à l'Enseignement scolaire a relancé la politique d'intégration scolaire, lors d'un colloque de l'Association pour adultes

et jeunes handicapés (APAJH), organisé au Conseil économique et social en janvier 1999, la réalité reste très en-deçà de ce qu'on est en droit d'attendre.

En effet, l'intégration scolaire se développe surtout dans des classes spécialisées qui regroupent des élèves par type de handicap commun à de nombreux individus (handicap visuel, auditif, sensoriel et moteur, mental...).

Ces classes n'ont donc pas vocation à accueillir des enfants atteints de maladies rares qui, par définition, relèveraient plus d'une intégration individuelle. Or, cette dernière est laissée à l'appréciation des chefs d'établissement qui, au nom de la sécurité de l'élève et du principe de précaution, sont peu enclins à augmenter le nombre de problèmes susceptibles de complexifier la gestion des établissements, sans qu'il y ait, en termes de moyens, l'accompagnement nécessaire. La décision d'intégration est en fait de l'ordre non de l'application de la loi mais de l'arbitraire.

Toujours dans le domaine de la scolarisation, on peut enregistrer avec satisfaction le plan « *Handiscol* », qui prévoit vingt mesures dans le cadre de l'insertion scolaire, dont le recrutement d'auxiliaires d'insertion scolaire. Ce plan permet d'intégrer plus de 2 000 jeunes handicapés dans les écoles. Les auxiliaires bénéficient de contrats « *emplois-jeunes* » associatifs financés à 80 % par l'Etat et à 20 % par des associations (et leurs mécènes éventuels, voire, dans certains cas, les familles elles-mêmes). Cette mesure, en place depuis deux ans, constitue une première avancée sociale indiscutable. Mais elle ne règle pas les problèmes sanitaires et ne couvre qu'un tiers du territoire, générant des inégalités supplémentaires.

Les associations de personnes malades et handicapées s'interrogent sur l'avenir de cette expérience intéressante et sur sa généralisation. Il semble difficile d'envisager une extension du nombre de ces emplois d'auxiliaire d'insertion scolaire sans avoir au préalable établi les règles de la profession et sans avoir prévu le financement public et la couverture du territoire. De même, en dépit du plan de consolidation du dispositif « *emplois-jeunes* » annoncé par le gouvernement le 6 juin 2001, une part importante de ces emplois pourrait cesser en 2002 et 2003. En l'absence de ces auxiliaires d'intégration scolaire, c'est une fois de plus la famille qui est appelée à intervenir pendant le temps de présence à l'école pour les questions sanitaires, avec souvent le concours d'un enseignant, agissant par dévouement personnel. Souvent, la scolarisation à domicile est la règle. Près de mille demandes nouvelles sont aujourd'hui identifiées pour la rentrée scolaire 2001, et risquent fort de n'être pas satisfaites.

A ce titre, les dispositifs particuliers tels que l'« *Ecole à l'hôpital* » ou l'enseignement à distance (qui avait fait l'objet en octobre 1997, d'un rapport et avis du Conseil économique et social sur « *Enseignement à distance : réalités, enjeux et perspectives* » rapporté par M. Jean-Claude Barbarant) méritent-ils d'être développés. De même, les potentialités offertes par les Nouvelles technologies de l'information et de la communication (NTIC) devront pouvoir être mises à profit.

#### *b) L'accès à la vie sociale et culturelle*

C'est probablement une banalité de rappeler que la différence, la souffrance, la pauvreté ne facilitent pas l'accès à la culture, aux loisirs, au travail,

au logement. C'est encore un cliché de parler de l'accessibilité de la cité ou des transports, de l'accessibilité des équipements collectifs et de la quasi inexistence de logements adaptés et adaptables, en particulier pour les cas les plus lourds.

La sanction de tout ceci pour le malade est la perte de l'autonomie, de son insertion sociale, professionnelle et citoyenne. Très souvent, la conjonction de ces différentes conséquences entraîne une rupture profonde de sa vie personnelle et affective, et bien des familles ne résistent pas au poids de ces exclusions cumulées.

Il faut rappeler que, dans le même temps, la personne concernée par une maladie rare est orpheline de la santé, souvent sans diagnostic, sans traitement, et parfois sans recherche : donc sans raison d'espérer.

## 2. Au plan financier

En dehors des problèmes financiers liés aux réductions ou cessations d'activité professionnelle du malade ou de ses proches et de la rémunération afférente, la divulgation des problèmes de santé entraîne des surcoûts. Dès que la maladie est connue ou suspectée, la personne n'a plus la possibilité d'emprunter auprès de banques, l'accès aux assurances est tout simplement refusé ou les tarifs deviennent prohibitifs. Dans ces conditions, il n'est pas étonnant qu'un nombre important de ces personnes tarde le plus possible la déclaration de leur état de santé.

Ces difficultés appellent une réflexion associant l'ensemble des parties concernées.

## 3. Au plan personnel

Le fait que les maladies rares ne soient pas incluses dans l'enseignement médical implique une méconnaissance relative ou totale de la part du corps médical sur ces questions. Ceci a des répercussions particulières sur des malades vulnérables et leur famille.

Il faut alors parler d'un sentiment particulier du malade lié à sa situation : de consultation en consultation à la recherche d'un diagnostic ou d'un traitement, il sait que sa maladie n'est pas reconnue, identifiée, que la médecine qui lui est proposée n'est pas celle dont il a besoin et il se sent « *orphelin de la santé* », en totale insécurité, puisque nié dans son identité et exclu d'une filière de soins appropriés.

Aucun texte, aucune mesure ne saura jamais garantir le bien-être de ces malades. Il est certain que des conditions sont nécessaires pour leur permettre de diminuer leur angoisse. Car, se sentir en danger, avoir peur d'une maladie qui menace en permanence, craindre pour sa vie, souffrir physiquement et moralement interdisent toute « *candidature* » au bien-être.

## B - LES AIDES FINANCIÈRES, TECHNIQUES ET L'AIDE À LA VIE

Les maladies rares entraînent des situations évolutives de handicap qui s'aggravent avec le temps. Elles se manifestent, soit dès l'apparition de la maladie (parfois dès la naissance), soit au cours de son développement.

Les effets cumulés maladie/handicap sont un facteur amplifiant de l'exclusion sociale dont sont victimes les personnes atteintes et leurs proches. Au regard des besoins très spécifiques des personnes, l'inadéquation de l'offre, tant à domicile que dans les services ou les établissements, entraîne des difficultés extrêmes.

Les besoins peuvent être, selon les personnes atteintes : une aide à la locomotion grâce à un fauteuil roulant manuel ou électrique, une aide à la communication par le biais de l'informatique ou des synthèses vocales, une aide à la maîtrise de l'environnement grâce à la domotique, les signaux sonores ou visuels, les télécommandes, une aide à la manipulation ou la robotique, une aide animalière, une aide aux transferts avec l'aménagement des véhicules et de la conduite automobile, ou des lèves-malades et des sièges de bain.

En 1982, l'Etat a transféré aux conseils généraux la gestion du handicap sans l'accompagner de règles précises. Les choix politiques et budgétaires de chaque conseil général ont engendré inégalités et disparités départementales sans précédent.

De même, la France semble persister dans une politique « *hospitalecentrique* » : il manque des lits pour les cas les plus lourds, tandis qu'on maintient en établissement de toutes sortes, et pour un coût très élevé, des personnes qui souhaiteraient et pourraient vivre en autonomie avec un accompagnement personnalisé.

À tout ceci s'ajoutent des aides financières inappropriées, dont les montants, insuffisants, mettent en difficultés le malade, ainsi que ses proches qui souvent quittent leur emploi pour s'occuper de lui. N'oublions pas que l'aspect héréditaire de ces maladies conduit nombre de familles à compter parmi leurs membres plusieurs personnes atteintes.

Ces aides sont les suivantes : Allocation d'éducation spéciale (AES), avec ses trois compléments possibles, l'Allocation adulte handicapé (AAH), l'Allocation compensatrice tierce personne (ACTP) et la majoration pour tierce personne de l'assurance maladie liée à l'invalidité 3<sup>ème</sup> catégorie.

Ces aides financières, attribuées sur les bases de forfaits et non d'une évaluation personnalisée des besoins, se trouvent encore plus inadaptées aux personnes atteintes de maladies rares.

Comme l'a précisé l'OMS, les situations de handicap ont pour origines l'accident de vie (travail, circulation routière, domestique...), la vieillesse, la maladie acquise, mais aussi les maladies héréditaires dans lesquelles s'inscrivent la plupart des maladies rares. Les rapports récents du Conseil économique et social « *Mutations de la société et travail social* » de M. Daniel Lorthiois et « *Situations de handicap et cadre de vie* » de M. Vincent Assante, ont globalement abordé ces sujets. Cependant, les particularités qui viennent d'être évoquées, liées aux affections rares, méritent un regard spécifique.

Parallèlement à ces travaux de notre assemblée, les réflexions conduites et les orientations prises, ces toutes dernières années, par les pouvoirs publics laissent penser que des réponses deviennent possibles. Les annonces du Premier ministre en date du 25 janvier 2000, avec notamment, dans le droit-fil des deux rapports de Mme Maryvonne Lyazid, la création du site départemental pour la

vie autonome, en sont les premières concrétisations. Ce nouveau dispositif consiste à mettre en place progressivement, département par département, la coordination des moyens nécessaires à la vie autonome des personnes fortement handicapées. C'est une alternative à la prise en charge par un établissement pour les personnes dont l'état de santé le permet. Il convient donc de le généraliser, de l'évaluer pour s'assurer qu'existe une véritable équité sur l'ensemble du territoire national. La mise en place d'une autorité indépendante, de type « *Agence nationale de la compensation* » devient nécessaire. Il faudra aussi confirmer cette volonté politique par des textes.

Depuis longtemps en gestation, un véritable « *droit à compensation* » doit être institué. Il est la base sur laquelle pourront se construire des réponses personnalisées et harmonisées, tant en matière d'aides techniques et d'aménagement du lieu de vie que d'aides humaines, dont les soins.

L'Allocation personnalisée d'autonomie (APA) met en œuvre une logique de prise en charge de la perte d'autonomie qui semble, sous certaines réserves, pertinente. Toutefois, il faut noter la présence d'un critère d'âge (et de ressources) qui en limite actuellement la portée pour les personnes atteintes de maladies rares.

La reconnaissance d'un risque relatif à « *la perte d'autonomie* » est une hypothèse à examiner. L'avis du Conseil économique et social sur « *Les perspectives de la France* », rapporté par M. Gérard Alezard, ouvrira des pistes intéressantes sur ce thème. Il conviendrait, dans un dialogue étroit avec les partenaires sociaux, d'approfondir cette hypothèse qui pourrait répondre de manière homogène à la couverture des besoins. Notons que l'Allemagne et le Luxembourg se sont dotés, respectivement depuis cinq ans et deux ans, d'un volet de protection sociale de cette nature.

#### C - LA PRODUCTION FAMILIALE DE SANTÉ

Les malades et leurs familles sont fréquemment les propres acteurs de leur prise en charge : plus la maladie s'aggrave, plus les possibilités d'accueil se restreignent.

Prenons l'exemple de la trachéotomie. Cette pratique, qui auparavant était réservée uniquement à des situations aiguës de courte ou moyenne durée, s'adresse désormais à des personnes qui y auront recours à de multiples reprises.

Son utilisation s'est amplifiée grâce à l'amélioration des pratiques, à la prévention et à la prise en charge des malades. Elle les maintient en meilleur état de santé, prolongeant leur vie et améliorant leur sécurité.

Elle n'est pourtant pas prise en compte dans la plupart des institutions.

Aujourd'hui, très peu d'établissements acceptent la présence de personnes trachéotomisées en leur sein, faute de pouvoir assurer une présence infirmière 24H/24, comme l'exigent les textes réglementaires. Or, un très grand nombre de patients sont dans l'impossibilité d'effectuer eux-mêmes les gestes afférents (aspirations endotrachéales, soins locaux, réglages des appareils) du fait de déficiences motrices.

• Parole d'associations : M. André Loubière, AFM

*« Nous avons connaissance, ces tous derniers jours du refus d'un établissement médico-social du sud francilien, de réintégrer un de ses résidents après sa trachéotomie. Ce procédé est habituel.*

*Nous connaissons par ailleurs des personnes qui, au risque de voir se dégrader leur état de santé, refusent que soit effectuée la trachéotomie, prévenues qu'elles sont de l'impossibilité à rester dans l'établissement qui les accueille ».*

Que penser du fait que les instituts de formation en soins infirmiers, par ailleurs financés par des fonds de la Sécurité sociale, fassent payer aux bénévoles près de 2 000 F la formation aux aspirations endotrachéales, alors que ceux-ci envisagent d'assurer une partie des interventions auprès des malades ?

Malades et familles doivent, jour après jour, organiser une sorte de réseau parallèle pour effectuer soins et prises en charge, apprendre des gestes effectués habituellement par des personnels médicaux, interpréter des symptômes, manipuler des appareils médicaux, détecter les urgences et bien souvent exercer une présence et une vigilance de tous les instants.

Ni le malade ni sa famille ne sont jamais en vacance de la maladie. Jour après jour, nuit après nuit, les heures d'activités liées à l'état de santé du malade s'ajoutent au travail courant.

Les difficultés médicales, sociales et scientifiques que rencontrent les personnes atteintes de maladies rares se doublent de l'obligation pour leurs familles, de fournir une production familiale de santé qui n'est pas reconnue.

Une étude en économie de santé a été produite par M. Yves-Antoine Flori, Mme Michèle Fardeau et Mme Annie Triomphe. Ils ont travaillé sur deux maladies chroniques évolutives et invalidantes : la mucoviscidose et la myopathie de Duchenne, dans l'axe d'une alternative à l'hospitalisation.

Alors que ces deux pathologies sont très différentes l'une de l'autre, les résultats de l'étude montrent une grande convergence du niveau d'activité requis de la famille auprès du malade. Le principal producteur de soins reste la mère, mais le père, les frères et sœurs, le conjoint et le malade lui-même participent.

S'y ajoute un coût lié au renoncement au travail par un des parents, condition fondamentale pour éviter le placement du malade en établissement.

Les proches du malade en viennent à effectuer des soins de haute technicité (trachéotomie, kinésithérapie, assistance respiratoire, appareillages et pansements divers...), dont le coût ne revient plus à la collectivité mais est pris en charge, directement (achats des pansements adaptés, par exemple) ou indirectement (temps consacré), par la famille elle-même.

La présence constante d'une personne de la famille auprès du malade entraîne un coût social non encore chiffré à ce jour. L'étude précédemment citée montre à quel point la ou les personnes assurant ce suivi voient leur vie sociale, culturelle, voire personnelle réduite à sa plus simple expression. Il faudrait y ajouter le prix et le poids des dégâts physiques et psychologiques provoqués chez les proches accompagnants : pathologies liées à des efforts physiques provoqués par la manipulation du malade, aux nuits blanches, à l'absence de répit, au stress permanent.

L'importance de l'« *aide naturelle* » apportée aux personnes en perte d'autonomie par les familles et les proches a été soulignée par l'avis du Conseil économique et social sur « *Les personnes âgées dans la société* », rapporté par M. Maurice Bonnet.

Le congé de présence parentale, instauré par la loi de financement de la Sécurité sociale pour 2001, est une mesure qui va, de ce point de vue, dans le bon sens.

Pour prendre en compte ce coût, a été instituée, pour les ménages de parents en charge d'enfants de moins de vingt ans atteints, la 3<sup>ème</sup> catégorie de complément à l'Allocation d'éducation spécialisée (AES). Les critères d'attribution, qui sont interprétés de façon différentes selon les départements, la rendent encore inaccessible à un grand nombre de bénéficiaires potentiels.

Le manque d'homogénéité est évident. On peut l'illustrer par une situation extrême bien connue des associations. Dans certains départements, le 3<sup>ème</sup> complément sera accordé à des jeunes scolarisés en milieu ordinaire au nom de la gravité de la pathologie ou de l'interruption de l'activité professionnelle d'un des parents, alors que d'autres départements interrompent son versement dès lors que l'enfant est accueilli, ne serait-ce qu'une demie journée hebdomadaire dans une structure spécialisée.

Enfin, comme cité précédemment, il convient de prendre en compte les écarts entre les coûts et les niveaux de remboursement des différentes aides techniques indispensables à une bonne prise en charge de la maladie et du handicap. Si l'on considère le nécessaire renouvellement de ces aides techniques et leur entretien, le coût cumulé restant à charge des familles est très élevé.

• Parole d'association : l'amyotrophie spinale

« Nous pouvons citer l'exemple exceptionnel de l'enfant qui, dès sa naissance, totalement tétraplégique, est resté plusieurs mois en réanimation. Son père, personnage volontaire, est celui qui a obtenu :

- que soit créé le troisième complément de l'Allocation d'éducation spécialisée afin de couvrir les surcoûts de nutrition, avec le soutien de son association  
- l'équivalent du prix de journée d'une journée du service de réanimation, en guise de salaire  
Il a quitté son emploi pour s'occuper de son fils.

Dans ce cas, il est probable que l'enfant resté à l'hôpital serait décédé. Il est aujourd'hui vivant, lourdement handicapé, au sein d'une famille qui a fourni un effort gigantesque. Grâce aux progrès de la génétique, ce couple a pu avoir d'autres enfants non atteints ».

#### D - LE TECHNICIEN D'INSERTION

La complexité, la diversité, l'intensité des difficultés auxquelles sont confrontés malades et familles victimes des maladies rares, générant des handicaps sont telles que se dégage la nécessité d'un nouveau type d'accompagnement.

Comme le relèvent Mme Vololona Rabeharisoa et M. Michel Calon, sociologues à l'Ecole des Mines de Paris, dans leur étude « *Le métier d'initiateur de projet d'insertion* » en date de novembre 2000 : « *L'idée est que les malades et leurs familles, quel que soit leur point d'entrée dans le réseau (urgences médicales, difficultés professionnelles, soins quotidiens...) puissent, tout au long de leur parcours, circuler sans entraves d'un point à l'autre. Il s'agit de faire en*

*sorte qu'ils ne se trouvent plus ballottés, comme par le passé, d'une consultation à une autre, d'un service administratif au suivant*. On est là, devant une fonction d'interface, de médiation.

De son côté, le rapport précité du Conseil économique et social sur « *Mutations de la société et travail social* » précise : « *Le médiateur ne se substitue pas aux professionnels porteurs de cette réponse (assistantes des services sociaux, personnel médical, prestataires de services, fournisseurs d'appareillages) mais crée une interface sans laquelle les familles pourraient difficilement obtenir un résultat* ».

Ne trouve-t-on pas là une réponse transposable à l'ensemble des problématiques rencontrées et vécues par les personnes atteintes de maladies rares ? La dynamique impulsée par le gouvernement de mettre en place, par département, un site à la vie autonome des personnes handicapées devrait intégrer cette dimension particulière de la réponse spécifique aux personnes atteintes de ces pathologies.

De nombreuses sollicitations concernant le technicien d'insertion ont vu le jour. Or, s'il est possible d'informer et de former des personnels, les moyens financiers nécessaires pour l'extension de l'activité du technicien d'insertion n'existent pas aujourd'hui. Toutefois, il faut souligner que les collectivités locales commencent à montrer un réel intérêt pour cette mission. Il devient nécessaire d'élargir la réflexion aux partenaires sociaux et aux représentants de l'administration pour faire émerger les contours de cette « *profession* » et contribuer ainsi à sa généralisation et à sa structuration professionnelle.

