

Université Bordeaux 2

U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2015

Thèse N°77

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 24 juin 2015, à Bordeaux

Par **Stéphanie ELISSETCHE**

Née le 14 juin 1989 à Bayonne

Maladies rares :

Quels enjeux pour la société ?

Quelle est la place de l'officine dans la prise en charge?

Directeur de thèse

Mme COLOMER Sylvie, Maître de Conférences-Praticien Hospitalier

Membre du Jury

M GUYOT Michel, Président, Maître de Conférences	Président
Mme COLOMER Sylvie, Maître de Conférences-Praticien Hospitalier	Juge
M LASSERRE Jean-Paul, Maître de Conférences	Juge
Melle SIMON Maud, Docteur en Pharmacie	Juge

Remerciements :

A Mme Sylvie COLOMER,

Pour m'avoir guidé tout au long de ce projet, pour l'investissement dont vous avez fait preuve depuis le début, pour votre patience et votre engouement.

Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée. Que ce travail soit en retour le témoignage du respect que je vous dois.

A Monsieur Michel GUYOT,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse. Veuillez recevoir toute ma reconnaissance.

A Monsieur Jean-Paul LASSERRE,

Pour avoir accepté de faire partie du jury. Je vous adresse mon respect et ma reconnaissance.

A Mme TISSOT et l'association l'AMMI,

Merci pour vos informations précieuses et pour la confiance que vous m'avez accordées.

A mes parents, André et Maria, à mon frère Romain, à ma famille,

Si j'en suis là aujourd'hui c'est grâce à vous... Vous avez toujours cru en moi et faites partie de ma réussite aujourd'hui. Je vous serai éternellement reconnaissante de tout ce que vous avez fait pour moi.

A Laure,

Merci pour ton soutien incontestable. Tu as toujours su trouver les mots justes pour me remonter le moral. Dans quelques mois, ton tour viendra ! Merci d'avoir été à mes côtés durant ces années.

A mes amis,

Merci pour votre présence et votre soutien dans les moments de doutes et merci aussi pour ces beaux souvenirs, pour ces fous-rires, pour ces soirées et tous ces délicieux moments que l'on a partagés.

A mes collègues d'hier et d'aujourd'hui,

Merci pour votre patience et vos connaissances.

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de cette thèse.

Sommaire :

TABLES DES ILLUSTRATIONS :	5
INTRODUCTION	6
PARTIE 1 MALADIES RARES ET ASSOCIATIONS DE PATIENTS	7
I. MALADIES RARES	7
A. DEFINITION.....	7
B. QUELQUES NOTIONS D'ÉPIDÉMIOLOGIE	8
II. ASSOCIATIONS DE PATIENTS	9
A. EMERGENCE, RÔLE ET ORGANISATION DES ASSOCIATIONS DE PATIENTS :	9
B. ÉVOLUTION EN COALITION	13
C. PLATEFORME MALADIES RARES	16
1. Associations de malades :	17
a) Alliance Maladies Rares	17
b) Eurordis (European Organisation for Rare Diseases).....	18
2. Promoteurs de la recherche	19
a) AFM-Téléthon.....	19
b) Fondation maladies rares	19
3. Services d'informations	20
a) Maladies rares infos services.....	20
b) Orphanet.....	21
III. PLANS NATIONAUX MALADIES RARES	22
A. PNMR 1.....	22
1. Axes stratégiques	22
a) Axe 1 : mieux connaître l'épidémiologie des maladies rares, travail effectué par l'InVS.....	23
b) Axe 2 : reconnaître la spécificité des maladies rares.....	23
c) Axe 3 : Développer l'information pour les malades, les professionnels de santé.....	24
d) Axe 4 : Former les professionnels à mieux identifier les maladies rares	25
e) Axe 5 : Organiser le dépistage et l'accès aux tests diagnostiques.....	25
f) Axe 6 : Améliorer l'accès aux soins et la qualité de la prise en charge des malades.....	26
g) Axe 7 : Poursuivre l'effort en faveur des médicaments orphelins.....	26
h) Axe 8 : Répondre aux besoins d'accompagnement spécifique des personnes atteintes	27
i) Axe 9 : Promouvoir la recherche et l'innovation sur les maladies rares	28
j) Axe 10 : Développer des partenariats nationaux et européens dans le domaine des maladies rares.....	28
2. Centres de Référence	29
3. Centres de Compétences	30
B. PNMR 2 :	31
a) Axe A : Améliorer la qualité de la prise en charge du patient	31
b) Axe B : Développer la recherche sur les Maladies Rares.....	31
c) Axe C : Amplifier les coopérations européennes et internationales.....	31

PARTIE 2 ETUDE PERSONNELLE. PRISE EN CHARGE D'UNE PATHOLOGIE RARE, LA NOHL : QUELLE PLACE POUR L'OFFICINE ?	32
I. MALADIES MITOCHONDRIALES : GENERALITES	32
A. MITOCHONDRIE.....	32
1. Organisation structurale	33
2. Rôle/Fonctionnement	34
a) Métabolismes énergétiques intermédiaires	34
b) Phosphorylation oxydative :	35
c) Production de radicaux libres oxygénés, RLO.....	37
B. GENETIQUE MITOCHONDRIALE.....	38
1. ADN mitochondrial :	38
2. ADN nucléaire	39
3. Anomalies moléculaires des maladies mitochondriales	40
a) Anomalies de l'ADN mitochondrial	40
b) Mutations des gènes nucléaires	41
C. APPROCHES DIAGNOSTIQUES	42
D. CONSEIL GENETIQUE	44
E. TRAITEMENTS	45
II. ETUDE DE LA NOHL (NEUROPATHIE OPTIQUE HEREDITAIRE DE LEBER)	47
A. PHYSIOPATHOLOGIE	48
1. Rappel anatomique de l'œil	49
2. Pathogénèse de la NOHL	51
B. DIAGNOSTIC.....	54
C. STRATEGIES THERAPEUTIQUES ET NOHL	55
1. Médicaments orphelins	56
a) Définition	56
b) Règlementation en France et en Europe	56
2. Stratégies thérapeutiques de la NOHL	57
a) Neuroprotecteurs et composés anti-apoptose	57
b) Antioxydants et transporteurs d'électrons	58
c) Thérapie génique	60
3. Schéma thérapeutique au CHU de Bordeaux : évaluation de la faisabilité d'un transfert vers nos officines	62
a) Spécialités commercialisées à base d'idébénone	62
b) Schéma thérapeutique au CHU de Bordeaux.....	63
c) Evaluation d'un transfert vers l'officine de ces préparations hospitalières.....	64
CONCLUSION	67
BIBLIOGRAPHIE	68
ANNEXES	72
SERMENT DE GALIEN	741

Tables des illustrations et des tableaux:

