

■ Dr Ségolène AYMÉ, SC 11 INSERM, Hôpital Broussais, Paris.

■ Les maladies rares

Le concept de maladie rare a émergé il y a une vingtaine d'années aux Etats-Unis grâce au lobbying de l'association américaine de patients Nord (National Organization for Rare Disorders) (Annexe 1). Regrouper les maladies rares en une entité permettait de discuter des problèmes communs à ces maladies comme les filières de prise en charge, l'organisation de la recherche, et la façon d'inciter l'Industrie à penser à "ce petit marché économique".

En Europe, le concept de maladie rare est relativement récent. Mais il est clair qu'ici aussi ce sont les associations de patients qui ont permis cette prise de conscience.

Comment définir une maladie rare ?

D'abord une définition objective. En Europe, il a été décidé qu'une prévalence (c'est-à-dire le nombre de personnes atteintes concomitamment à un moment donné dans une population) de 1 cas sur 2.000 donnait à l'Industrie le droit d'avoir un label de médicament orphelin pour traiter la maladie (Annexe 2). En France, toute maladie qui touche moins de 30.000 personnes a ce label. Ce seuil de 1 sur 2.000 est bien entendu artificiel. Et à Orphanet, il nous paraît indispensable d'aider aussi des patients et leurs familles, même si leur maladie est un peu plus fréquente dès lorsque les malades rencontrent des problèmes de diagnostic et de prise en charge. Cependant lorsque la fréquence d'une maladie est supérieure à 1 sur 2.000, je pense à la polykystose rénale dominante autosomique qui touche 1 personne sur 1.000, un médicament développé pour traiter cette maladie ne jouira pas du statut de médicament orphelin. Cela ne veut pas dire que le système de santé ne le remboursera pas, mais l'industriel n'aura aucun avantage particulier.

J'ai personnellement d'autres définitions des maladies rares. Une maladie rare est une maladie négligée par les médecins, une maladie non encore enseignée à la Faculté de Médecine. Ce peut être aussi une maladie non encore reconnue parce qu'elle manque de signes objectifs. Nous connaissons des personnes présentant des douleurs, une fatigue extrême, mais qui, en l'absence d'anomalie radiologique ou biologique, sont souvent classées comme ayant une maladie psychosomatique et parfois traitées en psychiatrie. Nous assisterons sans doute prochainement à un démantèlement et une caractérisation de différentes pathologies.

Combien y-a-t-il de maladies rares ?

On peut lire dans la presse qu'il y a 5.000, 10.000, voire 15.000 maladies rares. Pour convaincre le gouvernement

américain, l'association Nord avançait un nombre de 5.000 maladies, touchant 5 % de la population. En fait, personne n'avait jamais fait ce compte.

La détermination du nombre de maladies rares dépend de la manière avec laquelle est définie une maladie. Faut-il, par exemple, comptabiliser les sous-types d'une maladie selon leur expression clinique, ou selon leur évolution ? Faut-il la découper artificiellement lorsqu'il y a plusieurs gènes responsables ? Et pourquoi ne pas découper selon les mutations ?

En fait, en ne considérant que le phénotype, c'est-à-dire un tableau clinique homogène, une prise en charge à peu près identique, une évolution prédictible, un mode de traitement standardisé, nous comptabilisons 3.000 maladies rares.

Quelles sont leurs causes ?

Parfois une infection ou la prise de toxiques, mais le plus souvent, c'est une mutation d'un gène, la mutation de l'un des 30.000 gènes importants chez l'homme (un événement rare par conséquent) qui est en cause. Les mutations d'un gène sont provoquées essentiellement par deux facteurs environnementaux :

- l'exposition aux rayons cosmiques (contre lesquels nous sommes protégés par la couche d'ozone) capables de casser l'ADN,
- la radioactivité des roches, variable selon les régions du monde.

Ces causes sont universelles et les taux de mutations, que l'on peut calculer, sont à peu près constants. De plus, ces mécanismes sont récurrents et on ne pourra jamais les empêcher. On ne viendra jamais à bout des maladies génétiques : il faut leur faire face et leur assurer une prise en charge. Rappelons-nous cependant que ce sont les mutations qui sont responsables de l'évolution des espèces.

Quelques données économiques

L'immense majorité de ces maladies rares a une évolution chronique et invalidante. Aucune étude économique complète sur leur coût n'a jamais été effectuée. Mais on a réalisé que la participation des maladies rares aux dépenses de santé était énorme : en pédiatrie, par exemple, elles sont responsables de près de 25 % des hospitalisations. Jusqu'à présent, personne n'avait prêté attention à cette dimension "colossale" de leur coût.