- Exemple d'innovation associative

*L'Association des paralysés de France (APF) qui a pris l'initiative de développer, avec les collectivités territoriales, des Equipes spécialisées pour une vie autonome à domicile (ESVAD), travaille actuellement à l'intégration de techniciens d'insertion dans ses structures d'accompagnement aux côtés de professionnels du médico-social : assistantes sociales, ergothérapeutes, psychologues, conseillers en insertion professionnelle...*

## CHAPITRE IV

### UN DÉVELOPPEMENT PROGRESSIF DE STRATÉGIES AUX NIVEAUX NATIONAL, EUROPÉEN ET INTERNATIONAL

On assiste, depuis 1983, à l'éclosion d'un mouvement qui, parti des Etats-Unis, a progressivement touché la sphère anglo-saxonne et s'étend peu à peu aux autres pays développés, dont la France. En dépit d'un démarrage tardif dans notre pays, une prise de conscience et des orientations favorables y sont aujourd'hui nettement perceptibles.

#### I - LE DISPOSITIF FRANÇAIS : L'ETAT ET LES ASSOCIATIONS

À la suite du rapport « *Les orphelins de la santé* » remis par Mme Annie Wolf au directeur général de l'INSERM en 1994, les pouvoirs publics ont décidé de promouvoir une politique volontariste en faveur des médicaments orphelins. S'y ajoutent les nombreuses initiatives du monde associatif qui doivent pallier l'absence de coordination des moyens publics.

##### A - LA « MISSION MINISTÉRIELLE DES MÉDICAMENTS ORPHELINS »

Sous la présidence française de l'Union européenne (janvier – juin 1995), Mme Simone Veil, ministre de la Santé, a proposé le thème des médicaments orphelins aux ministres européens de la Santé ; elle a alors chargé Mme Annie Wolf de promouvoir ce sujet en Europe, de l'accompagner par des actions nationales et de créer la « *Mission ministérielle des médicaments orphelins* ».

En juillet 1995, la France a présenté un mémorandum sur les médicaments orphelins. Une résolution a été adoptée à l'unanimité, en décembre 1995, par les ministres européens de la Santé.

En décembre 1999, la mission a élaboré et promu un règlement européen sur les médicaments orphelins, qui fut adopté par le Conseil européen des ministres et par le Parlement européen. Le règlement est entré en vigueur en avril 2000, et, à ce jour, plus de cent cinquante dossiers ont été déposés à l'Agence européenne du médicament à Londres.

La « *Mission ministérielle des médicaments orphelins* », rattachée au ministère de l'Emploi et de la Solidarité, répond à la volonté de contribuer à la promotion d'une politique européenne en la matière, et d'accompagner ce projet européen par des actions nationales. Son rôle est d'impulser et de coordonner l'action du ministère.

Pour cela, elle s'appuie sur un groupe de pilotage qui rassemble les représentants des différentes directions concernées du ministère, de l'INSERM et de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), ainsi que les représentants des ministères de l'Industrie, des Finances et de la Recherche.

Les associations de malades, l'industrie pharmaceutique et les professionnels de santé sont associés au travail de la Mission.

#### B - L'ÉMERGENCE D'UNE GRANDE BANQUE DE DONNÉES : ORPHANET

Orphanet est une base de données multilingue sur les maladies rares et les médicaments orphelins. Son objectif est d'optimiser l'utilisation des informations disponibles pour améliorer le diagnostic, le traitement ainsi que la prise en charge des malades, et de faire progresser la recherche. Orphanet<sup>1</sup> est actuellement en libre accès sur Internet pour les médecins, les chercheurs et le grand public.

La mise en œuvre de ce projet a été confiée à l'INSERM, en partenariat avec la direction générale de la santé depuis 1997. Le projet est développé depuis par le service commun n°11 de l'INSERM dirigé par le Dr Ségolène Aymé qui a été reçue en audition par la section des affaires sociales du Conseil économique et social.

Si la base Orphanet répertorie actuellement 3 000 maladies, elle ne dispose pour l'instant d'informations que sur 1 300 maladies : celles-ci concernent les programmes de recherche en cours, les laboratoires de diagnostic, les associations de malades, les consultations spécialisées, ainsi que les adresses des autres sites Internet consacrés à ces maladies dans le monde. Elle contient également des informations sur les médicaments orphelins. Un annuaire des maladies rares paraît chaque année ; il est distribué gratuitement aux médecins hospitaliers.

Les utilisateurs proviennent pour moitié du grand public et pour moitié des professionnels. Leur nombre quotidien, qui s'élève à 2 500, augmente de 10 % par mois. Il s'agit pour moitié de Français ; les autres utilisateurs viennent de 70 pays étrangers.

Orphanet est co-financée par la direction générale de la santé, l'INSERM, la Cnam, la Fédération nationale de la mutualité française et l'AFM. Le budget actuel atteint 3 MF. Depuis janvier 2001, le projet est également financé par la Commission européenne à hauteur de 220 000 euros par an (1 443 105 F).

Orphanet vient d'adopter un statut de droit privé afin de gérer l'ensemble de ses activités, mais surtout de pouvoir accéder à des financements que l'Etat n'envisage pas de lui accorder. Le directeur général de la Santé, M. Lucien Abenaim, reçu en audition par la section des affaires sociales du Conseil économique et social, a, en effet, confirmé que la banque de données Orphanet devra évoluer vers l'autonomie financière. Les associations de malades concernées par les maladies rares s'inquiètent toutefois du changement de statut de ce service créé par l'Etat et les associations, ainsi que du retrait financier de la puissance publique dans un secteur réputé orphelin et non rentable ; elles craignent que, comme pour Allo-gènes, le financement provenant de l'Etat ne soit à terme remis en cause, et que, faute de financements publics et par insuffisance de financements privés, Orphanet ne connaisse pas le développement souhaitable dans l'intérêt de la santé, alors qu'il s'agit d'un

---

<sup>1</sup> Le site internet d'Orphanet est consultable à l'adresse suivante : <http://orphanet.infobiogen.fr>.

exemple où une collaboration durable entre l'Etat et le secteur privé est indispensable.

Dans le cadre de son développement, Orphanet s'ouvre sur l'Europe et propose toute une palette de services pour les malades et les professionnels. Elle travaille déjà en étroite collaboration avec les associations de patients, son serveur hébergeant le site Internet de 70 associations de malades qui sont étroitement associées au processus de validation des données mises en ligne. Cela préfigure un nouveau type de relation entre l'information, le malade, les médecins et le monde industriel.

#### C - ALLO-GÈNES

Allo-gènes, créée dans le cadre du plan « *Gé nome et Santé* », a ouvert en décembre 1995. Son statut juridique est celui de la loi de 1901. Son conseil d'administration comprend cinq représentants des malades et cinq généticiens cliniciens ; sa direction scientifique est confiée au Pr Marie-Louise Briard qui a été reçue en audition par la section des affaires sociales du Conseil économique et social.

Allo-gènes est un centre téléphonique<sup>1</sup> recevant des demandes d'information sur les maladies génétiques, ce qui permet, par l'écoute et l'échange, de mieux cerner les interrogations des personnes qui appellent. La réponse, donnée de manière écrite, dans le respect de la déontologie et de l'éthique, est documentée et personnalisée, sans pour autant qu'il puisse y avoir confusion avec une consultation. Les familles apprécient particulièrement le caractère personnalisé des réponses.

Sa mission est de mettre à la disposition des médecins et des professionnels de santé, mais également des particuliers et de leurs familles, l'information disponible sur les maladies génétiques en général et sur les maladies rares en particulier.

Allo-gènes a par ailleurs pour mission de réaliser et de diffuser des documents d'information sur les maladies génétiques.

Elle a bénéficié de subventions de l'AFM, de la DGS (1996-1998), de la CNAMTS (2000). Le retrait unilatéral de la direction générale de la santé en 2000 n'a pas permis la réalisation des documents d'informations sur les diverses maladies génétiques. Ce retrait a été partiellement compensé, en 2000, par une subvention de la CNAMTS pour la réalisation de ces documents.

Pour la même année, le budget de base de l'association s'élève donc à 1,5 million de francs (apporté par une subvention de l'AFM, dont 90 % sont destinés aux salaires de l'association) ; s'y ajoute un budget dédié à la communication et à la réalisation de documents d'un montant de 700 000 F, provenant d'une subvention de la CNAMTS.

---

<sup>1</sup> Allo-gènes dispose d'un numéro Azur : 0810.63.19.20.

Allo-gènes a reçu, depuis sa création, plus de 20 000 demandes d'information, (dont 3 000 provenant de médecins), portant sur 1 200 maladies différentes. Près de 15 000 personnes ont ainsi pu disposer d'une ou plusieurs adresses leur permettant une meilleure orientation.

Dans les mois à venir, l'association devra faire face à l'augmentation des demandes individuelles d'informations générées par les nouvelles actions de communication entreprises, et élaborer les documents à l'attention du public et des professionnels sur les maladies génétiques ; elle devra par ailleurs s'efforcer de renforcer l'écoute téléphonique pour les personnes isolées pour lesquelles aucune association n'existe.

#### D - L'ALLIANCE MALADIES RARES

En France, l'Alliance maladies rares, créée le 24 février 2000, est un collectif national qui réunit les associations et les personnes concernées par les maladies rares.

Elle a pour objet de susciter, de développer, sur les questions communes aux maladies rares et aux handicaps rares, d'origine génétique ou non, toutes actions de recherche, d'entraide, d'information, de formation et de revendication, pour :

- faire connaître et reconnaître les maladies rares dans les secteurs scientifiques, sanitaires et sociaux, ainsi que les personnes qu'elles concernent, auprès du grand public et des pouvoirs publics ;
- améliorer la qualité de vie et la durée de vie des personnes par l'accès à l'information, au diagnostic, aux soins, aux droits, à la prise en charge et à l'insertion ;
- promouvoir l'espoir de guérison par la recherche scientifique et clinique sur les maladies rares.

L'Alliance<sup>1</sup> rassemble actuellement quatre-vingts associations. Les plus grandes sont l'AFM, l'association Vaincre la mucoviscidose, la Ligue nationale contre le cancer, AIDES Fédération nationale, l'APF et l'Union nationale des associations de parents et amis de personnes handicapées mentales (UNAPEI). Mais les membres de l'Alliance sont très majoritairement de petites associations de parents et de patients. L'Alliance connaît un développement très rapide dû à la multitude de ces petites associations de maladies rares et très rares qui adhèrent à cette initiative fondée sur une vision partagée des valeurs et des missions, résumées dans la charte de l'Alliance.

Ce mouvement, dont la volonté et le dynamisme remplissent d'ores et déjà des missions d'intérêt général, paraît, au regard de l'incapacité de notre système de santé actuel à accomplir les mêmes fonctions, mériter d'être aidé dans son développement. Il devrait être possible de proposer à ces organisations un contrat d'association cernant des objectifs soutenus par un financement public.

---

<sup>1</sup> Son siège est à Paris (téléphone : 01 56 53 53 40).

#### E - UNE DISPERSION NUISIBLE NÉCESSITANT UNE PLATE-FORME COMMUNE

Quatre organisations ont choisi de se constituer en « *plate-forme* » des maladies rares à l'initiative des associations de malades. Ce projet est fortement financé par le Téléthon français.

Il s'agit d'associer, sur un même site, Orphanet et Allo-gènes, dont la complémentarité devrait aboutir, dans l'intérêt de tous, à une collaboration, voire à une fusion. Deux autres associations sont également présentes : l'Alliance maladies rares et ses quatre-vingts associations, ainsi que l'échelon européen associatif Eurordis, présenté ci-après.

Toutefois, qu'il s'agisse des locaux, du retrait des financements publics destinés aux deux services Orphanet et Allo-gènes ou des subventions aux associations des maladies rares ou à l'Alliance, la volonté de la puissance publique française d'aider à l'unification et au développement de ce secteur est pour le moins peu perceptible jusqu'ici, en dépit des recommandations des Etats généraux de la santé.

Cette complémentarité conférerait au projet un intérêt national et positionnerait la France au plan international comme acteur efficace et compétent.

#### F - UN MOUVEMENT ASSOCIATIF EN ÉVOLUTION CONSTANTE

Les associations de malades jouent un rôle de plus en plus important dans le soutien à la recherche, traduisant ainsi les manques qu'elles ressentent. Au-delà du rôle classique de financeur, de tiers payant, certaines d'entre elles interviennent dans l'orientation des recherches et contribuent à la production de connaissances sur leur maladie.

##### 1. Un mouvement qui prend sa source aux Etats-Unis

Pour comprendre cette implication des associations de malades françaises dans des activités habituellement réservées aux médecins spécialistes et aux scientifiques, il faut la replacer dans l'histoire plus large du mouvement « *Self-Help* » qui prit naissance aux Etats-Unis en 1935, avec la constitution des « *Alcooliques anonymes* ». Ces groupes ont été constitués en raison d'une opposition au fonctionnement contesté du système de santé et à la conception psychiatrique de l'époque qui imputait la responsabilité et la prise en charge de l'alcoolisme au seul niveau de l'individu, en ignorant son environnement et son histoire.

Après le mouvement pour les droits civiques et les mouvements féministes, des groupes de parents d'enfants handicapés se sont formés dans les années soixante-dix pour que leurs enfants ne soient pas les vecteurs de discriminations sociales ; des personnes atteintes de maladies rares et leurs familles s'unissent pour ne pas être des laissés-pour-compte de la médecine et de la société.

Ces initiatives ont marqué le début de ce que les spécialistes appellent les « *revendications catégorielles* », qui visent à inscrire les problèmes particuliers de certaines minorités sur l'agenda des responsables politiques et des secteurs professionnels censés s'en occuper.

Tout au long des années quatre-vingt et quatre-vingt-dix, de nombreuses associations de malades réclament non seulement un droit de regard sur les activités qui les concernent, mais aussi un droit d'intervention dans ces activités. C'est dans cette ligne stratégique que se situent les associations américaines de malades qui soutiennent des recherches sur leurs maladies : elles exigent que les malades puissent s'impliquer dans des activités pour lesquelles la distance entre les professionnels et les usagers était tenue jusqu'alors comme importante, voire irréductible.

Cette attitude marque l'affirmation d'une expertise particulière propre aux usagers, la reconnaissance de l'importance de leur expérience dans la compréhension de leur situation et dans la recherche de solutions aux problèmes qu'ils rencontrent. Les associations peuvent être identifiées comme appartenant à deux tendances principales, la première radicalisant une opposition à un système qu'elles contestent, la seconde œuvrant sur le mode participatif.

## 2. Les associations de malades en France

En France, les premières associations de malades, structurées autour de maladies rares, semblent être apparues dans les années cinquante. Conscientes de leur marginalité, elles ont construit des stratégies compatibles avec leur statut de minorité et, après quelques années, ont servi de référence au mouvement actuel.

Leur originalité est d'avoir acquis certaines connaissances en matière scientifique ou médicale. Leur activité est guidée par les besoins de leurs adhérents et leurs rapports avec la santé, la science et la politique. Des médecins et des scientifiques concernés par ces maladies participent en général au fonctionnement de ces organisations ; ils n'ont en effet d'autres ressources que de former les familles à la pratique des soins, et de diffuser des informations spécialisées qui seront ainsi portées par des familles à d'autres familles et souvent à d'autres médecins.

Le fonctionnement de ces associations est très inégal. Il arrive que certaines soient captées par tel professionnel qui regroupe les malades autour de son activité. Il apparaît alors comme le seul compétent et disponible, ce qui est vrai au départ. Mais cette situation génère des effets négatifs pour beaucoup de malades : l'éloignement géographique de ces spécialistes entraîne des coûts de prise en charge des trajets pour les consultations et ne permet pas de gérer les urgences. Elle comporte aussi un isolement du professionnel qui risque de s'approprier la maladie.

Une nouvelle génération d'associations gérées par des malades est apparue il y a quelques années. Entourées d'un Conseil scientifique pluridisciplinaire, ces associations séparent les fonctions de conseiller scientifique et d'administrateur. Le conseil scientifique émet des avis, sélectionne des programmes de recherche et de soins et propose des financements. Dans cette configuration, les différentes responsabilités sont clairement établies.

En dehors d'un tout petit nombre d'associations disposant de financements importants, les organisations de maladies rares sont en général pauvres et, par là même, fragiles. Leurs effectifs, nécessairement faibles du fait de la rareté de ces maladies, sont disséminés. Absorbées par l'aide individuelle et la solidarité, elles ont les plus grandes difficultés. Pour cette raison, l'Alliance maladies rares, qui

permet la mise au point de stratégies communes, est essentielle et doit être aidée, au moins dans les premières années. Si une centaine d'associations existent, elles ne couvrent pas l'ensemble des maladies rares, ce qui signifie que bien des personnes concernées ne disposent pas de ce recours.

Leur rôle est déterminant en particulier pour la génétique humaine. Il ne serait cependant pas raisonnable d'attendre de ce milieu des prestations de gestion comparables à celles fournies par les grandes associations du handicap. C'est un secteur que l'Etat doit accompagner au moins pendant quelques années.

Il est évident que les fonds associatifs ne suffisent ni à l'aide directe aux familles, ni à la recherche médicale et que, si importantes que puissent paraître les sommes mises en jeu par l'AFM, elles ne couvrent qu'une partie des besoins. C'est pourquoi des accords ont été passés entre l'INSERM et l'AFM pour les maladies rares. Cela permet une augmentation des moyens et une coordination entre secteur public et secteur associatif.

Les associations de maladies rares expriment également un besoin de communication.

Leur combat implique qu'elles obtiennent la reconnaissance de la réalité de leur maladie et de ses conséquences par l'opinion publique. Or les maladies rares souffrent d'un déficit de communication.

Le désir de chaque malade de voir le nom de sa pathologie connu du public et reconnu par la société est compréhensible car il fait partie de son identité. C'est aussi un élément essentiel de sa sécurité : le malade pense avec raison que l'expression de sa souffrance, si elle était entendue du plus grand nombre, attirerait sur ses difficultés l'attention, la sympathie, la solidarité, et romprait son isolement. Il demande à réintégrer la communauté quand les moyens normaux ont échoué ; il ne lui reste que ce cri.

Il n'est plus possible d'ignorer ces appels de détresse lancés par plus de cent associations.

A ce désir s'oppose la quasi-impossibilité technique de médiatiser 5 000 maladies différentes ; d'autres solutions devraient donc être recherchées.

Il existe en effet un lien entre la notoriété et la communication d'une part, l'engagement de recherche et la prise en charge d'autre part. L'explication des symptômes de certaines maladies par les médias, la diffusion d'images ou de descriptions, de livres ou d'articles ont permis, à bien des personnes en errance diagnostique, de se diriger vers ces réseaux compétents.

Cela ne peut certes pas être considéré comme une politique en soi, mais indique clairement l'utilité de nouveaux modes d'information pour entrer en contact avec les personnes en errance diagnostique.

Une émission de France 2 sur l'hémochromatose a permis par exemple à plusieurs malades de réussir à faire identifier leur maladie. En témoigne l'abondant courrier reçu par la chaîne.

• Paroles de malades et de familles de malades, suite à une émission Télématin de France 2

« Grâce à cette émission, le médecin de famille a fait procéder aux bilans du fer chez ma fille ».