<i>Figure 1: Maladies rares: Distribution de la prévalence, Cahiers d'Orphanet Mai 2014</i>	8
<i>Figure 2 : Plateforme Maladies Rares</i>	16
<i>Figure 3: Schéma de l'organisation structurale de la mitochondrie (26)</i>	33
<i>Figure 4: Schéma du cycle de Krebs ou cycle de l'acide citrique (27)(28)</i>	35
<i>Figure 5: Schéma de la phosphorylation oxydative (OXPHOS)</i>	37
<i>Figure 6: Schéma de l'ADN mitochondrial (29)</i>	39
<i>Figure 7: Interactions entre l'ADN mitochondrial et l'ADN nucléaire (30)</i>	39
<i>Figure 8: Carte de morbidité du génome mitochondrial humain (33)</i>	40
<i>Figure 9: Répartition des anomalies mitochondriales et nucléaires sur OXPHOS (32)</i>	41
<i>Figure 10: Approches diagnostiques des maladies mitochondriales à expression neurologique (30)</i>	43
<i>Figure 11: Points d'impact des médicaments à l'origine d'un dysfonctionnement de l'OXPHOS (31)</i>	46
<i>Figure 12: Schéma de l'œil humain (36)</i>	49
<i>Figure 13: Organisation de la rétine (37)</i>	50
<i>Figure 14: Localisation sur OXPHOS des 3 principales mutations responsable de la NOHL (44)</i>	52
<i>Figure 15: Mécanismes présumés responsables de la pathogénèse NOHL (44)</i>	53
<i>Figure 16: Structure chimique du coenzyme Q10 et de son analogue à courte chaîne, l'idebenone.</i>	59
<i>Tableau 1: Données bibliographiques de la prévalence des maladies rares</i>	8
<i>Tableau 2 : Les associations cibles de l'Inserm (10)</i>	14
<i>Tableau 3: Formes d'implications des associations (10)</i>	15
<i>Tableau 4: Anomalies de l'ADNmt et syndromes associés (34)</i>	40
<i>Tableau 5: Récupération visuelle en fonction des différentes mutations</i>	52
<i>Tableau 6: Résultats cliniques des différentes approches thérapeutiques envisagées dans le traitement de la NOHL (52)</i>	61

Introduction

« Aucune maladie n'est trop rare pour ne pas mériter attention ! »

Touchant pourtant près de 3 millions de français, les maladies rares ont, pendant longtemps, été laissées pour compte...

Actuellement, les associations de patients jouent un rôle de plus en plus important dans le soutien à la recherche, en intervenant dans l'orientation des recherches et en contribuant à la production de connaissances sur leurs maladies.

Pour comprendre cette implication des associations de malades dans des activités habituellement réservées aux spécialistes, nous avons cherché, dans la première partie de ce travail à replacer dans l'histoire le chemin que ces malades, atteints de pathologies rares, ont dû parcourir pour ne pas être laissé pour compte de la médecine, pour faire l'objet d'une attention spécifique de la part des décideurs et du milieu médical et pour défendre leurs intérêts sur le terrain politique et obtenir un droit de regard et d'intervention sur les activités de recherches les concernant.

Dans une seconde partie, nous nous sommes intéressés aux maladies rares mitochondriales et en particulier à la Neuropathie Optique Héréditaire de Leber, explorée au CHU de Bordeaux, dans le but d'évaluer la prise en charge de ces pathologies, de définir les perspectives thérapeutiques d'avenir et de tenter d'évaluer la place de l'officine dans cette prise en charge.

Partie 1 Maladies rares et associations de patients

I. Maladies rares

A. Définition

Une maladie rare est définie comme étant une pathologie touchant moins de 1/2000 personnes. Il existe à l'heure actuelle entre 5000 et 8000 maladies rares, dont 80% sont d'origine génétique (1). Cinq nouvelles pathologies rares sont décrites chaque semaine dans le monde. Les maladies rares débutent le plus souvent à un âge précoce et sont souvent graves, chroniques et évolutives avec un pronostic vital souvent engagé. Il existe une grande variété de maladies rares et même si peu de personnes sont touchées par une même pathologie, le nombre total de patients concernés est considérable, dépassant le nombre de personnes atteintes d'un cancer.

On dit d'une maladie qu'elle est orpheline lorsqu'on ne dispose d'aucun traitement efficace. Souvent, une maladie rare est une maladie orpheline due à la difficulté économique à développer un traitement pour un faible nombre de personnes.

Ces maladies rares peuvent être classées en différentes catégories: (2)

- les maladies monogéniques résultant de la mutation d'un seul gène et dont la transmission suit les lois de Mendel (mucoviscidose, hémophilie),
- les maladies mitochondriales et dont la cause réside dans l'altération du génome de la mitochondrie, qui sont transmises par la mère (certaines encéphalo-myopathies, l'atrophie optique de Leber),
- les maladies polygéniques (ou multigéniques) chez lesquelles plusieurs gènes sont impliqués. Elles représentent les maladies les plus fréquentes,
- les maladies plurifactorielles dans lesquelles, à côté de l'altération de plusieurs gènes de prédisposition, interviennent des facteurs environnementaux,
- les maladies résultant d'aberrations chromosomiques. Le plus souvent, elles sont génétiques et provoquées par l'existence d'un chromosome (ou d'une partie d'un chromosome) excédentaire (exemple trisomie 21), ou par l'absence d'un chromosome dans une paire (monosomie).

Une nomenclature mise en place sur le site Orphanet permet de référencer chaque maladie par un numéro (3). Dans notre étude personnelle, la Neuropathie Optique Héritaire de Leber porte le numéro 104.

B. Quelques notions d'épidémiologie

En France, plus de 3 millions de personnes sont atteintes d'une maladie rare, soit 4 à 6% de la population, avec moins de 30 000 personnes atteintes d'une même maladie. (4) Dans le monde, cela concerne 6 à 8% de la population.

Il est difficile de donner une définition commune internationale car une maladie peut être rare dans un pays et ne pas l'être dans un autre. Aux USA par exemple, une maladie rare inclut toutes les pathologies affectant moins de 200 000 personnes.

Orphanet a tenté de dresser un classement des prévalences des maladies rares à partir des données de la littérature, il s'agit là d'une estimation (Figure 1), le recueil des données étant souvent difficile en raison d'une hétérogénéité des études et de la confusion entre incidence (*nombre de nouveaux cas pendant une période donnée sur le nombre de personnes à risque*) et prévalence (*nombre de personnes atteintes de la maladie à un moment donné sur le nombre de personnes à risque*) (5).

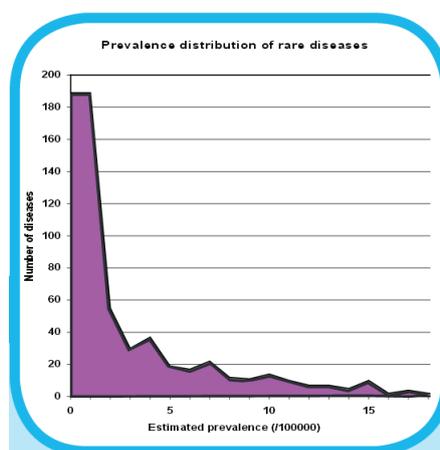


Figure 1: Maladies rares: Distribution de la prévalence, Cahiers d'Orphanet Mai 2014

Concernant la pathologie que nous étudierons dans la deuxième partie de ce travail, la Neuropathie Optique Héritaire de Leber, la prévalence estimée est de 1.5/100 000.