Ces maladies rares génétiques sont sorties de l'anonymat récemment. Elles ont bénéficié du programme Génome

dans les années 90. Le séquençage du génome sera probablement terminé dans deux ans. Que va-t-il se passer alors ? Bien que l'amélioration des techniques permette maintenant de trouver rapidement un gène, ces techniques demeurent chères. Il faut craindre un ralentissement des investissements financiers destinés à la recherche des gènes dans les maladies génétiques les plus rares.

La recherche post-gène, c'est-à-dire la recherche visant à comprendre le mécanisme du gène, coûte elle aussi très cher. Il faut aussi craindre dans le futur une compétition entre les recherches menées sur telle ou telle maladie. Comment pourra-t-on décider des priorités ?

Le bouleversement de la prise en charge des maladies rares génétiques

Il y a 30 ans, le généticien faisait en consultation le diagnostic d'une maladie, donnait une information sur son mode de transmission (ce qui était appréciable pour la famille), mais ne supposait pas qu'une prise en charge était possible (on ne proposait même pas de revoir le patient !). L'idée était que, si une maladie est génétique, il n'est pas possible de changer son expression. Ce concept est faux !

Il a fallu attendre 15 ans au moins pour comprendre qu'une prise en charge médico-sociale et médicamenteuse était possible et découvrir que l'on pouvait faire beaucoup pour les patients. Prenons l'exemple de maladies touchant le développement psychomoteur comme la trisomie 21. On peut maintenant offrir à ces enfants un cadre de développement adapté. Un enfant trisomique qui naît maintenant va aller à l'école primaire, éventuellement lire et écrire, avoir une vie autonome, avoir un compagnon ou une compagne.

Même situation pour la prise en charge médicamenteuse d'une maladie génétique. Pendant longtemps, on pensait qu'il n'y avait rien faire... Maintenant, en dehors des voies sophistiquées, style thérapie génique, tout un pan de la pharmacologie classique peut être appliqué aux maladies génétiques ; la thérapie cellulaire est, elle aussi, une voie prometteuse.

■ Les médicaments orphelins

Ce sont tous les médicaments conçus pour traiter une maladie rare, celle qui ne touche que peu de patients. Il a fallu par conséquent concevoir des mécanismes pour décider l'Industrie à se mettre sur des petits marchés. Ce fut le règlement Médicament orphelin adopté aux Etats-Unis en 1983 (Orphan Drug Act), au Japon en 1993, en Australie en 1997, et en Europe plus tard en Décembre 1999.

En Europe, le statut de médicament orphelin (Annexe 2) n'est donné que :

- si la maladie est vraiment sévère,
- si elle touche moins d'une personne sur 2000,
- s'il n'y a pas d'alternative thérapeutique,
- si la molécule fait la preuve de son efficacité.

Une des incitations les plus fortes pour l'Industrie est l'exclusivité commerciale de 10 ans (ce qui garantit l'absence de concurrence).

Les résultats

Aux Etats-Unis, le règlement a produit 227 molécules mises sur le marché, 81 au Japon, 31 en Australie. En Europe, déjà 5 produits, dont 2 pour la maladie de Fabry. Beaucoup de demandes cependant n'aboutissent pas, soit parce que le produit ne fait pas la preuve de son efficacité, soit à cause de problèmes de toxicité.

Depuis 2 ans, 178 dossiers ont été déposés à l'Agence européenne du médicament (European Agency for the Evaluation of Medicinal products ou EMEA); 10 nouveaux dossiers environ arrivent par mois.

Ce paysage industriel n'est pas celui des médicaments courants. Les firmes qui s'intéressent à ce marché de niches sont, d'une part les grands laboratoires pharmaceutiques, et d'autre part et surtout les compagnies de biotechnologie, parfois minuscules, qui se sont créées pour développer un seul produit, qui ont des problèmes spécifiques et qu'il faut aider.

La forte participation des Associations de Patients explique cette effervescence. Eurordis (Annexe 3) en particulier a joué un très grand rôle dans l'activation du Comité de l'Agence Européenne du Médicament, en poussant à développer rapidement les procédures et les méthodes de travail.

Que va-t-il se passer dans les prochaines années ?