« Depuis l'émission, j'ai consulté un spécialiste et commencé le traitement. Je suis maintenant tout à fait optimiste pour l'avenir ».

« Grâce à l'émission, j'ai réussi à faire diagnostiquer mon hémochromatose ».

Bien utilisée, la communication peut ainsi jouer un rôle important dans l'aide aux personnes en errance diagnostique.

## II - UNION EUROPÉENNE : LES DISPOSITIONS COMMUNAUTAIRES

L'Union européenne a manifesté un intérêt pour les maladies rares dès le début des années quatre-vingt-dix. Un certain nombre de dispositions ont été prises depuis lors.

### A - EN MATIÈRE DE SANTÉ PUBLIQUE

Dans une communication de novembre 1993, dans le domaine de la santé publique, la Commission identifiait les maladies rares comme l'un des huit domaines prioritaires devant faire l'objet d'une action communautaire.

La décision n° 1295/1999/CE du Parlement européen et du Conseil, en date du 29 avril 1999, porte adoption d'un programme d'action communautaire (1999-2003) relatif aux maladies rares, doté de 6,5 millions d'euros.

Dans ce cadre, un premier appel à propositions fut lancé en 1999, comprenant quatre actions :

- favoriser la création d'un réseau européen d'information sur les maladies rares, notamment via Internet. Plusieurs projets de réseaux européens ont été subventionnés : Orphanet (220 000 euros), un réseau d'information sur les maladies neuro-musculaires (128 000 euros) et un autre sur les déficiences immunitaires (105 000 euros) ;
- améliorer la formation des professionnels de santé en ce qui concerne la détection précoce, l'identification, l'intervention et la prévention ;
- encourager la collaboration entre les groupes de personnes concernées ou les associations de maladies rares (Eurordis a présenté un projet qui a été retenu et doté de 130 000 euros) ;
- soutenir la surveillance des maladies rares dans les Etats membres en veillant à la formation d'experts (par exemple, le programme EUROCAT sur la surveillance des anomalies congénitales en Europe).

Un second appel à propositions a été lancé le 15 septembre 2000.

## B - EN MATIÈRE DE RECHERCHE

Une décision du 15 décembre 1994 arrêtait le programme spécifique BIOMED 2 du 4<sup>ème</sup> programme-cadre de recherche et de développement technologique (1994-1998). Celui-ci comportait un important volet biomédecine et santé, dans lequel figuraient – entre autres - les maladies rares (mise au point de systèmes permettant un développement rapide des médicaments orphelins) pour un montant de 7,5 millions d'euros. Les crédits alloués étaient destinés à promouvoir une coopération internationale afin de mener des recherches fondamentales et cliniques sur les maladies rares.

Les maladies rares sont restées depuis l'une des préoccupations de la direction « *Qualité de la vie et gestion des ressources du vivant* » puisqu'elles continuent de figurer dans le 5<sup>ème</sup> programme-cadre (1998-2002) et figureront dans le 6<sup>ème</sup> (2002-2006).

Parmi les domaines faisant l'objet d'une possibilité de subventionnement dans le cadre du 5<sup>ème</sup> programme-cadre figurent :

- les maladies chroniques et dégénératives, cancers, diabètes, maladies cardio-vasculaires et maladies rares ;
- la recherche sur les génomes et les maladies d'origine génétique ;
- les neurosciences ;
- la recherche en matière de santé publique et de services de santé ;
- la recherche concernant les personnes souffrant de handicaps ;
- la bioéthique ;
- les aspects socio-économiques des sciences et technologies du vivant ;
- le soutien aux infrastructures de recherche (collections, bases de données, installations).

## C - LE RÈGLEMENT CONCERNANT LES MÉDICAMENTS ORPHELINS

Ce règlement (n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil, du 16 décembre 1999) a pour objet d'établir une procédure communautaire visant à désigner certains médicaments comme médicaments orphelins et à instaurer des mesures d'incitation destinées à favoriser la recherche, le développement et la mise sur le marché des médicaments ainsi désignés.

Il est obligatoire dans tous ses éléments et directement applicable dans les Etats membres.

Le règlement prévoit l'institution d'un *Comity on orphan medical product* (COMP) au sein de l'Agence européenne du médicament (EMEA) à Londres, chargé de donner des avis sur la désignation des molécules destinées aux maladies rares. Ce Comité est composé de représentants des Etats membres, de représentants de l'EMEA et, pour la première fois dans une agence dépendant de l'Union Européenne, de trois représentants des associations de patients.

Après un an de fonctionnement, sur cent soixante trois dossiers déposés (au 13 juin 2001), cinquante-deux avis positifs ont été portés et quarante-trois médicaments orphelins ont été désignés par la Commission européenne.

Un premier rapport a été publié en février 2001 sur l'application du règlement et les mesures incitatives prises dans les différents pays, conformément à l'article 9 du règlement. Cet état des lieux sera régulièrement mis à jour et publié.

#### D - LES AVIS DU COMITÉ ÉCONOMIQUE ET SOCIAL

Instance consultative européenne, le Comité économique et social a rendu un avis « *Politique pharmaceutique européenne* » dans lequel il se prononçait favorablement sur la proposition de règlement concernant les médicaments orphelins, préconisant « *une utilisation plus efficace et plus ciblée des contributions publiques destinées à soutenir les activités de recherche, surtout dans le secteur de la biotechnologie, avec un accent particulier sur la médecine préventive et sur les [...] médicaments orphelins* ».

En conclusion, une politique européenne en faveur des médicaments orphelins est en voie de constitution et un financement de la recherche s'amorce, bien que les sommes soient encore très faibles au regard des besoins. Il est essentiel que la France relaye, avec rapidité et si possible anticipation, les impulsions européennes, qu'il s'agisse du constat maintenant établi par l'Union, des mesures concernant les médicaments orphelins, de la recherche et de la nécessaire attention apportée à ce secteur.

Mais, si le médicament orphelin a fait l'objet de mesures concrètes, la prise en charge sanitaire, l'organisation de réseaux de soins et la coordination internationale de la recherche ne sont encore que faiblement abordées.

Il appartient à l'Europe de proposer aux Etats membres et aux pays étrangers la mise en commun des compétences et des financements, ce qui, bien évidemment, pourra modifier le profil économique de la notion d'orphelinat de ces maladies.

### III - LES ÉTATS-UNIS ET LE JAPON

#### A - LES ÉTATS-UNIS : UNE ÉTAPE MAJEURE ET UN DISPOSITIF NATIONAL

##### 1. Un pays précurseur en la matière

La loi américaine de 1983 sur les produits orphelins (« *Orphan drug act* » Public law 97-414) a créé un statut pour cette catégorie de médicaments, sous l'impulsion d'une association de malades, appelée NORD (*National organization of rare disorders*) conduite par Mme Abbey Meyers<sup>1</sup>. Cet « *Orphan drug act* » sert de modèle actuellement au monde entier.

Mme Abbey Meyers, qui a été reçue en audition par la section des affaires sociales du Conseil économique et social, a su mobiliser le Congrès et obtenir un partenariat avec l'industrie pharmaceutique et l'administration. La loi américaine

---

<sup>1</sup> Mme Abbey Meyers a été entendue par la section des affaires sociales le 7 décembre 2000.

pour les produits orphelins a établi, dès cette époque, un système global qui a été complété et aménagé au cours du temps en fonction de l'expérience acquise.

Celui-ci comprend :

- un statut spécifique de produits orphelins, assurant une réelle protection pour les firmes qui bénéficient d'une exclusivité d'exploitation ;
- un dispositif scientifique en faveur de ces produits, qui va de l'appui au développement à une adaptation des règles de mise sur le marché ;
- des mesures relevant de la politique industrielle grâce à des incitations fiscales et financières.

Les dispositions en faveur du développement des médicaments orphelins aux Etats-Unis ont abouti à de nombreuses mesures concrètes. Des commissions ou organismes spécialisés dans les médicaments orphelins ont été créés :

- *National organization for rare disorders* (NORD), regroupement d'associations de malades créé pour informer les familles, les médecins, et inciter les industriels ;
- l'*Office of orphan products development* (OPD) à la *Food drug administration* (FDA), département créé pour faciliter le développement des médicaments orphelins ;
- *Commission on drugs and rare disorders* pour identifier les recherches sur les médicaments orphelins ;
- l'*Institute for orphan drugs* de la *Generic pharmaceutical industry association* (GPIA) ;
- la *National information center for orphan drug and rare disorders* (NICODARD), centre d'informations avec base de données ;
- l'*Office for rares disorders* (ORD), section du *National institute of health* (NIH) qui a pour mission de vérifier l'application de l'orphan drug.

Des listes des produits orphelins, avec les indications et les sponsors correspondants sont mises à jour quatre fois par an, et publiées à la fin de chaque année dans le *Federal Register*.

Des aides sont apportées aux firmes développant un médicament orphelin :

- un crédit d'impôt de 50 % pour les coûts de développement clinique des produits désignés orphelins par la FDA ;
- une exclusivité commerciale d'une durée de 7 ans à compter de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché ;
- des recommandations écrites de la FDA sur les études précliniques et cliniques à réaliser pour obtenir l'enregistrement du médicament ;
- des subventions pour la recherche préclinique et clinique ;
- une procédure accélérée d'inscription à la FDA.

Complet et complexe, le système américain contribue au dynamisme industriel de nombreuses entreprises installées sur son sol, favorisant la création de petites firmes très innovantes mais fragiles (start-up). Il renforce le potentiel scientifique, encourage la créativité et assure la souplesse réglementaire. Ces dispositions contribuent à permettre que soient soignés de nombreux malades, et elles attirent l'attention des Américains sur la dimension médicale, mais aussi sociale des maladies rares, imposant l'existence sociale des malades et de leur maladie.

L'antériorité du mouvement associatif américain et la puissance des lobbies expliquent à la fois le développement d'une politique volontariste. Pourtant, force est de constater qu'il s'agit là du résultat de l'action d'associations de taille assez modeste. En effet, on compte cent quarante associations représentant une maladie rare. La plupart sont peu puissantes, excepté pour les associations de la mucoviscidose et de la myopathie, comparées notamment à de grosses associations comme celles consacrées à la maladie d'Alzheimer ou au cancer du sein.

Le volontarisme de cette action s'est manifesté en particulier par le nombre de maladies admises dans la nomenclature maladies rares.

Ainsi, aux Etats-Unis, les normes pour les maladies rares retiennent une fréquence de moins de 200 000 malades par maladie pour une population totale de 270 millions d'individus.

6 000 maladies sont donc classées maladies rares. Elles affectent approximativement 27 millions d'Américains. La liste des maladies n'est pas la même qu'en Europe : les Américains considèrent la sclérose en plaque ou la trisomie 21, par exemple, comme des maladies rares. Ainsi, les maladies orphelines de médicament sont ponctuellement assimilées à des maladies rares. 185 médicaments orphelins ont été mis sur le marché

## 2. Présentation de la *National organization for rare disorders* (NORD)

NORD est une association militante, sans moyens financiers importants, soucieuse de son indépendance.

Sa base de données des maladies rares (RDB), créée en 1983, a inspiré la création d'Orphanet.

90 % des consultations dans la base RDB proviennent des malades ou de proches de malades.

## 3. Présentation de l'*Office for rare disorders* (ORD)

Ce bureau, qui dépend pour partie du NIH, a pour mission d'informer et de vérifier l'application de la loi de 1983 sur le médicament orphelin.

Son budget est faible (20 millions de francs) et destiné à la gestion de sa base de données. Celle-ci, the « *Rare disorders clinical research database* », a enregistré 8,5 millions de requêtes en 1999, provenant du public et des médecins.

L'ORD s'efforce de pousser les différents instituts du NIH à travailler sur les maladies rares : **de fait, 16 % du budget du NIH (plus de 110 milliards de francs) vont aux maladies rares.**

L'ORD et la FDA collaborent pour développer la thérapie génique sur ces maladies, afin de partager les informations sur la toxicité, de développer les bioinformatiques sur de petites populations de patients, d'encourager des approches novatrices sur des médicaments de faible consommation. Le « *Généthon* » français a été sollicité à ce titre.

Force est donc de constater l'existence d'une réelle politique fédérale caractérisée par une couverture financière publique des aspects non rentables de la recherche, et par un pragmatisme présidant aux relations entre l'Etat et le secteur privé sur le sujet. Les entreprises américaines ne s'engageant sur le développement de ces médicaments que si le travail de base est financé par le secteur public.

#### B - LE JAPON

Le gouvernement japonais a adopté un « *Orphan drug act* » entré en vigueur en 1993. Ce texte introduit un contrôle strict du suivi des médicaments orphelins. La réforme s'articule autour de trois grands principes : un examen accéléré des demandes d'autorisation de mise sur le marché (la loi prévoit une priorité d'examen des demandes pour les indications relevant de maladies orphelines), une surveillance accrue des produits et un soutien à l'industrie.

8 millions de japonais sont susceptibles d'être touchés, à un moment de leur vie, par une de ces maladies, classées par le Japon dans la catégorie des maladies incurables auxquelles une prise en charge spéciale est réservée.

En 1999, 66 groupes de recherche japonais ont été sélectionnés par le bureau « *Sida et maladies spécifiques du Koseisho* » pour travailler sur les maladies rares.

Le budget 1999 s'élève pour ces programmes à 1,9 milliards de yens, soit 19 millions d'euros.

118 maladies ont été sélectionnées dont trois prioritaires pour l'année 2000.

Quelques laboratoires pharmaceutiques privés développent également des médicaments destinés au traitement des maladies rares, mais ces efforts restent relativement limités.

Enfin, la fondation japonaise sur les maladies rares, subventionnée par des donateurs privés et qui dispose d'un budget annuel de 200 millions de yens, elle organise des symposiums sur les maladies, aide la recherche et offre des informations sur un site Internet et une base de données.

D'une façon générale, les pays européens (Danemark, Italie, Espagne) mais également les pays non-européens comme l'Australie, à des stades divers et selon des modalités différentes, s'acheminent vers l'intégration des maladies rares dans les politiques de santé et de recherche. Dans nombre de ces pays, des organisations à vocation sociale concourent à cette évolution.

Des amores de coopération internationale apparaissent entre l'Europe, le Japon et les Etats-Unis. Elles méritent d'être développées et encouragées, dans la mesure où elles représentent la principale perspective d'évolution pour les maladies rares.



## CONCLUSION

**La présente étude n'a pas pour objet de définir des propositions détaillées d'actions à engager. Toutefois, elle tente de définir des axes prioritaires qui pourraient apporter une réponse concrète à des personnes placées dans une situation humaine particulièrement dramatique.**

Les maladies rares constituent un ensemble émergeant dont les caractéristiques échappent pour l'instant à l'épidémiologie, aux statistiques et à une stratégie nationale, voire européenne, à l'exception du domaine spécifique des médicaments orphelins où une action efficace est engagée.

Cependant, l'expression de la souffrance des malades et de leur famille, portée par leurs associations, a été entendue par les pouvoirs publics. La présente étude du Conseil économique et social doit, à ce titre, être comprise comme la volonté des composantes de la société civile d'apporter leur pierre à la reconnaissance de ce problème difficile et une réponse ambitieuse aux difficultés des personnes atteintes de maladies rares.

Apporter une réponse à la problématique commune des maladies rares impose, avant toute autre démarche, de mettre en cohérence les actions nombreuses et souvent désordonnées qui émergent du monde associatif, du secteur de la recherche, des professionnels de la santé, de la puissance publique, des organismes de la protection sociale et de l'industrie. Des complémentarités, un travail en réseau, une mise en commun de moyens significatifs, une action interministérielle sont à rechercher entre tous les partenaires.

Comme pour le médicament orphelin qui bénéficie d'un statut européen, il est vraisemblable que l'ensemble des questions soulevées par les maladies rares devrait relever d'un ensemble de mesures spécifiques permettant de raccorder les populations concernées au système général de prise en charge.

De nombreuses coordinations européennes et internationales sont à rechercher en raison de la rareté et de la dissémination des personnes atteintes et des compétences médicales et scientifiques. La lutte contre les maladies rares appelle des coopérations au-delà des seules politiques nationales de la santé.

- Approfondir la connaissance des maladies rares

Les maladies rares constituent assurément un « *parent pauvre* » au sein d'une épidémiologie française faible. Un effort important mériterait d'être engagé afin de mieux définir les contours de ce problème. La connaissance de ces pathologies devrait également être approfondie pour ce qui concerne les dimensions relatives à l'économie de la santé et à la protection sociale.

La recherche fondamentale et appliquée concernant les maladies rares devrait être intégrée de plein droit dans les différentes réflexions menées actuellement sur la structuration de la génétique humaine et de la génomique, afin d'instaurer les synergies nécessaires sans lesquelles les progrès sont illusoires.

Mieux connaître les maladies rares doit être un objectif non seulement national, mais prendre toute sa valeur aux niveaux européen et international.

- Bâtir une filière santé de l'ADN humain

Il est désormais possible de découvrir l'origine génétique de 80 % des maladies rares. Ceci dépend de la responsabilité et des initiatives de la puissance publique. La définition de la propriété de l'ADN et de son statut juridique, l'organisation et le financement des campagnes de prélèvement et de la conservation de l'ADN, ainsi que les programmes de recherche des gènes par maladie sont attendus depuis une dizaine d'années. Ces domaines appellent des réflexions partagées et des mesures courageuses. Il en va de même des lois, des décrets et des règlements qui doivent accompagner cette évolution.

Il est important d'attirer l'attention des pouvoirs publics sur le fait que la découverte des gènes fait souvent éclater la nosologie des maladies fréquentes en une multitude de maladies rares. Un investissement dans la filière santé de l'ADN humain et dans les biotechnologies liées à son exploitation, et une coopération européenne forte permettraient d'en faire bénéficier les personnes concernées, de maîtriser les coûts de santé et d'espérer retrouver une présence nationale et européenne en matière d'industrie pharmaceutique.

Le stockage de l'ADN, qui conditionne la découverte des gènes, ouvre une porte jusqu'ici fermée à la pharmacologie traditionnelle, aux génothérapies, aux greffes cellulaires, etc.

- Vaincre l'errance diagnostique

Il est indispensable de s'attacher à réduire le délai qui sépare la personne malade de la découverte de son diagnostic précis lorsque ce dernier est disponible. Une meilleure collaboration entre les organismes liés à la santé publique et à la recherche et les associations représentatives des personnes atteintes de maladies rares devrait permettre une reconnaissance du rôle de ces dernières et une meilleure utilisation de leur potentiel. Pourraient faire l'objet de ces partenariats : l'accès aux connaissances liées à la maladie, la rédaction des informations médicales et scientifiques que les associations diffusent, les formations dont leurs dirigeants ont besoin. La « *Plate-forme* » des maladies rares regroupant Allo-Gènes, Orphanet, Eurordis et l'Alliance maladies rares joue un rôle déterminant et devrait faire l'objet d'une aide financière significative de l'Etat comme de l'Union européenne.

Alors qu'il est difficilement envisageable d'enseigner l'ensemble des 5 000 maladies génétiques rares au cours des études de médecine, des efforts peuvent être engagés pour limiter les conséquences de cette impossibilité. Devant des symptômes inconnus, une pédagogie du doute s'impose. La capacité à rechercher des informations par les nouvelles technologies de l'information et de la communication (NTIC) doit aussi faire l'objet d'un réel effort de formation.

En parallèle, la structuration de réseaux de cliniciens et de biologistes moléculaires, comportant l'identification de réseaux d'experts et de centres d'excellence, est indispensable et fait l'objet d'une demande générale.