Numéro ORPHA	Maladie ou groupe de maladies	Prévalence estimée (/100 000)
750	Pseudoachondroplasie	1,6
137	Anomalie congénitale de la glycosylation	1,5**
98755	Ataxie spinocérébelleuse 1	1,5
98756	Ataxie spinocérébelleuse type 2	1,5
98757	Ataxie spinocérébelleuse type 3	1,5
180	Choroïdérémie	1,5
2019	Complexe fémoro-péronéo-cubital	1,5
182090	Hypertension artérielle pulmonaire	1,5
422	Hypertension artérielle pulmonaire idiopathique et/ou familiale	1,5
549	Légionellose	1,5
168811	Mésothéliome péritonéal malin	1,5
71211	Neuromyéélite optique	1,5
641	Neuropathie motrice multifocale avec bloc de conduction	1,5
104	Neuropathie optique héréditaire de Leber	1,5

Tableau 1: Données bibliographiques de la prévalence des maladies rares, Cahiers d'Orphanet Mai 2014

A l'heure actuelle, et malgré la prise de conscience européenne et les plans nationaux mis en œuvre dont nous parlerons plus loin, les populations de patients atteints de ces pathologies se heurtent à plusieurs problèmes:

- L'accès à l'information,
- Le suivi médical réservé à des structures spécialisées,
- L'absence de programme de recherche,
- L'isolement social des patients, et l'absence d'accompagnement dans la vie quotidienne

De plus, il est important de rappeler que la majorité des maladies rares sont des maladies orphelines pour lesquelles aucune solution thérapeutique n'existe et où le seul traitement palliatif est un traitement symptomatique pour lutter contre les douleurs et manifestations invalidantes de la maladie. Cette absence de traitement causal va donc dans 80% des pathologies rares impacter la vie quotidienne des patients avec perte d'autonomie, souffrance sociale et réduction de l'espérance de vie.

Dans ce contexte, il était donc capital de promouvoir des réseaux d'entraide : c'est la naissance des mouvements associatifs...

II. Associations de patients

A. Emergence, rôle et organisation des associations de patients :

Bien que les associations de malades aient actuellement acquis une place essentielle et reconnue et qu'elles soient considérées comme des acteurs incontournables, aux côtés des pouvoirs publics, notamment en promouvant la recherche (cancer, sida ou maladies rares), elles sont nées d'un « vide » laissé par notre système de santé (6).

Dès leur origine, elles ont été les défenseurs des malades et ont cherché à être des interlocuteurs privilégiés des médecins, des pouvoirs publics et de l'industrie du médicament. Quelle que soit la pathologie, elles ont toujours eu le même objectif : la diffusion de l'information qu'elle soit destinée au grand public ou aux professionnels de santé.

C'est grâce à la persévérance des familles qu'elles ont pu voir le jour, même si à leur origine elles étaient considérées comme trop agressives, trop militantes car elles soulignaient, trop souvent, les lacunes et les dysfonctionnements du système de santé.

L'organisation de ces associations répond à trois configurations (7) :

- **P'association-auxiliaire** : dans le cadre de ce type d'association, où le médecin décide de la prise en charge de son patient, s'instaure entre les 2 parties un échange d'informations permettant au patient de comprendre son traitement. Il s'agit d'une véritable coopération entre le patient et son médecin. Ce modèle est bien adapté aux maladies chroniques. Dans le cadre de ces pathologies chroniques, d'autres acteurs se transforment eux aussi en auxiliaires médicaux (famille, proches, associations de bénévoles) en apportant un soutien aux malades : soutien émotionnel et social. En matière d'engagement dans les activités de recherches, ce type d'association agit : soit en délégation pure et simple où les malades s'en remettent aux scientifiques et aux spécialistes pour le choix des orientations de recherche à privilégier et à soutenir, et pour diffusion des savoirs et des pratiques (dans ce cas, l'association joue le rôle de tiers-payant) ; soit l'association de malades se donne les moyens d'acquérir les connaissances nécessaires pour pouvoir discuter avec eux (expertise académique) et dans ce cas, les militants deviennent « des profanes experts » prenant position aux côtés des spécialistes, dans les controverses qui peuvent exister autour des protocoles d'essais thérapeutiques par exemple.
- **P'association-partenaire** : dans ce schéma, il s'agit d'une entraide mutuelle. L'association recueille les expériences de la vie quotidienne des malades : l'AFM (Association Française des Myopathes) appartient à cette catégorie..
- **P'association-opposante** : dans cette configuration, l'association adopte une position strictement revendicatrice, militante qui se rapproche des mouvements sociaux, pour obliger les pouvoirs publics à se préoccuper de leur sort (modèle souvent rencontré dans les associations contre le SIDA).

Si nous replaçons dans l'histoire la naissance de ces associations, historiquement, la plus ancienne est certainement la Ligue Contre le Cancer créée en 1920 par Justin GODART, avocat et homme politique (secrétaire d'Etat au lendemain de la Première Guerre Mondiale).

S'en suit la création de nombreuses associations spécifiques d'une pathologie donnée dont l'Association Française des Diabétiques créée en 1938 par un médecin.

Mais, c'est incontestablement ces trente dernières années que le mouvement associatif dans le domaine médical et de la santé a connu les plus grands bouleversements.

Dans les années 50, les maladies rares sont très mal connues, il n'y a pas de consultation spécialisée, pas de traitement proposé et les parents se trouvent impuissants face à leurs enfants dont l'état de santé se dégrade.

Dans la même période et grâce à une aide financière de la MDAA (Muscular Dystrophy Association of America) qui regroupe des parents d'enfants myopathes et des chercheurs américains, des travaux sur les myopathies dans un laboratoire de Biochimie de l'Hôpital Necker à Paris sont entrepris. Le Docteur DEMOS qui travaille sur le sujet dans ce laboratoire en tant que jeune chercheur, décide en 1957, malgré l'opposition de ses collègues, d'ouvrir une consultation médicale destinée aux myopathes. Il n'admet pas cette politique du silence de beaucoup de ses confrères. Il sera d'ailleurs longtemps critiqué...

Il est important de rappeler qu'à cette époque, seule l'Association des Paralysés de France (APF) apporte son soutien aux myopathes et à leurs familles en transmettant des informations et en proposant des prises en charge de rééducation fonctionnelle. Malheureusement, ces approches d'accompagnement ne sont pas adaptées à la pathologie qu'est la myopathie et ne conduisent qu'à aggraver l'état de santé des patients. Devant cette situation jugée « inhumaine » et inacceptable, le Docteur DEMOS décide, en dépit du soutien de sa corporation, de créer une association spécifique de la myopathie dans le but de lutter contre l'abandon de ces malades et de promouvoir la recherche. En s'inspirant du modèle de la MDAA, il soumet l'idée à des parents d'enfants myopathes. C'est ainsi qu'autour de Madame de KEPPER, future présidente de l'association et de 9 autres familles d'enfants atteints de myopathie que l'AFM (Association Française pour les Myopathies) est fondée en 1958.