Tout peut être remis en question. Il faut demeurer vigilant et se battre sur le thème de l'éthique. Les médicaments doivent assurer à tous les gens un traitement équitable dans la qualité de la prise en charge. Que le patient ait une maladie grave non rare ou rare, il a le droit à un traitement. En l'absence d'un effort spécifique pour les maladies rares, les personnes atteintes n'auront pas de traitement. Et ce n'est pas équitable !

Mais un règlement européen ne suffit pas. Il faut ensuite que les molécules arrivent sur le marché. Il leur faut un accès facile et un remboursement correct sur les marchés nationaux. Dans le futur, lorsque beaucoup de produits arriveront sur le marché, il y aura un affrontement avec la CNAM (Caisse nationale d'Assurance maladie). C'est alors que les associations devront être en

première ligne pour défendre à l'accès à des médicaments innovants pour toutes les maladies rares.

■ La recherche sur les maladies rares

Orphanet a recensé en France :

- 1.277 programmes de recherche actifs au moins dans un laboratoire.
- 600 laboratoires de recherche (hospitaliers, universitaires, INSERM, CNRS) ayant au moins un programme sur une maladie rare.
- 885 maladies rares sur lesquelles il y a au moins un programme de recherche.
- 150 essais cliniques pour des maladies rares dont le promoteur (le responsable) est un organisme public ; sans compter les essais (à peu près un tiers en plus) dont le promoteur est un laboratoire pharmaceutique.

Que va-t-il se passer dans les prochaines années ?

On peut ici aussi craindre une limitation des financements.

Mais ce sont les données sur l'histoire naturelle de la maladie (la morbidité, la mortalité) qui vont le plus manquer, données pourtant indispensables à la construction d'essais cliniques. Pourquoi ce manque ? Parce que la recherche clinique n'est pas "glamour", parce qu'elle n'est pas innovante. Il est cependant essentiel d'avoir des sources de données, de constituer des registres de cas, de suivre des cohortes de patients... Une telle action ne peut se faire qu'en partenariat entre les scientifiques et les associations de patients.

Il est également indispensable de créer des Réseaux de Recherche. Aucune chercheur, aucun médecin, aussi bon soit-il, ne peut mener tout seul un programme de recherches de valeur. La Commission européenne soutient officiellement des réseaux de recherche. La France aussi soutient officiellement une trentaine de réseaux de recherche (AFM et INSERM).

■ Orphanet

J'avais réalisé que la très bonne qualité du système de santé français permettait de mieux connaître les maladies dans notre pays que dans d'autres pays. La France pouvait devenir leader dans la recherche de gènes de maladies, et dans le développement de la post-génomique. J'avais alors proposé à la Direction de l'INSERM de recenser les laboratoires afin de faire des "mariages" cliniciens-chercheurs.

Orphanet a été créé à la demande de l'INSERM et de la DGS (Direction générale de la Santé), et a été financé par la CNAM, l'AFM, la Mutualité Française, et depuis un an et demi, par la Commission Européenne. Sa mission est de

promouvoir une information de qualité pour améliorer le diagnostic, le traitement, et la prise en charge des maladies rares.

Pour ce but, nous avons 2 concepts :

- développer une encyclopédie comportant des textes sur les maladies rares, écrits par des experts,
- et, ce qui est plus original, développer un annuaire des services signalant les laboratoires de diagnostics spécialisés et les consultations spécialisées délivrant "une prestation d'une qualité incontestablement supérieure à une consultation standard hospitalière de la spécialité concernée."

Actuellement Orphanet maintient des informations sur chaque maladie et sur les consultations spécialisées, les associations de malades, les projets de recherche, les essais cliniques, les laboratoires de diagnostic, les médicaments orphelins et les autres sites Internet pertinents. Tout est remis à jour une fois par an.

La surveillance d'Orphanet est réalisée par un comité d'orientation groupant des représentants de l'INSERM, DGS, CNAM, Ministère de la santé, Ministère de la recherche, AFSSAPS (Agence française des médicaments), et Alliance maladies rares. Les résumés et articles de synthèse ont été écrits (gratuitement !) par plus de 400 experts.

Le serveur Orphanet est sans zone protégée : les informations sont toutes accessibles aux patients et aux médecins. Nous avons choisi de donner des informations en utilisant le langage du médecin généraliste de base, auprès de qui le patient pourra demander des explications s'il le désire. Orphanet ne se substitue pas au système de santé. Orphanet est là pour améliorer la relation entre le système de santé et les usagers.