Les associations représentatives des personnes atteintes de maladies rares souhaiteraient enfin que les informations concernant l'ensemble des actions engagées ainsi que les maladies ciblées fassent l'objet d'une publication annuelle permettant aux médecins, aux associations et aux autres partenaires de mieux se coordonner.

- La prise en charge médicale et sociale

Les systèmes de prise en charge et de protection sociale n'ont pas été construits pour des maladies rares. Celles-ci reposent sur des problématiques auxquelles l'assurance maladie ne répond donc encore qu'imparfaitement. Comme pour le médicament orphelin, des mesures particulières au sein de l'assurance maladie devraient permettre de répondre de façon individuelle aux contraintes liées à ces pathologies, en particulier en intégrant les caractères rares, spécifiques, inhabituels et originaux. Une amélioration des délais liés à la prise en compte de ces particularités, qui sont parfois des urgences, est nécessaire.

Une concertation entre les différents partenaires au premier rang desquels l'Etat, les partenaires sociaux, les représentants du corps médical, des associations de malades et de l'industrie permettrait une évolution positive en termes d'identification des besoins et de construction de réponses adaptées.

Au-delà des réponses institutionnelles, l'accompagnement social des patients atteints de maladies rares et de leur famille est une exigence.

Vaincre l'exclusion et redonner l'espoir aux personnes concernées sont des objectifs à notre portée. Notre assemblée ambitionne d'y avoir contribué.



## ANNEXES



## Annexe 1 : Résultat du vote de l'étude en section

**Ont voté pour : 16**

|                          |     |                     |
|--------------------------|-----|---------------------|
| ASSOCIATIONS             | M.  | Jean Bastide        |
| ARTISANAT                | Mme | Dany Bourdeaux      |
| CFDT                     | Mme | Claude Azema        |
|                          | M.  | Daniel Lorthiois    |
| CGT                      | Mme | Catherine Lemoine   |
| CGT-FO                   | M.  | Jean-Claude Mallet  |
| COOPERATION              | M.  | Patrick Segouin     |
| ENTREPRISES PRIVÉES      | M.  | Jacques Talmier     |
| MUTUALITÉ                | M.  | Etienne Caniard     |
| PERSONNALITÉS QUALIFIÉES | M.  | Didier Robert       |
|                          | Mme | Henriette Steinberg |
|                          | M.  | Adolphe Steg        |
| UNAF                     | Mme | Chantal Lebatard    |
| Mme la PRÉSIDENTE        | Mme | Paulette Hofman     |
| Membres de section       | Mme | Bernadette Barral   |
|                          | M.  | Bernard Barataud    |

**Se sont abstenus : 2**

|         |    |                                    |
|---------|----|------------------------------------|
| CFE-CGC | M. | Jean-Ghislain T'kint de Roodenbeke |
| CFTC    | M. | Guy Naulin                         |

## Annexe 2 : Glossaire des termes scientifiques

**ADN** : Acide DésoxyriboNucléique. C'est le support de l'hérité. Cette longue molécule linéaire est logée dans le noyau des cellules. Elle contient, sous forme codée, l'ensemble des caractéristiques qui assurent le bon fonctionnement de la cellule, donc des organes et de l'organisme tout entier. Il est recopié à chaque division de cellule. Des erreurs dans sa lecture ou dans les processus de copie (mutations) conduisent le plus souvent à des maladies génétiques.

**Aide technique** : Ensemble des matériaux destinés à la compensation du handicap. Au-delà des aides techniques, il existe également des aides humaines ou des aides animalières (chien, par exemple).

**Allo-Gènes** : Service mis en place en 1995, Allo-Gènes permet aux professionnels, aux familles de malades ou au grand public, par le biais de questions téléphoniques et de réponses écrites, d'accéder à une information actualisée sur les maladies génétiques. Allo-Gènes est le résultat d'un partenariat entre l'AFM, la direction générale de la santé, l'INSERM et l'hôpital Necker (Paris).

**Annotation du génome** : Identification des gènes contenus dans un génome séquencé et détermination du rôle des protéines codées par ces gènes.

**Base** : Unité chimique élémentaire composant l'ADN. Il existe quatre bases différentes. La molécule d'ADN est composée de la succession ordonnée de ces quatre bases. Dans le cas de l'espèce humaine, l'ADN se compose de trois milliards de paires de bases.

**Biotech** : Abréviation pour « *biotechnologie* ». Terme également souvent employé pour désigner une société de biotechnologie

**Cartographie du génome** : Technique permettant d'établir des cartes du génome (humain, animal ou végétal) destinées à faciliter l'accès aux gènes (localisation et identification). Il existe plusieurs sortes de cartes. La carte physique est composée de l'assemblage ordonné de fragments du génome. La carte génétique indique la position de balises sur le génome et permet ainsi de faciliter la localisation des gènes responsables de maladies. La carte intégrée rassemble les données des deux cartes.

**Cellule** : Unité structurale et fonctionnelle de base des êtres vivants. C'est une masse de protoplasme entourée d'une membrane et contenant un noyau au sein duquel se trouvent les chromosomes. Les tissus sont formés de cellules juxtaposées.

**Chromosome** : Forme compactée de l'ADN associée à quelques autres éléments. L'espèce humaine compte 23 paires de chromosomes.

**Conseil génétique** : Information que peut recevoir un couple, désireux de procréer, sur les risques d'avoir un enfant atteint d'une maladie génétique, qui s'est déjà manifestée chez certains membres de la famille.

**Diagnostic préimplantatoire** : Technique permettant, après fécondation in vitro, dans le cas d'un risque de maladie génétique, de détecter grâce aux techniques de biologie moléculaire, parmi les ovocytes fécondés, ceux qui ne sont pas porteurs du gène défectueux. Le diagnostic pré-implantatoire permet donc d'assurer la naissance d'un enfant exempt de la maladie.

**Eurordis** : Fédération européenne d'associations de malades. Crée en 1997, Eurordis représente, au niveau européen, les patients atteints de maladies rares et leurs familles.

**Gène** : Région de l'ADN pouvant être décryptée, lue par la machinerie cellulaire et traduite en une protéine assurant une fonction spécifique dans la cellule. L'ensemble des gènes constitue le génotype. Il existerait pour l'espèce humaine environ 30 000 gènes ne représentant qu'un petit pourcentage du génome.

« *Généthon* » : Laboratoire ouvert en 1991 grâce au soutien de l'AFM. La première mission de « *Généthon* » a été de réaliser les cartes du génome humain, permettant d'accélérer la recherche de gènes responsables de maladies rares. Aujourd'hui, « *Généthon* » se consacre à la mise au point de vecteurs destinés à la thérapie génique.

**Génétique inverse** : Démarche qui propose de partir de la connaissance du gène pour remonter jusqu'à la protéine et comprendre son rôle dans la cellule.

**Génome** : Le génome d'un individu est constitué par l'ensemble de ses gènes.

**Génome et santé** : Plan mis en place en 1994 par les ministères chargés de la Recherche et de la Santé, en collaboration avec l'AFM, l'AFLM et la Ligue contre le cancer, pour stimuler le transfert de la génétique fondamentale à la génétique médicale. Ce plan comprend la mise en place d'un enseignement de génétique médicale et la création de dix centres intégrés de thérapie génique répartis sur la France entière. La brochure « *Génome et santé* » a été réalisée et diffusée par l'AFM auprès de 150 000 médecins. Elle comprend des informations utiles à leur pratique et à la conduite à tenir face à toute maladie génétique.

**Génopole** : « *Plate-forme* » biotechnologique consacrée à la génétique et à la génomique et associant des laboratoires de recherche, des entreprises privées et des structures d'enseignement sur un même lieu géographique. La vocation des Génopoles est d'accélérer la mise en place de synergies entre ces différents acteurs. La première Génopole a vu le jour en France ; elle est située à Evry.

**Génothérapie** : Ensemble des stratégies thérapeutiques envisageables utilisant les techniques de biologie moléculaire, de culture cellulaire et mettant en œuvre l'ensemble des progrès issus de la connaissance des gènes.

**Hémochromatose** : C'est une affection génétique transmise selon le mode autosomique récessif qui est caractérisée par une accumulation progressive de fer dans l'organisme, notamment dans le foie, le pancréas et le cœur. Elle est provoquée par l'absorption excessive de fer au niveau de l'intestin. Ses manifestations sont en général tardives et insidieuses : fatigue générale, teint anormalement bronzé, gros foie avec risque de cirrhose, diabète. Le gène de cette affection est connu et le dépistage est donc réalisable.

**Hétérozygote** : Situation d'un génotype où, au même endroit sur chacun des deux chromosome d'une même paire, apparaît une séquence nucléotidique codante (gène) différente. À opposer à une situation homozygote où, à la même place sur les deux chromosomes d'une même paire, les séquences codantes sont identiques.

**Immortalisation** : Technique de laboratoire consistant (par l'intervention d'un virus) à assurer la multiplication infinie, à l'identique, d'une collection de cellules.

**Incidence** : Nombre de nouveaux cas d'une maladie donnée par unité de temps et par unité géographique (exemple : 4 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants)

**Maladie génétique** : Maladie inscrite dans le patrimoine génétique des individus. Elle n'est transmissible que par les gènes.

**Maladie rare** : Les maladies rares sont généralement génétiques, sans traitement, et le plus souvent ignorées du corps médical. Elles affectent un nombre restreint de personnes en regard de la population générale, moins d'une personne sur 2 000. Mais, au total, compte tenu du nombre de maladies rares répertoriées - environ 5 000 – ce sont 6 à 8 % de la population française qui peuvent être atteints, à un moment de leur vie, par une de ces maladies, soit environ 4 millions de personnes en France.

**Médicament orphelin** : Produit pharmaceutique générant trop peu de retours financiers pour l'industriel qui l'a développé et ne couvre donc pas ses dépenses de recherche et de mise sur le marché. Les médicaments orphelins concernent les maladies rares mais également des maladies fréquentes affectant les populations de pays dont les économies ne permettent pas d'acheter ces médicaments (exemple : paludisme, tuberculose, sida).

**Mucoviscidose** : Maladie génétique la plus fréquente chez l'enfant. Elle est caractérisée par une sécrétion surabondante de mucus trop épais. Les atteintes de la muqueuse bronchique et du pancréas en font une maladie très grave.

**Mutation** : Les mutations sont des erreurs de copie de l'ADN. Elles peuvent être de plusieurs types (délétion, et conduisent le plus souvent, lorsqu'elles touchent un gène, à une maladie à composante génétique. Les mutations peuvent être transmises à la descendance. Elles peuvent également survenir ponctuellement dans une famille ou être causées par des agents appelés mutagènes (tabac, rayonnements...).

**Myoblaste** : Cellule musculaire.

**Myopathie** : Etymologiquement « maladie du muscle ». D'après l'OMS, on compterait environ 120 myopathies. Maladies génétiques pour la plupart, elles sont caractérisées par une dégénérescence des muscles accompagnée, pour certaines d'entre elles, d'une atteinte du système nerveux. On parle donc également de maladies neuromusculaires. De gravité variable, à l'issue souvent fatale, elles sont toutes lourdement handicapantes et invalidantes. Aucun médicament curatif n'existe à ce jour.

**Nosologie** : Etude des caractères distinctifs permettant de définir et de classer les maladies.

**Orphanet** : Base de données sur les maladies rares mise en place en 1997 avec, pour objectif, d'optimiser l'utilisation des informations disponibles pour améliorer le diagnostic et la prise en charge des maladies, mais également pour faire progresser la recherche.

**Pharmacogénomique** : Discipline naissante qui tire parti des nouveaux développements issus de la connaissance des gènes. Elle permettra de prédire la résistance, la tolérance ou l'efficacité de telle ou telle approche thérapeutique chez un patient en fonction de son profil génétique propre. La pharmacogénomique permettra également d'améliorer la médecine prédictive en déterminant la probabilité pour un individu de développer telle ou telle maladie ou de montrer une sensibilité accrue à tel agent infectieux.

**Prévalence** : Nombre de malades atteints d'une pathologie dans une population déterminée, sans distinction entre les cas nouveaux et les cas anciens.

**Protéine** : Unité constitutive de la cellule. Les protéines sont le résultat de la traduction des gènes par la machinerie cellulaire. Chaque protéine assure une fonction spécifique dans la cellule. L'existence de mutations dans la séquence du gène correspondant conduit le plus souvent à une protéine non fonctionnelle responsable d'une maladie génétique.

**Puce à ADN** : Surface physique de très petite taille permettant de travailler simultanément sur de multiples séquences d'ADN. Les applications sont nombreuses : séquençage, détection de mutation, expression de protéines.

**Séquençage** : Technique de biologie moléculaire permettant de lire le génome.

**Thérapie génique** : Utilisation d'un gène à des fins thérapeutiques pour traiter les maladies à composante génétique jusqu'à présent incurables ou certaines maladies acquises (cancers, infections virales).

**Thérapie cellulaire** : Utilisation des techniques de culture cellulaire et de transformation des cellules par un gène thérapeutique pour traiter certaines maladies à composante génétique ou acquises.

**Vecteur** : Véhicule destiné, en thérapie génique, à transporter le gène-médicament au cœur des cellules à traiter. Les vecteurs peuvent être dérivés de virus auxquels a été ôté le pouvoir pathogène, mais également être d'origine non virale.

## Annexe 3 : Témoignages

- Paroles d'association : Association nationale du syndrome de l'X fragile

« La méconnaissance par le corps hospitalier non spécialisé de ce syndrome, l'absence d'écoute de la parole de la famille ont conduit M. Z., à qui l'on a administré lors d'une extraction dentaire des doses très importantes de calmants, à une occlusion intestinale, cause de son décès en février 2000 ».

- Paroles de paramédicaux : Mme F., psychologue, Centre de ressources expérimental pour enfants sourds aveugles de Poitiers

« Un jeune garçon de 13 ans est rendu à sa famille, l'institution ne pouvant plus répondre à ses besoins. L'enfant cumule des handicaps sensoriels, moteurs associés à une évolution autistique. Des recherches d'accueil adapté ont été faites en France et en Belgique, sans résultat. L'enfant au comportement très agressif ne trouve sa place nulle part. Lors d'hospitalisations, on demande à sa jeune sœur de 16 ans d'être présente au moins la nuit, par manque de personnel. Le reste du temps, l'enfant est attaché... »

- Paroles de malade : famille Q., La Rochelle, la myopathie de Duchenne

« Lorsque la maladie a été diagnostiquée chez l'aîné, les deux autres garçons étaient nés. Nous n'en aurions pas « fait » trois autrement !!! Pendant deux ans, on n'a cessé de nous répéter que notre fils aîné était fainéant ou que nous avions des problèmes psychologiques qui nous faisaient voir des difficultés là où il n'en existait pas. Et puis un jour, brusquement, le médecin nous a annoncé que finalement Steve, 5 ans, était atteint de myopathie de Duchenne, et que les examens pratiqués sur ses frères, James, 1 an et demi, et Rudy, 3 mois, s'avéraient également positifs pour la maladie ».

- Paroles d'association : l'hémochromatose

« Les patients sont intarissables sur le « parcours du combattant » qu'ils sont obligés de faire pendant 3 à 8 ans – c'est hélas le temps nécessaire – pour arriver au bon diagnostic. La plupart du temps ce diagnostic se fait « par hasard », bien après l'âge de 45 ans, alors que les désordres causés par la surcharge en fer sont devenus irréversibles ».

- Paroles de malade : M. H. S., Paris, l'hémochromatose

« J'étais si fatigué et depuis si longtemps que ma femme m'a décidé à prendre rendez-vous avec un éminent interniste d'un grand hôpital parisien. Il m'a examiné. Il m'a découvert un foie très volumineux. Il m'a dit : « Vous buvez ». J'ai répondu : « Non ». Il m'a dit : « Vous mentez ! »... Ce n'est qu'à la seconde visite et avec le résultat d'une batterie de tests qu'il avait ordonnés, que le professeur s'est excusé de ne pas avoir vu du premier coup mon hémochromatose. Et encore j'estime avoir de la chance. J'ai pu prévenir mon frère et ma sœur aînée, atteints comme moi et bien évidemment pas encore diagnostiqués ! ».

- Paroles de malade : l'hémochromatose

« J'ai pris la décision ce soir de vous adresser ma participation annuelle afin de vous suivre dans votre association.

Peut-être parce que mon mari est décédé le 11 août 1999 d'un cancer du foie, conséquence d'une hémochromatose primitive décelée en 1994, au hasard d'un contrôle sanguin banal. Il avait 48 ans.

Peut-être parce que je reçois votre revue. Au travers des articles et témoignages, vous permettez une meilleure connaissance des différentes manifestations de grave maladie qui restent bien discrètes et sournoises jusqu'à la fin irrémédiable. Elle me permet de juger combien la maladie

*et ses symptômes sont passés inaperçus à notre médecin traitant, qui n'a fait que prescrire des extractions sanguines et des contrôles du taux ferrique.*

*Peut-être parce que nous n'avons jamais été adressés à un spécialiste, parce que notre médecin n'a jamais fait le rapprochement entre l'hémochromatose et l'aggravation des douleurs ressenties par mon mari et qualifiées de « tendinite chronique ».*

*Peut-être parce que ce docteur, de 1994, n'a jamais prescrit d'échographie de contrôle du foie de mon mari.*

*Peut-être parce que j'ai trois enfants qui, eux aussi, sont porteurs d'hémochromatose dans une moindre mesure, heureusement ».*

• Paroles de médecin : Dr Ségolène Aymé, médecin-généticien

*« Le syndrome d'Ondine (ou syndrome d'hypoventilation alvéolaire central congénital) est très rare. Les enfants atteints respirent le plus souvent normalement quand ils sont éveillés, mais leur débit respiratoire diminue dramatiquement dès qu'ils s'endorment. Ils sont alors rapidement en manque d'oxygène, ce qui cause des dégâts irréversibles à leur cerveau. En l'absence de diagnostic, ils meurent rapidement. (...) Le diagnostic doit être fait le plus vite possible pour permettre la mise en place d'une assistance respiratoire mécanique pendant le sommeil »*

• Paroles d'association : Alliance maladies rares, l'amylose.

*« Les premières douleurs se sont manifestées début 1998. Différents spécialistes ont été consultés : gynécologues, ostéopathes, dermatologues. Finalement un état dépressif a été diagnostiqué et une hospitalisation en clinique psychiatrique a été effectuée. Puis la malade a été admise à l'hôpital de R., et enfin à Ambroise Paré. Le diagnostic d'amylose est alors posé, le 2 décembre 1999 (soit deux ans après les premières douleurs). Mme B. décède le 13 décembre. M. B. a créé une association pour diffuser les signes d'alerte de ces maladies. Mais il déclare que, si sa femme avait été dépistée rapidement, il n'y aurait pas eu de conséquences dramatiques, car on aurait pu empêcher, dit-il, la protéine de détruire d'autres organes ».*

• Paroles de malades : Mme P., la myasthénie

*« En 1983, sans raison apparente je suis en insuffisance respiratoire et plonge dans un coma pendant un mois et demi. Je passe quatre mois en réanimation, puis la paralysie du palais dont je souffre est mise sur le compte d'une maladie mentale. Je suis hospitalisée à plusieurs reprises en psychiatrie. Je croise enfin la route du Pr Eymard qui diagnostique une myasthénie avec thymome, cause de tous mes symptômes ».*

• Paroles de médecin : Dr Ségolène Aymé, médecin-généticien

*« La fibrodysplasie, plus rare que l'ostéogenèse imparfaite (80 cas recensés en France), génère une ossification progressive des muscles. À un certain stade d'évolution de la maladie, les personnes atteintes doivent choisir d'être pétrifiées en position debout ou assise, l'ossification des muscles du dos, du ventre et du bassin ne permettant plus de mobiliser les patients. La fin de vie survient lorsque les muscles respiratoires subissent le même sort ».*

• Paroles de chercheur : Mme Hirzlin, spécialiste en économie de la santé, INSERM

« Il existe une enquête de l'INSEE, qui date de 1991-1992 – donc un petit peu ancienne – mais qui montre quand même que les médecins n'orientent que dans 4 % des cas vers un confrère (...) Dans le travail de DEA que j'ai coordonné l'année dernière, il apparaît qu'effectivement, quand on a quelque chose d'atypique, le médecin va essayer de faire un certain nombre d'examens et, finalement, quand il n'arrive pas à répondre, il préférera répondre imparfaitement à la demande plutôt que d'orienter systématiquement vers un réseau ».