A sa création, l'association est une sous-entité de l'APF. En 1966, l'AFM décide de quitter l'APF et de prendre son autonomie.

Madame de KEPPER quitte ses fonctions de présidente en 1982 pour la transmettre à Monsieur Bernard BARATAUD. En 1987, Bernard BARATAUD accompagné de Pierre BIRAMBEAU et de Michel JEMMI, également pères d'enfants atteints de myopathie de Duchenne, organisent le 1er Téléthon avec tout le succès qu'on lui connaît (8).

C'est ainsi, que l'AFM est alors devenue un interlocuteur privilégié des pouvoirs publics, sensibilisés enfin au problème que constituent les maladies rares. Elle deviendra par la suite un acteur incontournable dans le domaine de l'économie de la santé et de la recherche médicale et scientifique.

Malgré cette avancée considérable, nous ne pouvons nier le désintérêt évident des pouvoirs publics de l'époque, des secteurs de la recherche et des industriels pour ces pathologies rares...

« Quand une maladie est méconnue, les professionnels s'en détournent parce qu'elle souligne leur impuissance » (9).

L'explosion de l'épidémie du sida dans les années 80 constituera un tournant majeur du mouvement associatif, pour voir émerger une réelle prise de conscience des pouvoirs publics et des différents acteurs de santé. En 1984, naissance de la première association AIDES, suivie en 1985 de l'association ARCAT Sida (Association de Recherche, de Communication et d'Action pour l'accès aux Traitements du Sida), puis Act-Up en 1989 (10). Ces 3 associations, établies sur le modèle « Association opposante » sont, elles aussi, nées d'une société en colère face à des pouvoirs publics désemparés et désarmés...mais elles ont pu par leurs actions plus revendicatrices faire bouger notre système de santé. Il est à noter que ces associations n'étaient pas médicalisées et parfois même très éloignées du corps médical. Néanmoins, elles ont joué un rôle majeur de communication et de soutien aux personnes malades.

Il faudra néanmoins attendre les années 90 pour que notre société prenne réellement conscience du problème lié aux maladies rares. C'est aussi qu'en 1995, le Conseil de l'Union Européenne reconnaît les maladies rares comme une priorité des trois programmes d'action communautaire en Santé Publique (11). Un programme communautaire relatif aux maladies rares est ainsi mis en place par le Parlement Européen de 1999 à 2002 avec comme objectifs :

- *Promouvoir la mise en place d'un réseau européen d'informations cohérentes et complémentaires sur les maladies rares, en utilisant les bases de données existantes ;*
- *Encourager et soutenir la formation des professionnels pour améliorer la détection précoce, l'identification et la prévention des maladies rares ;*
- *Promouvoir la collaboration transnationale par l'établissement de réseaux entre les groupes de personnes affectées par les mêmes maladies rares et/ou les professionnels concernés et les bénévoles ;*
- *Soutenir au niveau communautaire la surveillance des maladies rares dans les Etats membres et les systèmes d'alerte précoce et promouvoir l'établissement de réseaux et la formation des experts concernés par le traitement des maladies rares.*

Dans la même période, les associations de patients comprennent que pour faire pression auprès des autorités politiques et des institutions, ils doivent se regrouper, s'organiser en association autour d'un intérêt commun (12) : « *Se regrouper pour se faire entendre* » ou encore « *L'union fait la force* », voilà deux expressions qui résument bien « **l'Alliance** » qui s'est créée ces dernières années autour des maladies rares (Alliance Maladies Rares créée en 2000). Cette alliance qui montre bien que, réunies, les maladies rares bien que rares concernent un nombre important de malades et de

familles et qu'elles doivent être prises en considération par les responsables politiques de la santé. Les patients veulent voir la recherche évoluer dans les traitements et la prise en charge de leur maladie jusqu'ici délaissée.

Monsieur KOUCHNER dans « **Les malades prennent la parole** » a écrit : « *Il faut donner la parole aux personnes malades, non seulement en référence à leur situation de souffrance, mais en les reconnaissant comme les acteurs à part entière du système de santé (...). Les associations sont appelées à jouer un rôle de plus en plus important. Je le souhaite fortement. Elles doivent devenir des interlocuteurs réguliers des pouvoirs publics* ».

B. Evolution en coalition

C'est donc tout naturellement que certaines associations s'engagent dans des coalitions. Ces coalitions, encore appelées **collectif**, **alliance**, **fédération** ou **coordination**, regroupent souvent des associations hétérogènes. Ces coalitions ont chacune des formes d'organisation et de fonctionnement relativement variées et s'investissent le plus souvent au niveau national et transnational, en particulier en Europe. Elles sont souvent membres les unes des autres, constituant ainsi des organisations complexes. On parle souvent d'organisations inter-associatives. Ce rassemblement s'explique principalement par la volonté d'étendre la mobilisation au-delà de la cause singulière que chacune de ces associations défend individuellement (12). Ces coalitions ont permis de mieux négocier et convaincre les autorités de s'intéresser aux maladies rares et orphelines.

Grâce à tous ces mouvements, l'Etat prend conscience de la nécessité de se pencher sur ces pathologies. C'est ainsi que plusieurs initiatives des pouvoirs politiques ont pu voir le jour.

En Avril 2002, le GIS-Institut des maladies rares est créé à l'initiative des pouvoirs publics, des associations de malades et des organismes de recherche pour stimuler, développer et coordonner la recherche sur les maladies rares. Il s'agit d'un Groupement d'Intérêt Scientifique qui réunit le ministère chargé de la recherche, le ministère chargé de la santé, le ministère chargé de l'industrie, l'Inserm (Institut Nationale de la Santé et de la Recherche Médicale), le CNRS (Centre National de la Recherche Scientifique), la CNAMTS (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés), l'AFM et Alliance Maladies Rares. Ce groupement, localisé sur la Plateforme Maladies Rares, est dirigé par le Professeur Alain FISCHER, Professeur d'Immunologie et chef de service d'Immunologie à l'Hôpital Necker de Paris. Son but est d'animer et d'harmoniser la recherche sur les maladies rares, de définir les axes prioritaires de recherche et de favoriser une politique européenne et internationale de recherche sur les maladies rares.

En 2003, l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm) a entamé une réflexion sur ses relations avec le monde des associations de malades. C'est ainsi que le GRAM (Groupe de Réflexion avec les Associations de Malades) a vu le jour.

Il s'agit d'un groupe de réflexion et de propositions sur les orientations stratégiques et les actions à mettre en œuvre pour développer la politique de partenariat et de dialogue entre l'Inserm et les associations. Le GRAM est rattaché à la présidence de l'Inserm. Le groupe a permis aux associations de patients d'être un véritable partenaire, au même titre que les industriels.