Le site Internet offre maintenant des services aux malades et aux professionnels. Nous avons plus de 3.000 utilisateurs chaque jour, provenant de plus de 100 pays (50 % de professionnels et 50 % de non professionnels). Il est en 6 langues (en français, anglais et italien actuellement, en espagnol, portugais et allemand prochainement).

Nous recevons sur le site des demandes de renseignements, provenant souvent de personnes angoissées qui ne comprendraient pas qu'on ne les écoute pas, qu'on ne leur réponde pas. Nous avons dû réfléchir sur la limite entre l'information personnalisée et la vraie consultation médicale. Il est exclu de faire de la médecine sur Internet, mais nous ne pouvons refuser de renseigner une famille, une personne. Nous donnons des renseignements, mais leur conseillons d'aller voir le bon spécialiste. Orphanet est vécu comme le site communautaire pour les maladies rares.

Beaucoup de personnes, par leurs messages, expriment le souhait de participer à la recherche. Grâce à un financement du Ministère de la Recherche, nous constituons actuellement une base de données confidentielles. Ces personnes seront contactées lorsque nous apprendrons qu'une équipe de recherche demande des volontaires ou qu'un essai clinique sur leur maladie se met en route.

Nous avons étendu notre collecte d'informations sur les laboratoires et services spécialisés à 6 autres pays européens et sommes financés par la Commission européenne

Orphanet édite chaque année un annuaire (gratuit) des maladies rares. Le financement des 10.000 exemplaires de cet annuaire est assuré par la CNAM. C'est un excellent véhicule de connaissances. Il est envoyé à tous les services hospitaliers.

Nous avons établi un partenariat avec Air France qui donne gratuitement des billets d'avion à des experts pour aller voir des malades et à des malades pour aller voir des experts français ou étrangers. La demande peut nous être faite.

Nous avons également un partenariat avec la Fondation Groupama, qui permet aux associations de créer leurs propres sites Internet. Groupama organise aussi la réunion annuelle des associations pour parler de ce que les nouvelles technologies de la communication peuvent leur apporter.

Nous avons décidé de nous installer dans les mêmes locaux à l'hôpital Broussais à Paris avec les associations de malades, Alliance Maladies Rares (Collectif français d'associations de malades) (Annexe 4), Eurordis (Collectif européen d'associations de malades) et avec Maladies rares Info Service (0810 63 19 20), anciennement Allogènes (Centre national d'information sur les maladies génétiques) constituant ainsi une Plateforme Maladies rares (Annexe 5).

Orphanet répond à un besoin d'informations, au cœur des problèmes rencontrés par les familles, les patients, les médecins. Il faut bien comprendre que la France est le pays qui fait le plus pour les maladies rares par ses différentes réalisations :

- la Mission des Médicaments Orphelins au Ministère de la Santé en 1994 ;
- un financement spécifique pour la recherche soutenu par l'INSERM, l'AFM, le programme de recherche clinique dans les hôpitaux ;
- l'institut des Maladies Rares (Annexe 6), nouvellement créé, également dans les locaux de l'hôpital Broussais. Son but est de coordonner l'effort de recherche dans les maladies rares.

Aucun autre pays n'a cette conjonction de volonté qui va du service d'information à la recherche fondamentale.

Quelles sont les demandes actuelles ?

Nous sommes poussés à développer d'autres produits à la demande des industriels et scientifiques qui veulent développer des médicaments orphelins

Les industriels nous demandent des outils épidémiologiques. Avant de se lancer dans le développement d'un médicament, il veut savoir combien de patients réellement vont avoir besoin de ce médicament en Europe. Ils veulent aussi être aidés pour recruter des patients voulant participer à des essais cliniques.

Les scientifiques nous demandent de les aider à gérer ou analyser des registres de malades, ce qui est difficile et demande un apport financier, moins important si nous pouvons traiter ensemble plusieurs de ces registres.

Les malades demandent une mise en contact avec d'autres personnes atteintes. Nous développons actuellement un outil informatisé de mise en contact.

Enfin, il y a une forte demande de télé-expertise pour laquelle nous recherchons un financement.

ANNEXES

ANNEXE 1

NORD National Organization for Rare Disorders : <http://www.rarediseases.org/>

Mission Statement

The National Organization for Rare Disorders (NORD) is a unique federation of voluntary health organizations dedicated to helping people with rare "orphan" diseases and assisting the organizations that serve them. NORD is committed to the identification, treatment, and cure of rare disorders through programs of education, advocacy, research, and service.

What is A Rare Disorder?