• Paroles de médecin : Dr Challe, ophtalmologiste, Poitiers

« Il y a des institutions où l'on découvre des jeunes sourds qui sont, en plus, très malvoyants. On le découvre à 16-17 ans, alors qu'ils sont générés depuis l'âge de 10-11 ans. Pourtant il s'agit d'une maladie connue, on sait que les sourds sont exposés à ce type de problème. (...) Or, si le diagnostic est fait tôt et qu'après sont prises des mesures d'accompagnement, il sera possible d'accompagner cet adolescent au mieux pour qu'à l'âge adulte, il puisse continuer à communiquer ».

• Paroles d'associations : Alliance maladies rares

« Une famille monoparentale de 3 enfants dont deux sont atteints de myopathie de Duchenne, doit, vu l'évolution de la pathologie et donc du handicap, faire appel à une infirmière. 150 appels auprès des professionnels restent sans réponse. L'allocation d'éducation spécialisée n'est octroyée que pour l'un des enfants et pour seulement une année non renouvelable. Les deux autres jeunes seront donc prochainement placés en institution contrairement à leur souhait et à celui de leur mère ».

« Claude, 32 ans, atteinte d'épidermolyse bulleuse, vit seule à son domicile et exerce une activité professionnelle à mi-temps. Trois heures de soins cutanés, très complexes, sont nécessaires chaque matin. Claude effectue seule ces soins, hors des périodes fréquentes où elle vient de subir une intervention chirurgicale. Aucune infirmière ne peut lui assurer, dans ces moments post opératoires, plus d'une heure et demie de soins quotidiens. La maladie chemine, et se pose la question pour elle de pouvoir rester chez elle en l'absence de services collectifs de portage de repas, d'auxiliaires de vie ».

« Cette jeune femme de 35 ans, atteinte d'une myopathie des ceintures, vit seule avec son fils de 4 ans. S'organise autour d'eux, une multiplicité d'aides humaines permettant que son fils et elle-même soient en sécurité 24 heures sur 24. Ce complexe dispositif vole en éclats durant les périodes où l'enfant est en vacances chez son père, les aides humaines octroyées en lien avec sa présence étant suspendues. Ainsi, l'an passé, Malika n'a été nourrie que matin et soir durant plusieurs semaines, au terme desquelles son état s'est gravement détérioré ».

« Mr Z., atteint d'une maladie neuromusculaire, est restaurateur et emploie huit personnes. Son épouse est institutrice. Il ne peut faire seul les gestes de la vie quotidienne. En son absence, et devant la difficulté de trouver des personnes disponibles, il est couché à 19 heures, ne pouvant ainsi mener son activité professionnelle ».

• Paroles de malade :

« J'ai 21 ans et je suis en fauteuil électrique. J'ai fait toute ma scolarité à Fontainebleau et, pour poursuivre mes études supérieures dans le journalisme, je me suis inscrite dans la seule école accessible d'Ile-de-France.

J'ai loué un appartement à proximité de cette école. Ensuite, les difficultés se sont enchaînées pour l'organisation de ma vie quotidienne : trouver les tierces personnes, les financer...

Ne pouvant rester seule à Paris les week-ends, je retourne chez mes parents.

Or, les transports en commun ne sont pas accessibles entre Paris et Fontainebleau. Les transports spécialisés me coûtent au minimum 1 500 F par mois (sans aucune possibilité d'aide financière), ce qui représente un budget important dans ma vie d'étudiante ».

- Paroles de médecin à propos de l'expertise nécessaire aux maladies rares : Pr Arnold Munnich, médecin-généticien

*« Deux études, portant sur 90 patients et soutenues par l'Agence régionale d'hospitalisation d'Ile-de-France (Equipe d'interface psychiatrie-génétique, Dr J. Léna) ont montré que, dans des populations d'adolescents et de jeunes adultes hospitalisés pour des troubles associés du comportement, de la relation et du langage d'une part et des retards mentaux d'autre part, on pouvait découvrir ou suspecter fortement des étiologies génétiques dans les proportions généralement admises et décrites dans la littérature concernant ces présentations cliniques (25 % de diagnostics certains, 25 % de diagnostics probables justifiant des investigations poussées et/ou une reprise de celles-ci dans quelques années).*

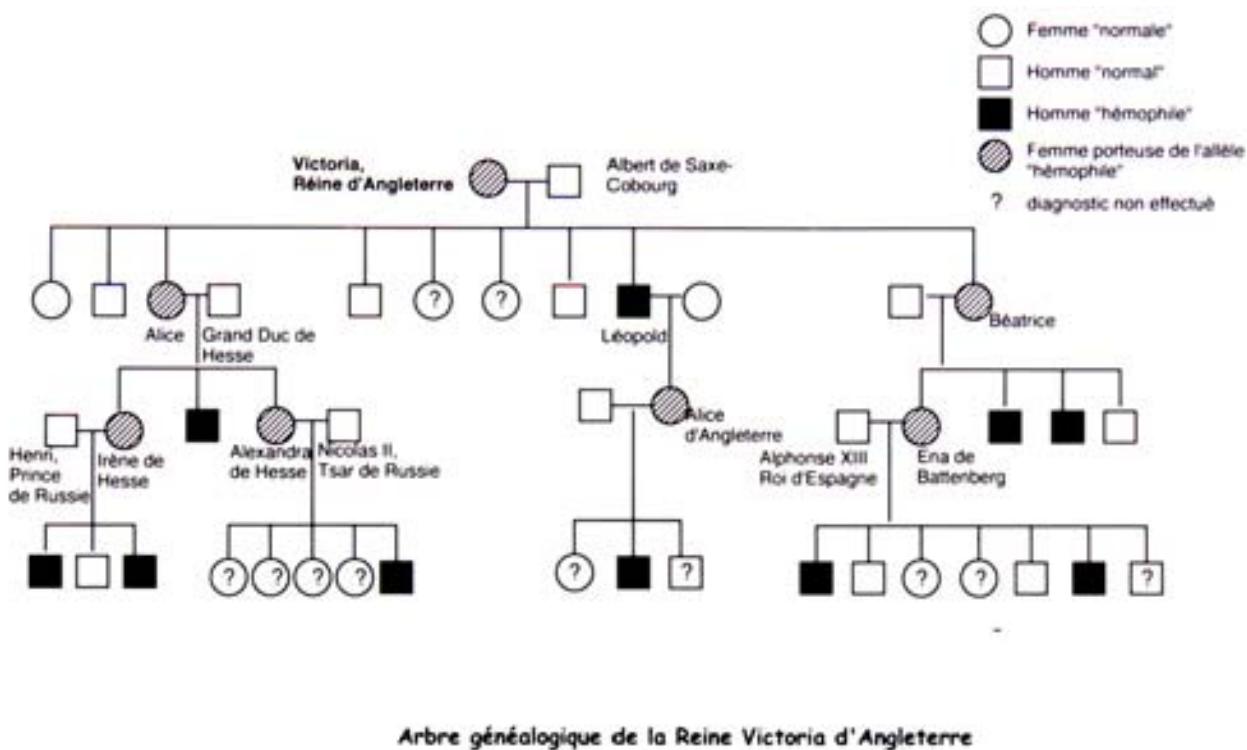
*L'aspect le plus saillant de ces études est sans doute l'âge auquel ces diagnostics se sont trouvés posés chez ces patients. Porteurs de pathologies d'expression précoce (entre 0 et 3 ans), n'appartenant pas à des milieux défavorisés quant à l'accès aux soins médicaux, ayant fait l'objet le plus souvent de très nombreuses consultations et prises en charge auprès de spécialistes variés, il semble que ce soient la nature de leur affection, sa représentation médicale et sociale qui les aient tenus hors des circuits pouvant conduire au diagnostic. Ceci au mépris de l'intérêt et de l'importance que de tels diagnostics de maladies génétiques revêtent pour les patients et leurs familles en termes d'information, de conseil génétique et d'éventuelle prévention de récidive.*

*Seule une collaboration très volontariste, qui a associé des équipes motivées de généticiens et de pédopsychiatres reconnaissant mutuellement leurs champs respectifs de compétence, ayant obtenu par un travail d'information préalable l'adhésion de collectifs familiaux, a permis que ces études se fassent.*

*Outre leur intérêt scientifique dans une perspective de recherche, elles ont montré l'importance de l'attente des familles comme le caractère thérapeutique de la démarche diagnostique elle-même, sans que, pour autant, se soient trouvés disqualifiés les agents des prises en charge en cours, dont la validité psychiatrique reste entière. Son caractère tardif reste cependant regrettable à plus d'un titre et il y a lieu de poursuivre, d'étendre et de systématiser de telles collaborations. La constitution d'équipes fonctionnelles généticiens-psychiatres capables d'examiner ensemble tous les aspects, en particulier éthiques, de ces nouveautés diagnostiques (plus de 50 syndromes peuvent être, à ce jour, en cause), de généraliser ces circuits diagnostiques, représente une nécessité : la situation actuelle, désolante, voire scandaleuse tant aux yeux des professionnels informés qu'à ceux des familles et de leurs associations, ne doit pas perdurer ».*

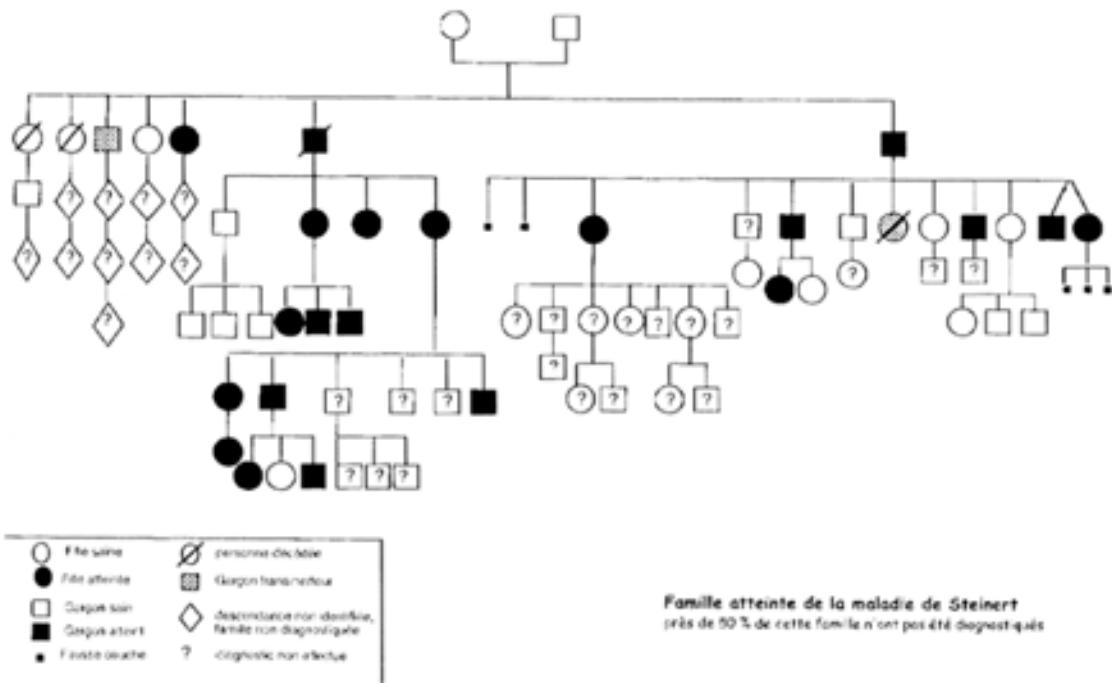
Annexe 4 : Arbres généalogiques de familles de malades

- Arbre généalogique de la Reine Victoria d'Angleterre

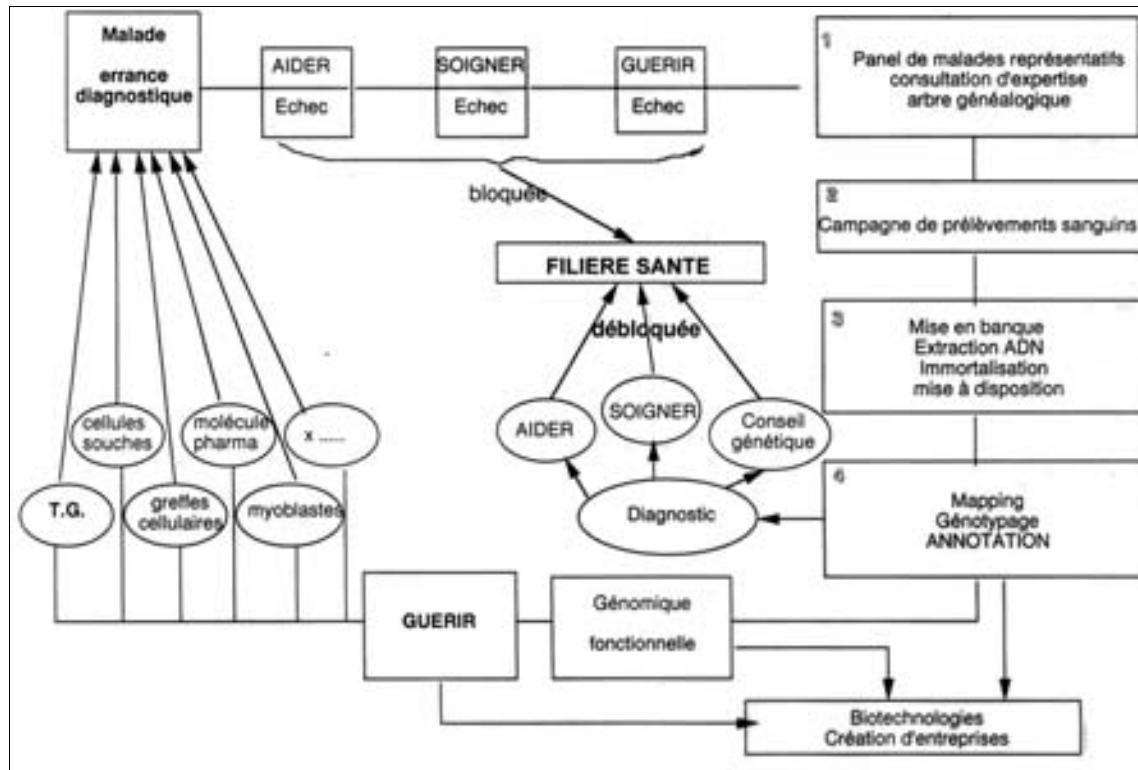


## Annexe 4 (suite)

- Arbre généalogique d'une famille atteinte de la maladie de Steinert



Annexe 5 : La filière santé de l'ADN humain



Annexe 6 : Décision n° 1295/1999/ce du parlement européen et du conseil du 29 avril 1999 et règlement (ce) n° 141/2000 du parlement européen et du conseil du 16 décembre 1999

- Décision n° 1295/1999/CE du Parlement européen et du Conseil du 29 avril 1999 portant adoption d'un programme d'action communautaire relatif aux maladies rares, dans le cadre de l'action dans le domaine de la santé publique (1999-2003).

**DÉCISION N° 1295/1999/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL**  
du 29 avril 1999  
portant adoption d'un programme d'action communautaire relatif aux maladies rares, dans le cadre de l'action dans le domaine de la santé publique (1999-2003)

LE PARLEMENT EUROPÉEN ET LE CONSEIL DE  
L'UNION EUROPÉENNE,

vu le traité instituant la Communauté européenne, et  
notamment son article 129,

vu la proposition de la Commission (1),

vu l'avis du Comité économique et social (2),

vu l'avis du Comité des régions (3),

statuant conformément à la procédure visée à l'article 189 B du traité (4), au vu du projet commun approuvé par le comité de conciliation le 4 février 1999,

- (1) considérant que les actions communautaires doivent porter sur la prévention des maladies et que l'action de la Communauté peut apporter une valeur ajoutée unique au traitement de problèmes qui revêtent dans les différents pays des dimensions trop limitées pour permettre l'analyse nécessaire ou une intervention efficace;
- (2) considérant que, aux fins du présent programme, les maladies rares, y compris celles d'origine génétique, sont les maladies entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique dont la prévalence est si faible que leur approche nécessite des efforts combinés particuliers pour veiller à éviter une morbidité ou une mortalité périnatale ou précoce importante, ou une diminution considérable de la qualité de vie ou du potentiel socioéconomique de l'individu;
- (3) considérant que, à titre indicatif, on peut considérer comme prévalence faible une prévalence généralement reconnue de moins de cinq pour dix mille dans la Communauté;

(1) JO C 263 du 3.7.1997, p. 6.

JO C 160 du 27.5.1998, p. 8.

JO C 19 du 21.1.1998, p. 4.

JO C 64 du 27.2.1998, p. 96.

(2) Avis du Parlement européen du 11 mars 1998 (JO C 104 du 6.4.1998, p. 133), position commune du Conseil du 30 avril 1998 (JO C 227 du 20.7.1998, p. 1) et décision du Parlement européen du 8 octobre 1998 (JO C 328 du 26.10.1998, p. 148). Décision du Conseil du 22 avril 1999 et décision du Parlement européen du 14 avril 1999.