*Ce « groupe de réflexion **SUR** les associations de malades » s'est très vite transformé en « groupe de réflexion **AVEC** les associations de malades ».*

La Base Inserm Association a été créée afin de recenser les associations avec lesquelles des collaborations existent (tableau 2). Elle ne dénombre pas moins de 441 organisations en 2008, dont 141 concernant les maladies rares. Plus de la moitié d'entre-elles sont déjà très impliquées dans le financement de la recherche (10).

Tableau 2 : Les associations cibles de l'Inserm et leur proximité à la recherche
<ul style="list-style-type: none">▪ 333 associations nationales ou régionales correspondent à des associations de malades, de personnes handicapées ou de familles de malades▪ 174 ont des conseils scientifiques, soit 52,2%▪ 210 sont impliquées dans le financement de la recherche, soit 63%▪ 156 participent à un financement direct, soit 47% (100 projets et 94 bourses)▪ 54 attribuent des dons ou des prix de recherche, soit 16%▪ 41 apportent un soutien logistique, soit 12%.

Tableau 2 : Les associations cibles de l'Inserm (10)

L'implication des associations dans le financement de la recherche prend différentes formes (tableau 3): près d'une association sur deux (48%) est impliquée dans des projets de recherches cliniques et thérapeutiques, d'innovation des soins pour les maladies rares (10).

Tableau 3 : Formes d'implications des associations cibles à la recherche
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 104 associations participent à des projets dans les domaines de la recherche clinique et thérapeutique, des soins, des innovations, et de l'épidémiologie, soit 48% ▪ 18 participent à des réseaux de recherches ▪ 240 travaillent à la diffusion de l'information sur la recherche ; soit 72% ▪ 104 s'intéressent en particulier à l'information et à la communication sur desancements de projets ▪ 212 diffusent des informations biomédicales.

Tableau 3: Formes d'implications des associations (10)

Ces associations de malades ne se contentent donc plus seulement d'informer et de soutenir les malades. Elles manifestent de plus en plus d'intérêt pour l'information médicale et scientifique. Elles jouent également un rôle de plus en plus actif dans la mobilisation collective auprès des pouvoirs publics et des industriels.

A ce titre, il est important de noter que ces associations participent activement aux instances décisionnelles, avec une véritable voix décisionnelle au sein du conseil d'administration de l'Inserm.

A travers ces associations de patients, « *les usagers sont aujourd'hui des acteurs reconnus du système de santé* » (13).

En conclusion, durant ce siècle, on a pu assister à une véritable révolution du monde associatif en matière de santé. A leur origine, les associations sont nées d'une révolte face à un « vide » laissé par nos pouvoirs publics. Puis, au fil du temps, une alliance s'est instaurée avec les autorités politiques et le milieu de la recherche. Aujourd'hui, ces associations font partie intégrante du système de santé et sont considérées comme de véritables acteurs avec un réel pouvoir décisionnel.

C. Plateforme Maladies Rares

Pour aller encore plus loin, pour faire avancer le combat contre les maladies rares et améliorer la vie des personnes malades et leur famille une nouvelle structure est créée : « la plateforme Maladies Rares »

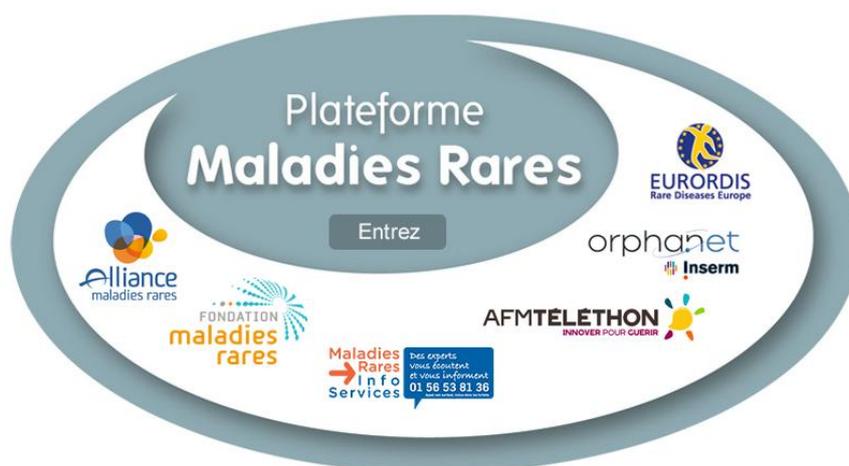


Figure 2 : Plateforme Maladies Rares

Cette plateforme Maladies Rares a vu le jour en octobre 2001 sous l'impulsion de l'AFM-Téléthon. Elle a été inaugurée par Mr Bernard KOUCHNER, ministre de la Santé de l'époque (14). Elle se compose d'associations de malades (Alliance Maladies Rares, Eurordis), de promoteurs de la recherche (AFM-Téléthon, Fondation Maladies Rares) et de services d'informations (Maladies Rares Infos Services, Orphanet) qui seront détaillés ci-dessous afin de comprendre le rôle de chacun. Elle réunit une centaine de professionnels spécialisés qui collaborent : médecins, généticiens, épidémiologistes, informaticiens, représentants des associations de malades (15).

L'AFM est le principal financeur de cette plateforme avec la Direction générale de la Santé qui, depuis 2006 offre des subventions annuelles dans le cadre du PNMR (Plan National Maladies Rares).

Cette plateforme a permis de favoriser la reconnaissance des maladies rares comme une priorité en matière de santé publique. Elle soutient et renforce la recherche dans le but de trouver des traitements.

1. Associations de malades :

a) Alliance Maladies Rares

Créée le 24 février 2000, ce collectif français regroupe aujourd'hui plus de 200 associations de malades, soit environ 2 millions de malades et 2000 pathologies. Elle a pour mission :

- de faire connaître et reconnaître les maladies rares auprès du public, des autorités politiques et des professionnels de santé en informant sur les enjeux scientifiques, sanitaires et sociaux des maladies rares ;
- d'améliorer la qualité et l'espérance de vie des personnes atteintes de pathologies rares par un meilleur accès à l'information, au diagnostic, aux soins, aux droits, à la prise en charge et à l'insertion ;
- d'aider les associations de malades en mettant en place des réunions d'informations, des formations pour les responsables associatifs, des forums thématiques, des documents d'accompagnement, des conseils individualisés ;
- de promouvoir la recherche en informant les associations des avancées de la recherche, en faisant pression sur les pouvoirs publics afin d'obtenir des financements pour la recherche sur les maladies rares.

« L'Alliance Maladies Rares » s'est imposée comme un porte-parole national capable d'influer sur les décisions politiques concernant les maladies rares. Elle est fortement impliquée dans l'élaboration et le suivi des PNMR.

« L'Alliance Maladies Rares » est aussi l'auteur de nombreuses initiatives. Chaque année, dans le cadre du Téléthon, elle organise « la Marche des maladies rares » à Paris permettant de rassembler plus de 2 000 personnes. Par ailleurs, sont régulièrement organisés des colloques d'informations. Ces journées de conférences et de discussions organisées autour de thématiques variées font appel à des responsables associatifs et à des intervenants extérieurs (chercheurs, juristes, médecins, fonctionnaires en charge de la santé...). Elles sont une source d'informations précieuses pour les associations, les malades et les professionnels de santé. Ces réunions d'informations sont ouvertes à tous, et existent dans toute la France. Elle a aussi lancé la Journée internationale des maladies rares qui a lieu tous les ans, le 28 février.