A rare or "orphan" disease affects fewer than 200,000 people in the United States. There are more than 6,000 rare disorders that, taken together, affect approximately 25 million Americans. One in every 10 individuals in this country has received a diagnosis of a rare disease.

For almost twenty years, NORD has served as the primary non-governmental clearinghouse for information on rare disorders. NORD also provides referrals support groups and other sources of assistance.

Our Sources of Content

NORD's Rare Disease Database reports are written by our medical writers and reviewed by physicians for accuracy. Occasionally, reports are written by physicians serving as medical advisors on particular rare diseases. In those instances, the reports are reviewed by other physicians with expertise on the topic.

Other content on NORD's Web site is written by NORD staff members.

Our Sources of Funding

NORD is not a government agency. It is a non-profit, voluntary health agency that exists to serve rare-disease patients and their families. Our primary sources of funding are contributions, membership fees, and revenues from the sale of our products, such as our books and Rare Disease Database reports. Most of the money donated to NORD goes directly to programs and services. Copies of our annual report are available.

ANNEXE 2

Règlement (CE) N° 141/2000 DU PARLEMENT EUROPEEN ET DU CONSEIL Du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins.

Journal officiel des Communautés européennes 22.1.2000 . L18/1
<http://europa.eu.int/eur-lex/fr/lif/reg/fr-register-1530.html>

LE PARLEMENT EUROPÉEN ET LE CONSEIL DE L'UNION EUROPÉENNE

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 encline 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'élaborer 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 mettant 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 ;
- 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 pourrait être récupérée ; 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(4) ne sont pas suffisamment incitatives ; 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 oeuvre 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)(5), 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.

ANNEXE 3

EURORDIS An alliance of patients associations dedicated to improving the quality of life of all people associated with rare diseases in Europe.

<http://www.eurordis.org/>

EURORDIS was founded in 1997 upon the initiative of 4 French associations :

- AFM (Association Française contre les Myopathies),
- AFLM (Association Française de Lutte contre la Mucoviscidose),
- LNCC (Ligue Nationale Contre le Cancer)
- and AIDES Federation,

On the model of the American association NORD (National Organization for Rare Disorders) to encourage the establishment of an European Regulation on Orphan Medicinal Products and ensure the implementation of this regulation and the development of new orphan drugs in Europe.

EURORDIS is today a coalition of more than 199 associations and 7 established and 3 potential National Alliances of patients organisations associated with rare diseases from 14 countries in Europe.

EURORDIS is the only organisation that represents the diversity of rare diseases in Europe and the needs of people affected with these disorders.

ANNEXE 4

Alliance Maladies Rares - Plateforme Maladies Rares - 102, rue Didot - 75014 Paris
alliance@maladiesrares.org - <http://www.alliance-maladies-rares.org/>

L'Alliance Maladies Rares est une association loi 1901. Comme l'indique le préambule de ses statuts, c'est "un collectif, un mouvement et un réseau. Elle n'est pas une fédération. Elle est une union respectueuse des identités et de l'autonomie de ses membres auxquels elle ne se substitue pas. Elle recherche le consensus entre ses membres et un fonctionnement collégial de ses instances." Le 24 février 2000, 40 associations de malades et parents de malades se sont rassemblées à Paris pour créer, en présence de Dominique Gillot, Secrétaire d'Etat à la Santé chargée des handicapés, l'Alliance Maladies Rares, un collectif national d'associations agissant dans l'intérêt des malades. L'Alliance fait entendre sa voix par l'intermédiaire d'un Conseil national de 16 membres qui a élu un Bureau composé de 7 membres dont 3 porte-parole et un trésorier.

Longtemps ignorées des médecins, des chercheurs et des politiques, les maladies dites "rares", qui sont en fait nombreuses (environ 5.000), affectent chacune moins

d'une personne sur 2.000, mais représentent au total 6 à 8% de la population, soit plus de 4 millions de personnes en France.

Au-delà de la diversité de ces maladies qui peuvent empêcher de bouger (myopathies...), de voir (rétinites...), de comprendre (X fragile...), de respirer (mucoviscidose...), des situations et difficultés communes existent qui permettent d'envisager une véritable politique publique dans des domaines comme la recherche biomédicale et le développement de médicaments, l'information et la formation, le diagnostic et la prise en charge sociale et médicale, la citoyenneté des personnes...

L'Alliance entend être l'aiguillon et l'interlocuteur des pouvoirs publics pour une véritable prise en compte nationale, attendue par l'ensemble des associations représentatives des malades.

L'Alliance compte à ce jour 101 associations membres, dont 4 membres candidats.