(4) considérant que la rareté même des maladies et affections à faible prévalence et le manque d'information à leur sujet peuvent avoir pour conséquence que les personnes touchées ne bénéficient pas des ressources et services sanitaires dont elles ont besoin;

(5) considérant que le nombre de personnes souffrant de maladies rares est, par définition, relativement faible comparativement aux affections plus courantes, mais que la prévalence de ces maladies prises dans leur ensemble est assez élevée et qu'elles touchent un pourcentage important de l'ensemble de la population;

(6) considérant que les maladies rares sont réputées avoir peu d'impact sur la société dans son ensemble en raison de leur faible prévalence individuelle; qu'elles soulèvent toutefois de graves difficultés pour ceux qui en souffrent et leur familles;

(7) considérant qu'il est nécessaire de progresser dans la compréhension des maladies rares, car celles-ci peuvent constituer un signal d'alarme du point de vue de la santé publique;

(8) considérant que, conformément à l'article 3, point e), du traité, l'action de la Communauté comporte une contribution à la réalisation d'un niveau élevé de protection de la santé;

(9) considérant que l'article 129 du traité confère expressément une compétence à la Communauté dans ce domaine, dans la mesure où la Communauté y contribue en encourageant la coopération entre les États membres et, si nécessaire, en appuyant leur action, en promouvant la coordination de leurs politiques et programmes et en favorisant la coopération avec les pays tiers et les organisations internationales compétentes en matière de santé publique; que l'action communautaire doit viser la prévention des maladies et la promotion de l'éducation et de l'information concernant la santé;

## Annexe 6 : (suite)

- (10) considérant que l'action communautaire doit viser l'amélioration de la qualité de la vie de tous les citoyens de l'Union;
- (11) considérant que, en participant à l'amélioration de la connaissance et de la compréhension des maladies rares et à un élargissement de la diffusion de l'information les concernant, ainsi qu'en développant des actions complémentaires aux autres programmes et actions communautaires et aux initiatives ayant un rapport direct avec la réalisation de l'objectif du présent programme, tout en évitant les doubles emplois, le programme contribue à la réalisation des objectifs de la Communauté visés à l'article 129 du traité;
- (12) considérant qu'un programme d'action relatif aux maladies rares doit être engagé dans le cadre d'une politique globale et cohérente qui inclue des initiatives dans le domaine des médicaments orphelins et de la recherche médicale;
- (13) considérant que les maladies rares ont été identifiées comme un domaine prioritaire de l'action communautaire dans la communication de la Commission du 24 novembre 1993 concernant le cadre de l'action dans le domaine de la santé publique;
- (14) considérant que, dans sa résolution du 16 janvier 1996 sur un programme d'action sociale à moyen terme 1995-1997<sup>(1)</sup>, le Parlement européen a demandé à la Commission de présenter en bonne et due forme le programme d'action en matière de maladies rares prévu dans la communication citée ci-dessus;
- (15) considérant que, dans les domaines qui ne relèvent pas de sa compétence exclusive, comme l'action concernant les maladies rares, la Communauté n'intervient, conformément au principe de subsidiarité, que si et dans la mesure où l'objectif de l'action envisagée peut, en raison des dimensions ou des effets de cette action, être mieux réalisé au niveau communautaire;
- (16) considérant que la Communauté est en mesure d'apporter une valeur ajoutée aux actions des États membres concernant les maladies rares par la coordination des mesures nationales, la diffusion de l'information et des expériences, la fixation de priorités en commun, le développement approprié de réseaux, la sélection de projets européens à l'échelle de la Communauté, ainsi que la motivation et la mobilisation de toutes les personnes concernées, notamment les professionnels de la santé, les chercheurs et les personnes touchées directement ou indirectement par ces maladies;
- (17) considérant qu'il convient de promouvoir, dans les meilleurs délais à partir du début du présent programme, la mise en place d'un réseau européen d'information cohérente et complémentaire sur les maladies rares ainsi que l'accès à celui-ci, en utilisant notamment les bases de données existantes;
- (18) considérant qu'il convient de favoriser la coopération avec les organisations internationales compétentes en matière de santé publique, notamment l'Organisation mondiale de la santé (OMS), et avec les pays tiers et d'encourager la collaboration transnationale entre organisations bénévoles apportant une assistance aux personnes touchées directement ou indirectement par des maladies rares;
- (19) considérant que le niveau élevé des technologies actuellement disponibles peut grandement contribuer à une meilleure connaissance et à une meilleure compréhension des maladies rares ainsi qu'à une plus vaste diffusion de l'information en la matière, comme indiqué plus haut; que, en outre, ces technologies devraient être utilisées pour favoriser la réalisation des objectifs et des actions envisagés dans le cadre du présent programme; qu'un programme d'action relatif aux maladies rares doit être engagé dans le cadre d'une politique globale et cohérente qui inclut des initiatives dans les domaines des médicaments orphelins, pour lesquels la rentabilité commerciale pourrait être insuffisante, et de la recherche médicale;
- (20) considérant que la collecte systématique de données de santé est effectuée dans le cadre du programme d'action communautaire en matière de surveillance de la santé (1997-2001) adopté par la décision n° 1400/97/CE du Parlement européen et du Conseil<sup>(2)</sup>, qu'il y a donc lieu d'assurer un échange régulier d'informations et de données entre le présent programme et le programme d'action communautaire en matière de surveillance de la santé;
- (21) considérant que le présent programme doit avoir une durée de cinq ans, afin de laisser aux actions un temps de mise en œuvre suffisamment long pour leur permettre d'atteindre les objectifs fixés;
- (22) considérant que, afin d'accroître la valeur et l'impact du programme, il convient de procéder à une évaluation continue des actions entreprises, particulièrement quant à leur efficacité et à la réalisation des objectifs fixés;
- (23) considérant qu'il y a lieu de prévoir la possibilité d'adapter ou de modifier ce programme pour tenir compte à la fois de l'évaluation et des développements susceptibles d'intervenir dans le contexte général de l'action communautaire dans le domaine de la santé publique;

<sup>(1)</sup> JO C 32 du 5.2.1996, p. 24.

<sup>(2)</sup> JO L 193 du 22.7.1997, p. 1.

## Annexe 6 : (suite)

- (24) considérant qu'il y a lieu que l'instauration de dispositions communautaires spécifiques contribue à une information rapide des États membres en cas d'urgence, de manière à assurer la protection de la population;
- (25) considérant qu'il convient que ces dispositions communautaires relatives à l'échange rapide d'informations n'affectent pas les droits et obligations des États membres en vertu de traités ou de conventions bilatérales ou multilatérales;
- (26) considérant qu'il importe que la Commission assure la mise en œuvre du présent programme en étroite coopération avec les États membres;
- (27) considérant qu'un *modus vivendi*<sup>(1)</sup> a été conclu le 20 décembre 1994 entre le Parlement européen, le Conseil et la Commission concernant les mesures d'exécution des actes arrêtés selon la procédure visée à l'article 189 B du traité;
- (28) considérant que la présente décision établit, pour l'ensemble de la durée du programme, une enveloppe financière qui constitue la référence privilégiée, au sens du point 1 de la déclaration du Parlement européen, du Conseil et de la Commission du 6 mars 1995<sup>(2)</sup>, pour l'autorité budgétaire dans le cadre de la procédure budgétaire annuelle,
- agrégats, ainsi qu'en favorisant la surveillance des maladies rares.
3. Les actions à mettre en œuvre dans le cadre du présent programme figurent en annexe.

*Article 2*

## Mise en œuvre

1. La Commission assure, en étroite coopération avec les États membres, la mise en œuvre des actions figurant en annexe, conformément à l'article 5.
2. La Commission coopère avec les institutions et les organisations actives dans le domaine des maladies rares.

*Article 3*

## Cohérence et complémentarité

La Commission veille à la cohérence et à la complémentarité entre les actions communautaires à mettre en œuvre dans le cadre du présent programme et, d'une part, celles réalisées dans le cadre d'autres programmes et actions communautaires, notamment dans le domaine de la santé publique, ainsi que, d'autre part, les initiatives dans le domaine des médicaments orphelins et de la recherche médicale.

*Article 4*

## Budget

1. L'enveloppe financière pour l'exécution du présent programme, pour la période visée à l'article 1<sup>o</sup>, est établie à 6,5 millions d'euros.
2. Les crédits annuels sont autorisés par l'autorité budgétaire dans la limite des perspectives financières.

*Article 5*

## Comité

1. La Commission est assistée par un comité composé de deux représentants désignés par chaque État membre et présidé par le représentant de la Commission.
2. Le représentant de la Commission soumet au comité des projets de mesures concernant:
  - a) le règlement intérieur du comité;
  - b) un programme de travail annuel indiquant les priorités d'action;
  - c) les modalités, les critères et les procédures de sélection et de financement des projets dans le cadre du présent programme, y compris ceux qui impliquent une coopération avec des organisations internationales compétentes en matière de santé publique et la participation des pays visés à l'article 6, paragraphe 2;

DÉCIDENT:

*Article premier*

## Durée et objectif du programme

1. Un programme d'action communautaire relatif aux maladies rares, y compris celles d'origine génétique (ci-après dénommé «présent programme»), est adopté pour la période allant du 1<sup>er</sup> janvier 1999 au 31 décembre 2003 dans le cadre de l'action dans le domaine de la santé publique.

2. L'objectif du présent programme est de contribuer, en coordination avec d'autres mesures communautaires, à assurer un niveau élevé de protection de la santé pour les maladies rares, en améliorant les connaissances dans ce domaine, notamment par la promotion de la mise en place d'un réseau européen d'information cohérente et complémentaire sur les maladies rares, et en facilitant l'accès à l'information sur ces maladies, en particulier pour les professionnels de la santé, les chercheurs et les personnes touchées directement ou indirectement par ces maladies, en encourageant et en renforçant la collaboration transnationale entre les organisations bénévoles et professionnelles apportant une assistance aux personnes concernées, et en assurant une gestion appropriée des

<sup>(1)</sup> JO C 102 du 4.4.1996, p. 1.  
<sup>(2)</sup> JO C 102 du 4.4.1996, p. 4.

## Annexe 6 : (suite)

- d) la procédure d'évaluation;
- e) les modalités de diffusion et de transfert des résultats;
- f) les modalités de coordination avec les programmes et initiatives ayant un rapport direct avec la réalisation de l'objectif du présent programme;
- g) les modalités de coopération avec les institutions et organisations visées à l'article 2, paragraphe 2.

Le comité émet son avis sur les projets de mesures visés ci-dessus dans un délai que le président peut fixer en fonction de l'urgence de la question en cause. L'avis est émis à la majorité prévue à l'article 148, paragraphe 2, du traité pour l'adoption des décisions que le Conseil est appelé à prendre sur proposition de la Commission. Lors des votes au sein du comité, les voix des représentants des États membres sont affectées de la pondération définie à l'article précité. Le président ne prend pas part au vote.

La Commission arrête des mesures qui sont immédiatement applicables. Toutefois, si elles ne sont pas conformes à l'avis émis par le comité, ces mesures sont aussitôt communiquées par la Commission au Conseil. Dans ce cas

- la Commission diffère l'application des mesures décidées par elle d'un délai de deux mois à compter de la date de cette communication;
- le Conseil, statuant à la majorité qualifiée, peut prendre une décision différente dans le délai prévu au premier tirer.

3. En outre, la Commission peut consulter le comité sur toute autre question concernant la mise en œuvre du présent programme.

Le représentant de la Commission soumet au comité un projet des mesures à prendre. Le comité émet son avis sur ce projet, dans un délai que le président peut fixer en fonction de l'urgence de la question en cause, le cas échéant en procédant à un vote.

L'avis est inscrit au procès-verbal; en outre, chaque État membre a le droit de demander que sa position figure à ce procès-verbal.

La Commission tient le plus grand compte de l'avis émis par le comité. Elle informe le comité de la façon dont elle a tenu compte de cet avis.

4. Le représentant de la Commission tient le comité régulièrement informé:

- des concours financiers accordés dans le cadre du présent programme (montant, durée, ventilation et bénéficiaires);

— des propositions de la Commission ou initiatives de la Communauté et de la mise en œuvre de programmes dans le cadre d'autres domaines ayant un rapport direct avec la réalisation de l'objectif du présent programme, afin d'assurer la cohérence et la complémentarité visées à l'article 3.

*Article 6*

## Coopération internationale

1. Sous réserve de l'article 228 du traité, au cours de la mise en œuvre du présent programme, la coopération avec les pays tiers et les organisations internationales compétentes en matière de santé publique, notamment l'Organisation mondiale de la santé (OMS), est encouragée et mise en œuvre en ce qui concerne les actions visées par le présent programme, conformément à la procédure prévue à l'article 5.

2. Le présent programme est ouvert à la participation des pays associés de l'Europe centrale conformément aux conditions fixées dans les accords d'association ou les protocoles additionnels y afférents, concernant la participation à des programmes communautaires.

Le présent programme est ouvert à la participation de Chypre et de Malte sur la base de crédits supplémentaires selon les mêmes règles que celles appliquées aux pays de l'Association européenne de libre-échange (AÉLE), conformément aux procédures à convenir avec ces deux pays.

*Article 7*

## Suivi et évaluation

1. Dans le cadre de la mise en œuvre de la présente décision, la Commission prend les mesures nécessaires pour assurer le suivi et l'évaluation continue du programme, en tenant compte de l'objectif mentionné à l'article 1<sup>er</sup>.

2. La Commission soumet au Parlement européen et au Conseil un rapport intermédiaire au cours de la troisième année de fonctionnement du présent programme et un rapport final à l'issue du présent programme. Elle y intègre les informations relatives au financement communautaire dans les différents domaines d'action et à la cohérence et à la complémentarité avec les autres actions visées à l'article 3, ainsi que le résultat de l'évaluation visée au paragraphe 1 du présent article. Ces rapports sont également soumis au Comité économique et social et au Comité des régions. Le rapport intermédiaire devrait également tenir compte des développements intervenus dans le cadre de l'action communautaire dans le domaine de la santé publique.

## Annexe 6 : (suite)

3. Sur la base du rapport intermédiaire visé au paragraphe 2, la Commission pourra, le cas échéant, faire des propositions appropriées en vue d'une modification ou d'une adaptation du présent programme.

Fait à Luxembourg, le 29 avril 1999.

*Par le Parlement européen*

*Le président*

J. M. GIL-ROBLES

*Par le Conseil*

*Le président*

W. MÜLLER

---

*ANNEXE*

**ACTIONS**

1. Promouvoir la mise en place d'un réseau européen d'information cohérente et complémentaire sur les maladies rares ainsi que l'accès à celui-ci, en utilisant notamment les bases de données existantes. Les informations doivent comprendre des rubriques qui indiquent le nom des maladies, les synonymes, une description générale des troubles, les symptômes, les causes, les données épidémiologiques, les mesures préventives, les traitements standards, les essais cliniques, les laboratoires de diagnostic, les consultations spécialisées, les programmes de recherche ainsi qu'une liste des sources à contacter pour de plus amples informations sur la maladie. Le fait que ces informations sont disponibles doit faire l'objet de la plus large diffusion possible, y compris par Internet.
2. Contribuer à la formation et à la mise à jour des connaissances des professionnels pour améliorer, dans le domaine des maladies rares, la détection précoce, l'identification, l'intervention et la prévention.
3. Promouvoir la collaboration transnationale et l'établissement de réseaux entre les groupes de personnes directement ou indirectement affectées par les mêmes maladies rares ou de bénévoles et professionnels concernés, ainsi que la coordination au niveau communautaire en vue de favoriser la continuité des travaux et la coopération transnationale.
4. Soutenir au niveau communautaire la surveillance des maladies rares dans les États membres et les systèmes d'alerte précoce pour les agrégats et promouvoir l'établissement de réseaux et la formation d'experts concernés par le traitement de ces maladies et par la réponse rapide au phénomène des agrégats.

## Annexe 6 : (suite)

- Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins

**RÈGLEMENT (CE) N° 141/2000 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL  
du 16 décembre 1999  
concernant les médicaments orphelins**

LE PARLEMENT EUROPÉEN ET LE CONSEIL DE L'UNION EUROPÉENNE,

vu le traité instituant la Communauté européenne, et notamment son article 95,

vu la proposition de la Commission<sup>1)</sup>,

vu l'avis du Comité économique et social<sup>2)</sup>,

statuant conformément à la procédure prévue à l'article 251 du traité<sup>3)</sup>,

considérant ce qui suit:

- (1) certaines affections sont si peu fréquentes que le coût du développement et de la mise sur le marché d'un médicament destiné à les diagnostiquer, les prévenir ou les traiter ne serait pas amorti par les ventes escomptées du produit; l'industrie pharmaceutique est peu incline à développer ce médicament dans les conditions normales du marché, et ces médicaments sont appelés médicaments «orphelins»;
- (2) il importe que les patients souffrant d'affections rares puissent bénéficier de la même qualité de traitement que les autres et il est par conséquent nécessaire d'inciter l'industrie pharmaceutique à promouvoir la recherche, le développement et la commercialisation de traitements adéquats; des régimes d'incitation au développement de médicaments orphelins existent aux États-Unis d'Amérique depuis 1983 et au Japon depuis 1993;
- (3) au sein de l'Union européenne, très peu de mesures ont été prises au niveau national ou communautaire pour stimuler le développement des médicaments orphelins; il est préférable d'arrêter de telles mesures au niveau de la Communauté afin de pouvoir tirer parti du marché le plus vaste possible et d'éviter la dispersion de ressources limitées; une action menée au niveau communautaire est préférable à des mesures adoptées en ordre dispersé par les États membres, qui risqueraient d'entraîner des distorsions de concurrence et de créer des obstacles aux échanges intracommunautaires;

(4) il importe que les médicaments orphelins pouvant bénéficier de mesures d'incitation puissent être aisément et clairement identifiés; il apparaît totalement justifié d'établir à cette fin une procédure communautaire ouverte et transparente afin de désigner certains médicaments potentiels comme médicaments orphelins;

(5) il convient de définir des critères objectifs de désignation des médicaments orphelins et de fonder ces critères sur la prévalence de l'affection que l'on cherche à diagnostiquer, à prévenir ou à traiter; une prévalence ne dépassant pas cinq cas sur dix mille personnes est généralement considérée comme le seuil adéquat; les médicaments destinés au traitement d'une affection menant la vie en danger, très invalidante ou grave et chronique doivent bénéficier des mesures d'incitation, même si la prévalence de l'affection est supérieure à cinq sur dix mille;

(6) il y a lieu d'instituer un comité composé d'experts nommés par les États membres pour examiner les demandes de désignation; il convient en outre que ce comité comprenne trois représentants des associations de patients désignés par la Commission et trois autres personnes également nommées par la Commission sur recommandation de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments, ci-après dénommée «Agence»; il incombe à l'agence d'assurer une coordination adéquate entre le comité des médicaments orphelins et le comité des spécialités pharmaceutiques;

(7) il importe que les patients souffrant de telles affections aient droit à des médicaments dont la qualité, la sécurité et l'efficacité sont équivalentes à celles des médicaments dont bénéficient les autres patients; il y a donc lieu de soumettre les médicaments orphelins à la procédure d'évaluation habituelle; il y a lieu que les promoteurs de médicaments orphelins aient la possibilité d'obtenir une autorisation communautaire; afin de faciliter l'octroi ou le maintien de cette autorisation communautaire, il y a lieu d'accorder une dispense, au moins partielle, de la redevance due à l'agence et de prévoir le dédommagement de la perte de recettes qui en résulte pour cette dernière au moyen d'une contribution prélevée sur le budget communautaire;

<sup>1)</sup> JO C 276 du 4.9.1998, p. 7.

<sup>2)</sup> JO C 101 du 12.4.1999, p. 37.

<sup>3)</sup> Avis du Parlement européen du 9 mars 1999 (JO C 175 du 21.6.1999, p. 61), position commune du Conseil du 27 septembre 1999 (JO C 317 du 4.11.1999, p. 34) et décision du Parlement européen du 15 décembre 1999 (non encore parue au Journal officiel).