Depuis 2005, l'Alliance est présente dans les régions de France à travers 18 antennes régionales et est aujourd'hui représentée sur l'ensemble du territoire français. Ces antennes régionales ont pour mission (16) :

- de participer à l'élaboration des politiques de santé régionales en y représentant les maladies rares;
- d'informer les professionnels médico-sociaux des dispositifs existants et du Plan maladies rares ;
- de soutenir les malades et leurs familles en développant des actions de proximité ;
- de sensibiliser le grand public en œuvrant pour l'intégration des malades dans les milieux scolaires et professionnels.

En Aquitaine, la présidente de la délégation régionale est Madame Françoise TISSOT.

b) Eurordis (European Organisation for Rare Diseases)

L'Organisation européenne pour les maladies rares (EURORDIS) est une fédération d'associations de malades fondée en mars 1997. Cette organisation non gouvernementale internationale à but non lucratif rassemble plus de 600 associations de malades et 28 alliances nationales. Elle est financée par ses membres, par l'AFM, la Commission Européenne et par certaines fondations privées du secteur de la santé. Le siège se situe à Paris et les représentations permanentes ont lieu à Bruxelles. Cette fédération est présente dans plus de 40 pays dont 24 Etats Membres de l'Union Européenne, ce qui fait d'elle le porte-parole des 30 millions de personnes touchées par les maladies rares en Europe. Le but de cette fédération est de développer une forte communauté européenne d'associations de malades et de personnes atteintes de maladies rares. Parmi ces projets, EURORDIS a notamment contribué à l'adoption du Règlement européen sur les médicaments orphelins en 1999 ; à l'adoption du Règlement européen sur les thérapies innovantes en 2007 ; à la promotion et au maintien des maladies rares en tant que :

- priorité des programmes européens de santé publique
- priorité des programmes européens de recherche

La fédération a aussi contribué à la désignation de plus de 1000 médicaments orphelins depuis 2000, à l'organisation des Conférences Européennes sur les Maladies Rares et Produits orphelins depuis 2001 et des Journées Internationales Maladies Rares depuis 2008 (17).

Enfin, elle a participé à la mise en œuvre de stratégies ou de plans nationaux pour les maladies rares dans tous les pays d'Europe.

2. *Promoteurs de la recherche*

a) AFM-Téléthon

Créée en 1958, l'AFM-Téléthon est un acteur majeur de la recherche et du développement des thérapies innovantes dans les maladies rares. Elle considère que les maladies rares doivent sortir de l'oubli et doivent être une priorité de santé publique en France. Le secrétariat du conseil scientifique de l'AFM gère le projet scientifique. L'AFM est à l'origine de la création de cette plateforme et aussi le principal financeur.

L'association a permis la mise en place de 4 centres de recherche rassemblés au sein de l'Institut des Biothérapies qui ont pu développer des thérapies innovantes : (18)

- le laboratoire Généthon® et Atlantic Gene Therapies pour la thérapie génique des maladies rares ;
- l'Institut de Myologie pour le muscle ;
- l'I-stem pour la recherche sur les cellules souches et leurs applications aux maladies rares.

Les dons du Téléthon ont permis de nombreuses actions majeures pour les maladies rares et ont contribué à placer la France au 1er rang de la recherche génétique dans le monde :

- La réalisation des premières cartes du génome humain par le laboratoire Généthon®,
- L'accélération de la découverte des gènes responsables de maladies,
- Un meilleur diagnostic, des soins plus adaptés pour les malades et donc une meilleure qualité de vie,
- Les 1ères victoires thérapeutiques pour des enfants touchés par des déficits immunitaires et des maladies rares du cerveau et du sang,
- Généthon Bioprod, premier centre au monde de production de médicaments de thérapie génique pour les essais de phase I/II pour les maladies rares,
- L'adoption en 1999 d'un règlement européen sur les médicaments,
- La création de la Plateforme Maladies Rares en 2001, centre de ressources unique en Europe qui regroupe les principaux acteurs des maladies rares,
- La création de deux plans nationaux qui placent les maladies rares comme une priorité de santé publique (2005-2008 et 2011-2014).

b) Fondation maladies rares

Il s'agit d'une des mesures phares née du 2^{ème} plan national maladies rares (PNMR 2). Elle a été créée en février 2012 par cinq membres (AFM, l'Inserm, Alliance Maladies Rares, Conférence des directeurs généraux des CHU, Conférence des Présidents d'Université (CPU)).

La fondation est le centre coordinateur de la recherche et du financement des projets. Elle fait le lien entre les acteurs de la recherche et des soins et travaille en proximité avec les équipes de chercheurs.

La fondation siège à Paris au sein de la Plateforme Maladies Rares et est présente dans 7 régions de France. Elle est composée d'un Conseil Scientifique pluridisciplinaire, présidé par le

Professeur Catherine BOILEAU) qui comprend des experts français (*dont les Professeurs bordelais Didier LACOMBE et Alain TAIEB*) et internationaux et d'un Conseil d'Administration.

Elle constitue un véritable trait d'union entre les différents acteurs impliqués dans les maladies rares et réunit les experts nécessaires au développement de la recherche qui s'articule autour de six axes prioritaires (19) :

- Favoriser l'accès des équipes de Recherche à des technologies innovantes ;
- Favoriser la collecte nationale de données cliniques et biologiques ;
- Etudier l'impact individuel et sociétal des maladies rares ;
- Faciliter la mise en place d'essais thérapeutiques ;
- Assurer la promotion de la Recherche française au niveau européen et international ;
- Fournir des indicateurs utiles au pilotage en santé publique.

3. Services d'informations

a) Maladies rares infos services

Maladies Rares Info Services a été créée en octobre 2001 avec le soutien de l'AFM et du Ministère de la Santé. C'est un service d'informations et de soutien joignable par téléphone et par mail afin de pouvoir répondre aux interrogations des personnes concernées. Les informations portent notamment sur les maladies, les traitements, la recherche, la prise en charge et l'accompagnement. Elle succède à l'association Allo-Gènes qui proposait déjà de délivrer des informations mais qui ne concernaient que les maladies génétiques. Maladie Rares Infos Service, c'est aussi un forum où les malades et leurs familles peuvent se retrouver, se soutenir et échanger autour de divers thèmes.

La plateforme assure aussi des formations auprès des professionnels sociaux qui s'articulent autour de 3 axes (20,21) :

- Les maladies rares : problématiques générales, prise en charge médico-sociale et ressources d'informations et de soutien.
- Les maladies rares : problématiques générales et dimensions médicales.
- Les maladies rares : quel accompagnement social pour des problématiques spécifiques ?