MARCHE DES MALADIES RARES : Samedi 7 décembre 2002.

L'AIRG vous invite à participer nombreux à cette manifestation de solidarité.

Informations complémentaires :

Permanence : 01 53 10 89 98 - E-mail : manciet.isabelle@wanadoo.fr.

Site internet : <http://www.airg-france.org>

ANNEXE 5

Plateforme Maladies Rares - <http://www.plateforme.maladiesrares.org>

La Plateforme Maladies Rares, association loi 1901, créée le 23 Octobre 2001, regroupe sur un même lieu, à l'hôpital Broussais à Paris, quatre acteurs qui oeuvrent en France et en Europe en faveur des personnes atteintes de maladies rares et de leurs familles :

- **Alliance Maladies Rares**, Collectif français d'associations de malades
- **Allo-Gènes**, Centre national d'information sur les maladies génétiques
- **Eurordis**, Collectif européen d'associations de malades
- **Orphanet**, Service de l'Inserm responsable d'un serveur d'information sur les maladies rares et les médicaments orphelins

Elle a pour objectifs : de faire reconnaître les maladies rares comme un véritable enjeu de santé publique ; d'améliorer l'accès au diagnostic, l'information, la prise en charge et le traitement des patients atteints de maladies rares ; de favoriser le développement de la recherche et la diffusion des connaissances.

Pour atteindre ces buts, la Plateforme Maladies Rares s'est fixée des missions prioritaires d'information, d'écoute, d'accompagnement, d'échange et d'élaboration d'idées. Les actions conduites le seront soit directe-

ment par la Plateforme, soit par l'un de ses membres. Elles viennent renforcer celles déjà poursuivies par chacun des acteurs.

Les services de la Plateforme Maladies Rares

- Une écoute, une orientation : **un n° Azur Maladies Rares Info Services 0810 63 19 20** (prix d'un appel local) (Plateforme Maladies Rares)
- Un lieu d'accueil et de ressources : mise à disposition de salles de réunion, de bureaux, de moyens logistiques (Alliance Maladies Rares)
- Un serveur d'information sur Internet (Orphanet)
- Un service de réponses écrites personnalisées, adaptées à la demande (Allo-Gènes)
- Une mise en réseau des différents acteurs au niveau européen (Eurordis)
- Des forums thématiques d'information et de formation pour les associations (Alliance maladies Rares)
- La production de documents d'information (Allo-Gènes)
- Un hébergement gratuit des sites web d'associations (Orphanet)
- L'organisation de conférences nationales et européennes (Eurordis et Alliance Maladies Rares)

ANNEXE 6

L'Institut des Maladies Rares

L'Institut des Maladies Rares est devenu réalité. Le 2 avril, la convention constitutive de ce Groupement d'Intérêt Scientifique a été signée par les différents partenaires : les ministères de la recherche, de la santé et de l'industrie, le CNRS, l'Inserm, la CNAMTS, l'AFM et l'Alliance Maladies Rares. Il est domicilié sur le site de la Plateforme Maladies Rares, dont la visibilité s'accroît, ce qui constitue une reconnaissance indéniable du rôle joué par l'Alliance et les trois autres structures que sont Allo-Gènes, Eurordis et Orphanet.

L'Institut des Maladies Rares a pour objet de :

1. définir des axes prioritaires de recherche concernant les maladies rares dans tous les champs disciplinaires ;
2. favoriser le développement d'une politique européenne et internationale de recherche sur les maladies rares ;
3. susciter de nouveaux programmes de recherche et inciter de nouvelles équipes à s'impliquer dans la recherche sur les maladies rares incluant l'identi-

cation des gènes, les études physiopathologiques et le développement des recherches diagnostiques et thérapeutiques, y compris les essais cliniques, ainsi que celles relevant du champ des sciences humaines et sociales ;

4. permettre une meilleure coordination des études conduites en ces domaines par les équipes de recherche des établissements partenaires et un meilleur échange du savoir-faire ;
5. favoriser l'émergence d'un réseau de collections de matériel biologique pour les maladies rares en s'attachant à la meilleure organisation possible des collectes appropriées ;
6. contribuer à collecter les informations disponibles sur l'annotation du génome humain et favoriser la constitution et l'utilisation d'une base de données rassemblant l'ensemble des informations obtenues ;
7. favoriser l'accès de la communauté scientifique intéressée aux répertoires ainsi constitués ;
8. contribuer par son action à optimiser l'utilisation des plates-formes technologiques.