## Annexe 6 : (suite)

- (8) d'après l'expérience acquise aux États-Unis d'Amérique et au Japon, la mesure d'incitation la plus efficace pour amener l'industrie pharmaceutique à investir dans le développement et la commercialisation de médicaments orphelins est la perspective d'obtenir une exclusivité commerciale pendant un certain nombre d'années au cours desquelles une partie de l'investissement pourraient être récupérées; de ce point de vue, les dispositions relatives à la protection des données prévues à l'article 4, paragraphe 8, point a) iii), de la directive 65/65/CEE du Conseil du 26 janvier 1965 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux médicaments<sup>1)</sup> ne sont pas suffisamment initiatives; les États membres agissant séparément ne peuvent arrêter cette mesure sans lui conférer une dimension communautaire, car une telle disposition serait contraire à la directive 65/65/CEE; l'adoption de telles mesures en ordre dispersé par les États membres créerait des entraves au commerce intracommunautaire, lesquelles entraîneraient des distorsions de concurrence et contrecarreraient le marché unique; il convient cependant de limiter l'exclusivité commerciale à l'indication thérapeutique pour laquelle la désignation de médicament orphelin a été obtenue, sans porter atteinte aux droits de propriété intellectuelle existants, et, dans l'intérêt des patients, il importe que l'exclusivité commerciale accordée à un médicament orphelin n'empêche pas la mise sur le marché d'un médicament similaire pouvant procurer un bénéfice notable aux personnes souffrant de telles affections;
- (9) il y a lieu que les promoteurs des médicaments orphelins désignés comme tels en application du présent règlement puissent bénéficier pleinement de toutes les mesures d'incitation accordées par la Communauté ou par les États membres pour promouvoir la recherche et le développement concernant les médicaments destinés au diagnostic, à la prévention ou au traitement de telles affections y compris les maladies rares;
- (10) le programme spécifique BioMed 2 du quatrième programme-cadre de recherche et développement technologique (1994-1998) a soutenu la recherche sur le traitement des maladies rares, notamment sur la mise au point de systèmes permettant un développement rapide des médicaments orphelins et l'établissement d'inventaires des médicaments orphelins disponibles en Europe; les crédits alloués pour ces travaux étaient destinés à promouvoir une coopération transnationale afin de mener des recherches fondamentales et cliniques sur les maladies rares; la recherche sur les maladies rares demeurera une priorité pour la Communauté, puisqu'elle est prévue dans le cinquième programme-cadre (1998-2002) de recherche et développement technologique; le présent règlement institue un cadre juridique qui permettra la mise en œuvre rapide et efficace des résultats de cette recherche;
- (11) les maladies rares ont été recensées en tant que domaine prioritaire pour une action communautaire dans le domaine de la santé publique; la Commission, dans sa communication concernant un programme d'action communautaire relatif aux maladies rares dans le cadre

de l'action dans le domaine de la santé publique, a décidé d'accorder la priorité aux maladies rares dans le cadre de la santé publique; le Parlement européen et le Conseil ont arrêté la décision n° 1295/1999/CE du 29 avril 1999 portant adoption d'un programme d'action communautaire relatif aux maladies rares dans le cadre de l'action dans le domaine de la santé publique (1999-2003)<sup>2)</sup>, comportant des actions visant à fournir des informations, à étudier les cas groupés de maladies rares au sein d'une population et à soutenir les associations de patients concernées; le présent règlement fait droit à l'une des priorités identifiées dans ce programme d'action;

## ONT ARRÊTÉ LE PRÉSENT RÉGLEMENT:

## Article premier

## Objet

Le présent règlement a pour objet d'établir une procédure communautaire visant à désigner certains médicaments comme médicaments orphelins et d'instaurer des mesures d'incitation destinées à favoriser la recherche, le développement et la mise sur le marché des médicaments ainsi désignés.

## Article 2

## Définitions

Aux fins du présent règlement, on entend par:

- «médicament»: un médicament à usage humain tel que défini à l'article 2 de la directive 65/65/CEE;
- «médicament orphelin»: un médicament ainsi désigné dans les conditions prévues par le présent règlement;
- «promoteur»: toute personne physique ou morale établie dans la Communauté, qui cherche à obtenir, ou qui a obtenu, pour un médicament, la désignation de médicament orphelin;
- «agence»: l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments.

## Article 3

## Critères de désignation

1. Un médicament obtient la désignation de médicament orphelin si son promoteur peut établir:
  - qu'il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique ne touchant pas plus de cinq personnes sur dix mille dans la Communauté, au moment où la demande est introduite, ou qu'il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement, dans la Communauté, d'une maladie mettant la vie en danger, d'une maladie très invalidante ou d'une affection grave et chronique, et qu'il est peu probable que, en l'absence de mesures d'incitation, la commercialisation de ce médicament dans la Communauté génère des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement nécessaire

<sup>1)</sup> JO 22 du 9.2.1965, p. 369. Directive modifiée en dernier lieu par la directive 93/39/CEE du Conseil (JO L 214 du 24.8.1993, p. 22).

<sup>2)</sup> JO L 155 du 22.6.1999, p. 1.

## Annexe 6 : (suite)

- et
- b) qu'il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement de cette affection ayant été autorisée dans la Communauté, ou, s'il en existe, que le médicament en question procurera un bénéfice notable à ceux atteints de cette affection.
2. La Commission adopte les dispositions requises pour la mise en œuvre du présent article sous forme d'un règlement d'application conformément à la procédure prévue à l'article 72 du règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil (1).
- Article 4**
- Comité des médicaments orphelins**
1. Un comité des médicaments orphelins, ci-après dénommé «comité», est institué au sein de l'Agence.
2. Le comité est chargé:
- a) d'examiner les demandes de désignation de médicaments en tant que médicaments orphelins qui lui sont présentées en application du présent règlement;
  - b) de conseiller la Commission sur l'élaboration et la mise en place d'une politique des médicaments orphelins pour l'Union européenne;
  - c) d'assister la Commission dans les discussions internationales relatives aux médicaments orphelins et dans ses contacts avec les groupes d'assistance aux patients;
  - d) d'assister la Commission dans l'établissement de lignes directrices détaillées.
3. Le comité se compose d'un membre nommé par chacun des Etats membres, de trois membres nommés par la Commission en vue de représenter les associations de patients et de trois membres nommés par la Commission sur recommandation de l'Agence; les membres du comité sont nommés pour une période de trois ans, renouvelable. Ils peuvent se faire accompagner par des experts.
4. Le comité élit son président pour un mandat de trois ans, renouvelable une fois.
5. Les représentants de la Commission et le directeur exécutif de l'Agence ou son représentant peuvent assister à toutes les réunions du comité.
6. L'Agence assure le secrétariat du comité.
7. Les membres du comité sont tenus, même après avoir cessé leurs fonctions, de ne divulguer aucune information du type de celles qui sont couvertes par le secret professionnel.
- Article 5**
- Procédure de désignation et de radiation du registre**
1. Afin d'obtenir la désignation d'un médicament comme médicament orphelin, le promoteur soumet une demande à l'Agence, à tout stade du développement du médicament avant le dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché.
- (1) JO L 214 du 24.8.1993, p. 1. Règlement modifié par le règlement (CE) n° 649/98 de la Commission (JO L 88 du 24.3.1998, p. 7).
2. La demande est accompagnée des renseignements et documents suivants:
- a) nom ou dénomination sociale et adresse permanente du promoteur;
  - b) principes actifs du médicament;
  - c) indication thérapeutique proposée;
  - d) justification que les critères figurant à l'article 3, paragraphe 1, sont remplis ainsi que description de l'état du développement, y compris les indications envisagées.
3. La Commission établit, en concertation avec les Etats membres, l'Agence et les milieux intéressés, des lignes directrices détaillées concernant la forme sous laquelle les demandes de désignation doivent être présentées, ainsi que le contenu de ces demandes.
4. L'Agence vérifie la validité de la demande et prépare un rapport succinct à l'intention du comité. Elle peut, si nécessaire, demander au promoteur de compléter les renseignements et les documents fournis à l'appui de la demande.
5. L'Agence veille à ce que le comité émette un avis dans les quatre-vingt-dix jours suivant la réception d'une demande valide.
6. Pour la formulation de cet avis, le comité s'efforce de parvenir à un consensus. Si un consensus ne peut être obtenu, l'avis est adopté à la majorité des deux-tiers des membres du comité. L'avis peut être rendu au moyen d'une procédure écrite.
7. S'il ressort de l'avis du comité que la demande ne satisfait pas aux critères définis à l'article 3, paragraphe 1, l'Agence en informe immédiatement le promoteur. Dans les quatre-vingt-dix jours suivant la réception de l'avis, le promoteur peut présenter une argumentation détaillée, susceptible de fonder un recours, que l'Agence transmet au comité. Le comité statue sur la nécessité de réviser son avis lors de la réunion suivante.
8. L'Agence transmet immédiatement l'avis définitif du comité à la Commission qui arrête une décision dans les trente jours suivant réception de cet avis. Lorsque, dans des cas exceptionnels, le projet de décision n'est pas conforme à l'avis du comité, la décision est arrêtée conformément à la procédure prévue à l'article 73 du règlement (CEE) n° 2309/93. La décision est notifiée au promoteur et est communiquée à l'Agence et aux autorités compétentes des Etats membres.
9. Le médicament désigné est inscrit au registre communautaire des médicaments orphelins.
10. Le promoteur soumet chaque année à l'Agence un rapport sur l'état de développement du médicament ayant fait l'objet d'une désignation.
11. En vue d'obtenir le transfert à un autre promoteur de la désignation d'un médicament comme médicament orphelin, le titulaire de cette désignation adresse à l'Agence une demande spécifique. La Commission établit, en concertation avec les Etats membres, l'Agence et les milieux intéressés, des lignes directrices détaillées concernant la forme sous laquelle les demandes de transfert doivent être présentées, ainsi que le contenu de ces demandes et toutes les informations concernant le nouveau promoteur.

## Annexe 6 : (suite)

12. Un médicament désigné comme médicament orphelin est rayé du registre communautaire des médicaments orphelins:

- a) à la demande du promoteur;
- b) lorsqu'il est établi, préalablement à l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché, que les critères énoncés à l'article 3 ne sont plus remplis en ce qui concerne ce médicament;
- c) à la fin de la période d'exclusivité commerciale visée à l'article 8.

### Article 6

#### Assistance à l'élaboration de protocoles

1. Le promoteur d'un médicament orphelin peut, préalablement à l'introduction d'une demande d'autorisation de mise sur le marché, demander l'avis de l'Agence sur les divers tests et essais à réaliser pour démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament, conformément à l'article 51, point j), du règlement (CEE) n° 2309/93.

2. L'Agence établit une procédure relative au développement des médicaments orphelins, prévoyant une assistance d'ordre réglementaire pour la définition du contenu de la demande d'autorisation au sens de l'article 6 du règlement (CEE) n° 2309/93.

### Article 7

#### Autorisation communautaire de mise sur le marché

1. La personne responsable de la mise sur le marché d'un médicament orphelin peut demander que l'autorisation de mise sur le marché soit délivrée par la Communauté, en application des dispositions du règlement (CEE) n° 2309/93, sans avoir à prouver que le médicament relève de la partie B de l'annexe dudit règlement.

2. La Communauté accorde chaque année à l'Agence une contribution spéciale, distincte de celle prévue à l'article 57 du règlement (CEE) n° 2309/93, contribution que l'Agence utilise exclusivement pour compenser le non-recouvrement, total ou partiel de toutes les redevances dues en application des règles communautaires adoptées conformément à ce règlement. Le directeur exécutif de l'Agence présente, à la fin de chaque année, un rapport détaillé concernant l'utilisation de cette contribution spéciale. Tout excédent dégagé au cours d'une année fait l'objet d'un report à nouveau et est déduit du montant de la contribution spéciale de l'année suivante.

3. L'autorisation de mise sur le marché délivrée pour un médicament orphelin n'est valable que pour les indications thérapeutiques répondant aux critères énoncés à l'article 3. Cette disposition n'exclut pas la possibilité d'introduire une demande d'autorisation de mise sur le marché distincte, pour

d'autres indications n'entrant pas dans le champ d'application du présent règlement.

### Article 8

#### Exclusivité commerciale

1. Lorsqu'une autorisation de mise sur le marché est accordée pour un médicament orphelin en application du règlement (CEE) n° 2309/93 ou lorsque tous les Etats membres ont accordé une autorisation de mise sur le marché pour ce médicament, conformément aux procédures de reconnaissance mutuelle prévues aux articles 7 et 7 bis de la directive 65/65/CEE ou à l'article 9, paragraphe 4, de la directive 75/319/CEE du Conseil du 20 mai 1975 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux médicaments<sup>6)</sup>, et sans préjudice des dispositions du droit de la propriété intellectuelle ou de toute autre disposition de droit communautaire, la Communauté et les Etats membres s'abstiennent, pendant dix ans, en égard à la même indication thérapeutique, d'accepter une autre demande d'autorisation de mise sur le marché ou de faire droit à une demande d'extension d'une autorisation de mise sur le marché existante pour un médicament similaire.

2. Cette période peut toutefois être ramenée à six ans s'il est établi, à la fin de la cinquième année, que pour le médicament concerné, les critères énoncés à l'article 3 ne sont plus remplis, et, entre autres, s'il est démontré, en se fondant sur les données disponibles, que la rentabilité est suffisante pour ne plus justifier le maintien de l'exclusivité commerciale. À cet effet, un Etat membre informe l'Agence que le critère sur la base duquel l'exclusivité commerciale a été octroyée pourrait ne plus être rempli, en suite de quoi l'Agence engage la procédure prévue à l'article 5. Le promoteur fournit à l'Agence les informations nécessaires à cette fin.

3. Par dérogation au paragraphe 1 et sans préjudice des dispositions du droit de la propriété intellectuelle ou de toute autre disposition de droit communautaire, un médicament similaire peut se voir accorder une autorisation de mise sur le marché, pour la même indication thérapeutique, dans l'un des cas suivants:

- a) le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament orphelin initial a donné son consentement au second demandeur ou
- b) le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament orphelin initial n'est pas en mesure de fournir ce médicament en quantité suffisante ou
- c) le second demandeur peut établir, dans sa demande, que le second médicament, quoique similaire au médicament orphelin déjà autorisé, est plus sûr, plus efficace ou cliniquement supérieur sous d'autres aspects.

4. La Commission adopte les définitions des expressions « médicament similaire » et « supériorité clinique », sous forme d'un règlement d'application arrêté conformément à la procédure prévue à l'article 72 du règlement (CEE) n° 2309/93.

5. La Commission adopte, en concertation avec les Etats membres, l'Agence et les parties concernées, des lignes directrices détaillées concernant l'application du présent article.

<sup>6)</sup> JO L 147 du 9.6.1975, p. 13. Directive modifiée en dernier lieu par la directive 93/39/CEE du Conseil (JO L 214 du 24.8.1993, p. 22).

## Annexe 6 : (suite)

## Article 9

## Autres mesures d'incitation

1. Les médicaments désignés comme médicaments orphelins en application des dispositions du présent règlement peuvent bénéficier des mesures d'incitation prises par la Communauté et les États membres afin de promouvoir la recherche, le développement et la mise sur le marché de médicaments orphelins et, en particulier, des mesures d'aide à la recherche en faveur des petites et moyennes entreprises telles que prévues par les programmes-cadres de recherche et développement technologique.

2. Avant le 22 juillet 2000, les États membres communiquent à la Commission des informations précises sur toute mesure qu'ils ont arrêtée pour favoriser la recherche, le développement et la mise sur le marché des médicaments orphelins ou des médicaments pouvant être désignés comme tels. Ces informations sont mises à jour régulièrement.

3. Avant le 22 janvier 2001, la Commission publie un inventaire détaillé de toutes les mesures d'incitation arrêtées par la Communauté et par les États membres pour favoriser la

recherche, le développement et la mise sur le marché de médicaments orphelins. Cet inventaire est mis à jour régulièrement.

## Article 10

## Rapport général

Avant le 22 janvier 2006, la Commission publie un rapport général sur l'expérience acquise dans l'application du présent règlement, exposant aussi les avantages obtenus sur le plan de la santé publique.

## Article 11

## Entrée en vigueur

Le présent règlement entre en vigueur le jour de sa publication au *Journal officiel des Communautés européennes*.

Il est applicable à compter de l'adoption des règlements d'application prévus à l'article 3, paragraphe 2, et à l'article 8, paragraphe 4.

Le présent règlement est obligatoire dans tous ses éléments et directement applicable dans tout État membre.

Fait à Bruxelles, le 16 décembre 1999.

Par le Parlement européen

Le président

N. FONTAINE

Par le Conseil

Le président

K. HEMILÄ

Annexe 7 : Listes des personnalités auditionnées par la section des affaires sociales et des personnes rencontrées par le rapporteur

**Pour l'élaboration de cette étude, la section des affaires sociales a entendu les personnalités suivantes :**

- M. Lucien Abenhaïm, directeur général de la santé ;
- Dr Sérgolène Aymé, médecin-généticien, directrice de recherche à l'INSERM, directrice d'Orphanet ;
- Pr Marie-Louise Briard, pédiatre-généticienne, directrice scientifique d'Allo-Gènes, ancienne directrice de recherche à l'INSERM ;
- Pr Axel Kahn, directeur de l'Unité de recherche (U129) en physiologie et pathologie génétiques et moléculaires, Hôpital Cochin, Paris ;
- Pr Jean-François Matteï, député, membre de l'Académie nationale de médecine, professeur de pédiatrie et de génétique médicale ;
- Mme Abbey Meyers, présidente de l'association NORD (National organization for rare disorders), Etats-Unis ;
- Pr. Arnold Munnich, professeur à l'Université Paris V, directeur de l'Unité de recherche (U393) sur les handicaps génétiques de l'enfant, Hôpital Necker, Paris ;
- Dr Sophie Pepin, pharmacien-conseil à la direction du service médical de la CNAM ;
- Mme Martine Vacarie, chef du bureau des maladies chroniques des enfants et du vieillissement, direction générale de la santé ;
- Dr Odile Vandenberghe, médecin-conseil à la direction du service médical de la CNAM.