Maladies Rares Info Services a aussi mis en place l'Observatoire des maladies rares qui permet de recueillir des données sur les problèmes rencontrés par les malades au quotidien. Ceci dans le but de trouver des solutions et d'améliorer leur quotidien (22). Des enquêtes lancées en 2011 en 2012 ont également été menées auprès des usagers dont les résultats sont disponibles dans un rapport final (23).

Le service a été certifié conforme à la norme qualité ISO 9001 en Juillet 2009 et a été soutenu en 2011 par l'AFM, l'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé et le Ministère de la Santé. La certification a été confirmée en 2014.

b) Orphanet

Orphanet est une base de données, un portail d'informations de référence sur les maladies rares et les médicaments orphelins.

Cette plateforme a été créée en 1997 à l'initiative de la Direction Générale de la Santé (DGS) et de l'Inserm. Elle a été financée par la Direction générale de la Santé (DGS), la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS), l'INSERM, la Commission Européenne, les Entreprises du médicament (LEEM), la Fondation Groupama pour la santé et les associations, notamment l'AFM (24).

Orphanet contribue à améliorer le diagnostic, la prise en charge et le traitement des maladies rares, à accélérer la recherche et le développement de nouvelles thérapies. Une nomenclature a été mise en place ce qui permet de référencer chaque maladie par un numéro (cité plus haut). Ce site propose tout un service gratuit de documentation en libre accès :

- Un inventaire de plus de 6000 maladies rares et une classification de ces maladies ;
- Une encyclopédie des maladies rares en français et en anglais, progressivement traduite dans les autres langues du site ;
- Un inventaire des médicaments orphelins à tous les stades de développement ;
- Un répertoire des services spécialisés, apportant des informations sur les consultations expertes, laboratoires de diagnostic, projets de recherche en cours, essais cliniques, registres, réseaux, plateformes technologiques et associations de malades, en lien avec les maladies rares dans les pays du réseau Orphanet ;
- Un service d'aide au diagnostic permettant la recherche par signes et symptômes ;
- Une encyclopédie des recommandations pour la prise en charge d'urgence ;
- Une newsletter sur les avancées scientifiques et politiques, Orphanews ;
- Une collection de rapports de synthèse, « *les Cahiers d'Orphanet* », portant sur des sujets transversaux, directement téléchargeables depuis le site.

III. Plans Nationaux Maladies Rares

Sous l'impulsion des associations de malades et notamment de l'Alliance Maladies Rares et de l'AFM-Téléthon, les maladies rares sont devenues pour l'Etat une des cinq priorités de la loi relative à la politique de santé publique. Cette décision a permis d'instaurer un premier Plan National Maladies Rares sur la période de 2005 à 2008, puis un second de 2011 à 2014. C'est l'Etat lui-même qui a financé une partie de ces plans nationaux.

Ces PNMR ont pour but final « *d'assurer l'équité pour l'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge* ».

La France est le 1^{er} pays en Europe à avoir mis en œuvre un PNMR et est donc pionnière dans la recherche sur les maladies rares à l'échelle européenne.

A. PNMR 1

Le 1^{er} plan national lancé en 2005 s'articule autour de 10 axes stratégiques principaux avec entre autres la création et la labellisation de centres de référence. Il a ainsi permis la mise en place d'offres de soins adaptés.

→ 72 millions d'euros de fonds publics ont été investis dans la recherche sur les maladies rares.

Les objectifs et missions mises en œuvre des différents axes sont présentés ci-dessous :

1. Axes stratégiques

Axe 1 : Mieux connaître l'épidémiologie des maladies rares, travail effectué par l'InVS

Axe 2 : Reconnaître la spécificité des maladies rares ;

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

Axe 4 : Former les professionnels à mieux les identifier ;

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

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

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

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

Axe 9 : Promouvoir la recherche et l'innovation sur les maladies rares, notamment pour les traitements ;

Axe 10 : Développer des partenariats nationaux et européens dans le domaine des maladies rares.

a) Axe 1 : mieux connaître l'épidémiologie des maladies rares, travail effectué par l'InVS

A l'heure actuelle, il n'existe pas de surveillance épidémiologique organisée pour les maladies rares. L'InVS est chargé de mettre en place et de coordonner la surveillance épidémiologique des maladies rares. Les besoins en matière d'épidémiologie diffèrent selon les pathologies. Il s'agit donc de **mettre en place une surveillance épidémiologique en termes d'incidence, de prévalence et de retentissement sur la mortalité, la morbidité et la qualité de vie**. L'objectif étant de mieux connaître l'histoire naturelle de chaque maladie et d'en évaluer les besoins. Il faudra pour cela élaborer un cahier des charges épidémiologiques des centres de référence et mobiliser l'ensemble des données déjà existantes.

b) Axe 2 : reconnaître la spécificité des maladies rares.

Cette spécificité va permettre de **faciliter le diagnostic et améliorer la prise en charge**. En effet, il existe un réel problème de prise en charge de ces pathologies par l'Assurance Maladie dans 4 domaines :

- Problème de prise en charge au titre d'ALD (Affections Longue Durée): soit il s'agit d'une pathologie faisant partie de la liste ADL, soit elle ne figure pas sur la liste mais elle peut être prise en charge au titre d'affection hors liste (31^{ème} ALD) dans le cadre d'une pathologie invalidante, évolutive, grave et nécessitant des soins d'une durée supérieure à 6 mois.
- Problème de prise en charge de certains produits de santé, à savoir des médicaments prescrits hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché).
- Problème de prise en charge du transport vers l'établissement le plus proche du domicile. Or la spécificité de ces maladies nécessite une prise en charge dans un centre de compétence souvent éloigné du domicile.
- Problème de méconnaissance de ces affections par l'Assurance Maladie qui entraîne souvent un rejet de prise en charge de ces patients.

Les objectifs de l'axe passent par l'amélioration de la reconnaissance des maladies rares, dans le cadre du dispositif des affections de longue durée (ALD) et suppose plusieurs actions :

- *Simplifier le dispositif de prise en charge des malades reconnus atteints d'une affection de longue durée (ALD) ;*
- *Élargir la prise en charge à certains produits prescrits pour traiter la maladie rare ;*
- *Alléger les procédures de prise en charge des frais de transports ;*
- *Améliorer la connaissance par les services médicaux des caisses de ces maladies et de leurs spécificités pour limiter, autant que possible, les rejets injustifiés de prise en charge.*

c) Axe 3 : Développer l'information pour les malades, les professionnels de santé et le grand public concernant les maladies rares.

Malgré les **campagnes médiatiques** qui se développent depuis quelques années, les familles ont beaucoup de mal à trouver des informations sur le système de soins, ce qui retarde d'autant plus le diagnostic.

Les objectifs vont être de :

- *Développer l'information vers tous les publics concernés ;*
- *Labelliser le service d'information téléphonique ;*
- *Développer l'éducation thérapeutique ;*
- *Faire connaître le plan maladies rares auprès des professionnels et du grand public.*

Pour atteindre ces objectifs, il faut donc améliorer l'information sur Internet en faisant d'Orphanet le portail référent permettant d'accéder à l'ensemble des informations sur les maladies rares, en le faisant mieux connaître au plus grand nombre par le biais de campagnes de communication. Cette information passe aussi par les plateformes téléphoniques, à savoir Maladies Rares Info Services et la Fédération des Maladies orphelines, dont le but est de donner des informations aux malades et aux professionnels de santé.