**Personnes auditionnées par le rapporteur :**

- Institutions
  - Pr Bernard Glorion, président du Conseil national de l'Ordre des médecins ;
  - Pr Bréchot, directeur général de l'INSERM ;
  - M. Jean-François Bauduret, chef de bureau à la direction de l'action sociale (DAS) au ministère de l'Emploi et de la Solidarité ;
  - Mme Annie Wolf, chef de la mission médicaments orphelins ;
  - Dr Didier Laporte, CNAM ;
  - M. Henri Faivre, président du Comité de liaison et d'action des parents d'enfants et d'adultes atteints de handicaps associés (CLAPEAHA) ;
  - Centre de ressources expérimental pour enfants et adultes sourds-aveugles et sourds-malvoyants (CRESAM), Poitiers ;
  - Union nationale des associations de formation médicale continue (UNAFORMEC) ;

- Mme Monique Dumoulin, directrice, et Mme Martine Frishmann, Centre de ressource expérimental pour enfants sourds multi-handicapés et enfants dysphasiques ;
- Personnalités qualifiées
  - Dr Stéphane Amadeo, généticien psychiatre, Hôpital Mamao, Polynésie française ;
  - Pr Annie Barois, professeur émérite, Hôpital de Garches ;
  - Dr François Chapireau, psychiatre des hôpitaux, chercheur associé au centre collaborateur de l'Organisation mondiale de la santé pour la recherche et la formation en santé mentale ;
  - Dr Guillaume Charpentier, diabétologue, Hôpital Sud-Francilien, Corbeil ;
  - Dr Yves Claude, médecin généraliste ;
  - Pr Jean-François Cordier, service de broncho-pneumologie, Hôpital Louis Pradel, Lyon ;
  - Dr André Croquette, médecin généraliste ;
  - Pr Marc Delpech, généticien, directeur du laboratoire de biochimie génétique, Hôpital Cochin, Paris ;
  - Dr Christine Denoix, pédiatre ;
  - Pr Philippe Gajdos, service réanimation, Hôpital Raymond Poincaré, Garches ;
  - Pr Simone Gilgenkranz, généticienne ;
  - Pr François Gros, secrétaire perpétuel honoraire de l'Académie des sciences ;
  - Mme Isabelle Hirzlin, maître de conférences à l'Université Paris I, spécialiste en économie de la santé, INSERM, Kremlin-Bicêtre ;
  - Dr Henrietta Hyatt Knorr, directrice du bureau des maladies rares (Office of rare disorders, NIH), Etats-Unis ;
  - Pr Jean-Claude Kaplan, professeur émérite à l'Université Paris V, praticien honoraire, Hôpital Cochin, Paris ;
  - Pr Stanislas Lyonnet, pédiatre, Hôpital Necker, Paris ;
  - Pr Jean-Louis Mandel, généticien, professeur à la Faculté de médecine de Strasbourg ;
  - Dr Thaï Nguon, médecin généraliste ;
  - Dr Rissane Orabah, médecin généraliste ;
  - Dr Gilles Rault, spécialiste de la mucoviscidose, Centre hélio-marin de Roscoff ;
  - Pr Jean-Marie Saudubray, médecin-chef, service des maladies métaboliques, Hôpital Necker, Paris ;
  - Dr Odile Tanguy, neuro-pédiatre, clinicienne-chercheur à l'INSERM, Clermont Ferrand ;

- Pr Marc Tardieu, chef du service neuro-pédiatrie, Hôpital du Kremlin-Bicêtre ;
- Pr Pierre Wolkenstein, dermatologue, Hôpital Henri Mondor, Créteil.
- Associations
  - Association française contre les myopathies (AFM)
  - Mr Eric Molinie, président ;
  - M. André Loubière, directeur des actions médicales et sociales ;
  - Mme Anne-Laure Morin, adjointe à la direction juridique ;
  - Mme Brigitte Martin, chef du projet action sociale ;
  - Mr Jean-Claude Cunin, chef du projet compensation des incapacités ;
  - Mme Nadège Pages, déléguée générale aux affaires sociales ;
  - Mr Christophe Divernet, juriste ;
  - M. Yann Le Cam, chargé de mission « *Etats généraux de la santé* » ;
  - Mme Brigitte Quedville, chargée de mission.
  - « Généthon »
  - Dr Michel Cannavaggio, directeur général ;
  - Dr Jeanne-Hélène Di Donato, directeur des banques de cellules et prélèvements humains ;
  - Dr Mauro Mezzina, chargé de mission à la direction scientifique ;
  - Dr Jean-François Prudhomme, responsable scientifique banque et collecte.
- Autres associations
  - Mme Françoise Antonini, déléguée générale de l'Alliance maladies rares, et Mme Christine Nourissier, administrateur de l'Alliance maladies rares, présidente de l'Association Prader Willi France ;
  - Mme Violaine Bromberg, mère d'enfant malade ;
  - M. André Brunel, président de l'association Amylose-info ;
  - Mme Michèle Fuselier, présidente de l'Association pour la recherche sur la sclérose latérale amyotrophique, et Mme Michèle Blanchard ;
  - Mme Nathalie Ganem, présidente de l'Association des maladies périodiques ;
  - M. Patrick Gohet, directeur général de l'Union nationale des associations de parents et amis de personnes handicapées mentales ;
  - M. Jean-Paul Labouebe, président de l'Association Vaincre les maladies lysosomales ;
  - Mme Maryline Mahieu-Lassus, présidente de l'association Groupe amitiés Turner ;
  - Mme Isabelle Manciet, présidente de l'Association pour l'information et la recherche des maladies rénales génétiques ;
  - Mme Marie-Christine de la Morlaix, présidente de l'association Sclérose tubéreuse de Bourneville ;

- Mme Marie-Odile Perroussot, présidente de l'Association Huntington France ;
- Mme Marie Podevin, présidente de l'association SOS Desmoïde ;
- M. Marc Rouzeau, directeur général de l'Association des paralysés de France (APF) ;
- Mme Françoise Salama, Eurordis ;
- Mr Hervé Segalen, président de l'Association hémochromatose ;
- Mme Anne-Marie U, présidente de l'Association syndrome de Rett, et Mme Cécile Sandrin, mère d'enfant malade ;
- Mme Florence Vasseur, présidente de l'association Dystrophie neuro-axonale infantile ;
- Mme Evelyne Vaucoret, Association Lupus France ;
- Mme Viviane Violet, présidente de l'Association du syndrome de l'X fragile, « *Le Goëland* ».



## LISTE BIBLIOGRAPHIQUE

- Textes officiels :
  - Etat généraux de la santé, Forum national citoyen « *Maladies rares et système de santé* », secrétariat d'Etat à la Santé et à l'Action sociale, DRASS Ile-de-France ;
  - « *Inventories of community and national incentive measures to aid the research, marketing, development and availability of orphan medicinal product* », inventaires au 11/12/2000 et au 31/01/2001 des mesures prises par la communauté et les différents pays pour aider la recherche, le marketing et le développement de médicaments orphelins, Comité des médicaments orphelins, (Emer Cooke) ;
  - Résolution du Conseil relative aux médicaments orphelins, 20 décembre 1995 ;
  - Règlement (CE) n° 2141/96 de la Commission du 7 novembre 1996, concernant l'examen d'une demande de transfert d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament relevant du champ d'application du règlement (CEE) n° 2903/93 du Conseil ;
  - 5ème Programme-cadre européen pour la recherche et le développement technologique (PCRD) 1998-2002, direction générale de la qualité de la vie et gestion des ressources du vivant ;
  - Avis du Groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies auprès de la l'Union européenne, n° 11 – 21 juillet 1998 ;
  - Proposition de règlement (CE) du Parlement européen et du Conseil concernant les médicaments orphelins, Commission de l'Union européenne, 27 juillet 1998 ;
  - Avis du Comité économique et social européen sur la proposition de règlement (CE) du Parlement Européen et du Conseil concernant les médicaments orphelins, 27 et 28 janvier 1999 ;
  - Décision n° 1295/1999/CE du Parlement européen et du Conseil portant sur l'adoption d'un programme d'action communautaire relatif aux maladies rares (PARD) dans le domaine de la santé publique (1999-2003) – Commission de l'Union européenne, direction générale « *Santé et protection des consommateurs* », direction F, santé publique, unité F4, maladies rares, transmissibles et émergentes, 29 avril 1999 ;
  - Programme d'action communautaire relatif aux maladies rares (1999-2003), programme de travail annuel pour 1999-2000 ;
  - Règlement (CE 141/2000) du Parlement européen et du Conseil concernant les médicaments orphelins – 16 décembre 1999 ;
  - Règlement (CE) n° 847-96 de la Commission du 27 avril 2000, établissant les dispositions d'application des critères de désignation d'un médicament en tant que médicament orphelin ;

- Avis du Comité économique et social européen sur : « *Vers une charte des droits fondamentaux de l'Union Européenne* », CES 1005/2000, 20 septembre 2000 ;
  - « *Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme* », adoptée par la conférence générale de l'UNESCO le 11 novembre 1997.
  - Rapports
    - « *La situation des handicapés profonds* », Michel Creton, Rapport et avis du Conseil économique et social, 1992 ;
    - « *Les droits de la personne malade* », Claude Evin, Rapport et avis du Conseil économique et social, 1996 ;
    - « *Enseignement à distance : réalités, enjeux et perspectives* », Jean-Claude Barbarant, Rapport et avis du Conseil économique et social, 1997 ;
    - « *La France face au défi des biotechnologies : quels enjeux pour l'avenir ?* », Philippe Rouvillois et Guy Le Fur, Rapport et avis du Conseil économique et social, 1999 ;
    - « *Mutations de la société et travail social* », Daniel Lorthiois, Rapport et avis du Conseil économique et social, 2000 ;
    - « *Situations de handicap et cadre de vie* », Vincent Assante, Rapport et avis du Conseil économique et social, 2000 ;
    - « *Les perspectives de la France* », Gérard Alezard, Avis du Conseil économique et social, 2000 ;
    - « *Les personnes âgées dans la société* », Maurice Bonnet, Avis du Conseil économique et social, 2001 ;
- 
- « *Les orphelins de la Santé* », Annie Wolf, INSERM, septembre 1994 ;
  - Avis n° 46, Comité consultatif national d'éthique (CCNE), 30 octobre 1995 ;
  - Avis n° 58, Comité consultatif national d'éthique (CCNE), 25 juin 1998 ;
  - « *La déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme* », Noëlle Lenoir, Rapport du Conseil d'Etat sur « *Le droit de la santé* », 1998 ;
  - « *Orphan drug : an international survey for the european Parliament draft final study* », Annie Wolf, ministère de l'Emploi et de la Solidarité, mission des médicaments orphelins, 15 janvier 1999 ;
  - « *Génétique humaine et maladies non transmissibles* », Organisation mondiale de la santé, Aide mémoire n° 209, janvier 1999 ;
  - « *Le développement de l'autonomie des personnes handicapées dans le milieu de vie ordinaire* », Maryvonne Lyazid, Rapport pour le

- ministère de l'Emploi et de la Solidarité, Lettre de mission du 2 février 1999 ;
- « *Les conséquences de l'évolution des sciences biomédicales. Enjeux de santé et réponses politiques* », intervention de M. Gilles Johanet, directeur général de la CNAM, au colloque Palais du Luxembourg, mars 1999 ;
  - Laboratoires de diagnostic prénatal, activités 1996-1997, ministère de l'Emploi et de la Solidarité, direction générale de la santé, octobre 1999 ;
  - « *Le métier d'initiateur de projet d'insertion* », Vololona Rabeharisoa et Michel Calon, sociologues à l'Ecole des Mines de Paris, Etude, novembre 2000 ;
  - « *Question orale sur la recherche fondamentale sur les maladies rares posée par M. Gérard Delfau à M. Roger-Gérard Schwartzzenberg* », ministre de la Recherche, au Sénat, le 16 janvier 2001 ;
  - Ouvrages
    - « *Les injustices de la naissance* », Ségolène Aymé, Hachette Littératures, mars 2000 ;
    - « *La génétique sans aspirine* », Steve Jones, Borin Van Loon, Flammarion, février 2000 ;
    - « *Biologie moléculaire et médecine* », Jean-Claude Kaplan et Marc Delpech, Médecine Sciences, Flammarion, septembre 1990 et mai 1993 ;
    - « *Génomique et médecine* », Extrait du bulletin de l'Académie nationale de médecine (2000, 184, n° 7, séance du 10 octobre 2000) ;
    - « *Les associations de malades et la recherche* », Histoire et Sciences sociales, Médecine Sciences, n° 8-9, volume 16, août/septembre 2000 ;
    - « *Tests génétiques : les enjeux du nouveau millénaire* », Science et Innovation n° 51610-2000, Les Editions de l'OCDE ;
    - « *Maladies neuromusculaires* », Annie Baroi, Progrès en Pédiatrie 3, Editions Doin, février 1999 ;
    - « *Patrimoine génétique et droits de l'humanité* », Gérard Huber, Livre blanc des recommandations, Colloque des 25/28 octobre 1989, Editions OSIRIRS ;
    - « *Le monde de la protection sociale* », Jean-Pierre Cendron, CIRCA-Nathan, octobre 1996 ;
    - « *L'hérité humaine* », Jean Frézal, Que sais-je n° 550, PUF, octobre 1993 ;
    - « *Et l'Homme dans tout ça ?* », Axel Kahn, NIL Editions, mars 2000 ;
    - « *Annuaire des maladies rares d'origine génétique* », Orphanet 2000, Les Editions INSERM, 2<sup>ème</sup>, 2000 ;

- « *Œil de lynx* », Karim Mazouni, texte écrit entre mars et décembre 1992 et resté inachevé ;
- « *Je vous ai tous aimés* », Johann Heuchel, Seuil, juin 1998 ;
- « *Dictionnaire permanent bioéthique et biotechnologies* ».
- Documents divers
- Scientifiques et médicaux
  - « *Réseaux de recherche sur les maladies rares* », appel d'offres INSERM, 15 mars 2000 ;
  - « *Réduire les inégalités : combattre les injustices de la naissance* », Arnold Munnich, février 1999 ;
  - « *La génétique moléculaire médicale en France : réflexion critique et prospective* », Livre blanc de l'Association nationale des praticiens de génétique moléculaire, décembre 1998
  - « *Les tests génétiques : grandeur et servitudes* », Espace éthique, La Lettre – Hors série n° 2, Assistance publique-Hopitaux de Paris, automne-hiver 2000 ;
  - *Revue d'épidémiologie et de santé publique*, août 2001 ;
  - « *Control of DNA sample and information, Genomics* », B.M. Knoppers, M. Hirtle, S. Lormeau, C.L. Laberge, M. Laflamme, 50, 385-401, article n° GE985287, 1998, Etats-Unis ;
  - « *Vers un statut des banques de matériel biologique : les nouvelles dispositions du Code de la santé publique* », C. Chabert-Peltat, M. Ruano-Cicuendez, Gazette du palais, avril 2000.
- Associatifs
  - « *Besoins en aides humaines des personnes handicapées. Quelles réponses ?* », Dossier AFM/APF/GIHP, février 2001-07-02 ;
  - « *Les maladies génétiques : pour un meilleur service aux familles, la complémentarité d'Allo-Gènes avec les associations de malades* », Conférence d'Allo-Gènes, Hopital Necker, 24 mai 1997 ;
  - « *Les personnes atteintes de maladies rares et de handicaps rares dans l'Union européenne* », Henri Faivre, CLAPEAHA, Notes 2000 ;
  - Plaquettes ORPHANET, Allo-Gènes, Sida info-service, Drogue info service, Eurordis
  - « *L'AFM et les maladies rares : 11 années d'actions au-delà des maladies neuro-musculaires* », Edition interne, janvier 1999 ;
  - « *Maladies rares et médicaments orphelins* », Colloque au Palais du Luxembourg, AFLM, AFM, AIDS Fédération nationale, Ligue nationale contre le cancer, 20 septembre 1996 ;
  - « *L'effet téléthon* », Les essentiels de Milan, Bernard Barataud, Editions Milan, 1999
  - « *Au nom de nos enfants* », Bernard Barataud, Editions n° 1, 1992 ;

- « *Génétique des maladies neuromusculaires – perspectives thérapeutiques* », Robert Manaranche, AFM/« *Généthon* », 15 mars 2001.
- Sites internet
- France : ministère de la Santé
  - Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) 2000 & 2001.  
[www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/phrc2001/somphrc.htm](http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/phrc2001/somphrc.htm)
  - Conférence nationale de santé 2001 : programme de santé 2001 présenté par Bernard Kouchner  
[www.sante.gouv.fr/htm/minister/cns01/prog.htm](http://www.sante.gouv.fr/htm/minister/cns01/prog.htm)
- France : ministère de la Recherche
  - Gen-Homme : programme fédérateur de génomique humaine  
[www.recherche.gouv.fr/genhomme/genomic.htm](http://www.recherche.gouv.fr/genhomme/genomic.htm)
- France : Orphanet  
[http://orphanet.infobiogen.fr.](http://orphanet.infobiogen.fr)
- Grande-Bretagne : Contact a Family, and Rare disorders alliance UK  
[www.cafamily.org.uk](http://www.cafamily.org.uk)
- Canada
  - ministère : communiqué « *Le ministre Rock annonce des fonds pour la recherche médicale nationale sur le génome* »  
[www.hc-sc.gc.ca/français](http://www.hc-sc.gc.ca/français)
  - Conseil de recherches médicales du Canada : le programme de recherche sur le génome (PRG)  
[www.crm.gc.ca](http://www.crm.gc.ca)
  - Réseau de centres d'excellence : politiques et lignes directrices  
[www.nce.gc.ca](http://www.nce.gc.ca)
  - Le réseau canadien sur les maladies génétiques (CRCMG)  
[www.cgdn.genenes.ca](http://www.cgdn.genenes.ca)
  - Canadian Organization for Rare Disorders (CORD)  
[www.cord.ca](http://www.cord.ca)
- Etats-Unis : Association NORD  
[www.rarediseases.org](http://www.rarediseases.org)



## TABLE DES SIGLES

|           |   |
|-----------|---|
| AAH       | : Allocation adulte handicapé   |
| ACTP      | : Allocation compensatrice tierce personne  |
| ADN       | : Acide désoxyribo-nucléique  |
| AES       | : Allocation d'éducation spéciale   |
| AFSSPAS   | : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé                                    |
| AHL       | : Affections hors liste   |
| ALD       | : Affections de longue durée  |
| AMM       | : Autorisation de mise sur le marché  |
| AP-HP     | : Assistance publique-Hôpitaux de Paris   |
| APA       | : Allocation personnalisée d'autonomie  |
| APAJH     | : Association pour adultes et jeunes handicapés   |
| APF       | : Association des paralysés de France   |
| CCNE      | : Comité consultatif national d'éthique   |
| CCPPRB    | : Comités consultatifs de protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales       |
| CEPH      | : Centre d'étude du polymorphisme humain  |
| CLAPEAHA  | : Comité de liaison et d'action des parents d'enfants et d'adultes atteints de handicaps associés |
| COMP      | : Comity on orphan medical product  |
| CREDES    | : Centre de recherche et d'étude en documentation et économie de santé                            |
| CREGAS    | : Centre de recherche et d'étude en économie et gestion de la santé                               |
| CRESAM    | : Centre de ressources expérimental pour enfants et adultes sourds-aveugles et sourds-malvoyants  |
| DGAS      | : Direction générale de l'action sociale  |
| EMEA      | : Agence européenne du médicament   |
| ESVAD     | : Equipes spécialisées pour une vie autonome à domicile   |
| FDA       | : Food drug administration  |
| FSH       | : Facio-scapulo-humérale  |
| GPIA      | : Generic pharmaceutical industry association   |
| NICODARD  | : National information center for orphan drug and rare disorders                                  |
| NIH       | : National institute of health  |
| NORD      | : National organization for rare disorders  |
| NTIC      | : Nouvelles technologies de l'information et de la communication                                  |
| OMS       | : Organisation mondiale de la santé   |
| OPD       | : Orphan products development   |
| ORD       | : Office for rares disorders  |
| UNAFORMEC | : Union nationale des associations de formation médicale continue                                 |
| UNAPEI    | : Union nationale des associations de parents et amis de personnes handicapées mentales           |



## LISTE DES ILLUSTRATIONS

|             |   |    |
|-------------|---|----|
| Fig. 1 :    | Représentation schématique d'une cellule .....  | 12 |
| Fig. 2 :    | Représentation schématique d'une vue au microscope optique ....   | 12 |
| Fig. 3 :    | Analyse de fragments d'ADN de deux personnes d'une même<br>famille .....                                  | 13 |
| Fig. 4 :    | Chromosomes et maladies .....   | 15 |
| Tableau 1 : | Comparaison des taux de prévalence retenus pour bénéficier<br>du statut de médicament orphelin .....      | 8  |
| Tableau 2 : | Nombre de cas de maladies rares donnant lieu à une ALD.....   | 9  |
| Tableau 3 : | Dépenses de santé en Europe consacrées aux maladies rares .....   | 10 |
| Tableau 4 : | De l'ADN du malade à l'identification du gène, constitution<br>des panels représentatifs par maladie..... | 33 |