L'amélioration de ces informations passe aussi par l'information aux professionnels de santé en instaurant un nouveau service (aide au diagnostic, orientation dans le système de soins).

Il est important aussi de mettre en place un service d'informations sur :

- l'organisation du système de soin et la prise en charge de ces pathologies en France et dans le monde,
- la prise en charge sociale et l'accès aux thérapeutiques
- les bonnes pratiques de soins
- les documents pédagogiques disponibles
- les thérapeutiques et leur développement

Enfin, un point essentiel à développer, c'est la diffusion de l'information des plans maladies rares destinés aux professionnels de santé, aux malades et au grand public.

d) Axe 4 : Former les professionnels à mieux identifier les maladies rares.

Le diagnostic des maladies rares est souvent long et difficile, ce qui retarde d'autant plus la prise en charge de la pathologie. Cette difficulté est souvent due à une méconnaissance de ces pathologies spécifiques.

L'annonce du diagnostic, l'aide et l'orientation du patient et de son entourage sont capitales pour l'acceptation de la pathologie. Or, la plupart du temps, les patients et la famille sont laissés pour compte, dépourvus d'information et ne sachant ni où, ni à qui s'adresser...

Dans ce contexte, les objectifs sont:

- *Adapter la formation initiale et continue des professionnels de santé et sociaux en introduisant le thème des maladies rares aux programmes de formation ;*
- *Reconnaître de nouveaux métiers susceptibles d'améliorer la prise en charge des malades et de leurs familles ;*
- *Améliorer la circulation des informations médicales.*

Pour atteindre ces objectifs, le but est d'introduire un programme spécifique sur les maladies rares dans le cadre des études de médecine, avec des séminaires de sensibilisation, un module de formation spécifique et des outils pédagogiques spécifiques. Il va aussi falloir former le personnel soignant et paramédical (infirmiers, rééducateurs, ergothérapeutes...). Les conseillers génétiques, quant à eux, pourront suivre une formation initiale sur l'approche de ces pathologies (annonce du diagnostic, accompagnement et prise en charge des patients et des familles).

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

Grâce aux avancées technologiques et aux progrès de la science, de plus en plus de pathologies rares peuvent être diagnostiquées. Faut-il donc organiser des dépistages généraux : pré-natal, néo-natal, à l'âge adulte, ou des dépistages ciblés? Les enjeux de ces dépistages soulèvent plusieurs interrogations d'un point de vue technique : il faut que ces tests soient performants et fiables, d'un point de vue éthique: il faut que ces tests soient bénéfiques pour la personne concernée, mais aussi d'un point de vue organisationnel avec une prise en charge adéquate de la personne après le diagnostic.

Dans ce cadre, les objectifs vont être de:

- *Mettre en place une politique cohérente en matière de dépistage des maladies rares, fondée sur une définition des priorités, reposant sur une évaluation rigoureuse des dépistages envisagés, et sur une rationalisation des décisions prenant en compte les choix de société ;*
- *Améliorer l'accessibilité aux tests diagnostiques ;*
- *Proposer une politique concertée en Europe sur les dépistages des maladies rares.*

Ainsi, l'amélioration du dépistage doit se mettre en place grâce à une procédure générale comprenant des étapes d'évaluation, de suivi et une formation des équipes.

L'amélioration de l'organisation des dépistages individuels doit se faire en validant les indications des tests individuels et une validation scientifique doit être entreprise.

L'amélioration de l'accès aux tests diagnostiques en lançant des appels d'offres aux laboratoires réalisant des actes de biologie complexes.

La sensibilisation du public et des professionnels de santé aux tests de dépistage doit passer par des campagnes d'informations, en réalisant des formations auprès des acteurs de santé publique.

Des recommandations européennes sur le dépistage des maladies rares doivent être élaborées.

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

C'est un fait, le nombre et la diversité des maladies rares sont élevés, ce qui nécessite un diagnostic et une prise en charge spécifique de ces pathologies. Or, les malades et leur entourage sont souvent désorientés et ne savent pas où et à qui s'adresser... Peu de patients ont connaissance des centres spécialisés dans les maladies rares. Le diagnostic est souvent tardif, du fait d'une méconnaissance des professionnels de santé sur les maladies rares, ce qui retarde d'autant plus la prise en charge de la pathologie...

Les objectifs de cet axe sont de:

- *Mettre en place des centres de référence pour la prise en charge des maladies rares ;*
- *Structurer, à partir de ces centres, une organisation des soins permettant au patient de bénéficier d'une prise en charge au plus près de ses besoins ;*
- *Mettre en cohérence le dispositif d'organisation des soins avec le dispositif de prise en charge par l'assurance maladie et les autres dispositifs d'indemnisation ;*
- *Assurer la disponibilité et la prise en charge des médicaments orphelins et prévenir les arrêts de commercialisation de certains produits de santé.*

Pour répondre à ces objectifs, il est nécessaire :

De créer des centres de référence labellisés un peu partout en France afin de faciliter le diagnostic et établir une prise en charge pluridisciplinaire tant sur le plan thérapeutique que psychologique et social.

De diffuser au plus grand nombre la liste des centres de référence.

De définir des protocoles de prises en charges.

De former et informer les professionnels de santé, les malades et leur entourage.

De structurer l'organisation des soins en constituant des réseaux sanitaires et médico-sociaux

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

Un médicament est dit médicament orphelin s'il permet de soigner 5/10 000 personnes. C'est le Comité des Médicaments Orphelins de l'Agence européenne du médicament qui décide d'accorder ce statut. Une mission ministérielle a été créée en 1995 afin de promouvoir les médicaments orphelins en Europe, ce qui a permis la création d'un règlement européen relatif aux médicaments orphelins en 1999.

Grâce à ce règlement, ce sont 240 médicaments qui ont été désignés comme orphelins et pas moins de 16 spécialités ont obtenu une AMM. Il a aussi permis la création de nouveaux laboratoires pharmaceutiques.

Pour les médicaments n'ayant pas d'AMM et qui ont été considérés comme efficaces et d'un niveau de sécurité acceptable afin qu'ils soient accessibles aux patients atteints de maladie rares, les dispositifs d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) ont été maintenus.

L'objectif de cet axe va être de poursuivre, par des mesures adaptées, la dynamique de développement de nouveaux médicaments orphelins.

Dans cette optique, le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) a prévu un volet relatif aux médicaments orphelins dans l'accord entre l'industrie pharmaceutique et l'Etat.

Le Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) devra privilégier la thématique des maladies rares.

Les médicaments orphelins doivent être inscrits sur la liste des molécules innovantes et coûteuses ce qui donne une plus large diffusion pour l'accès aux thérapies innovantes.

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

Les maladies rares sont souvent mal connues (médecins, paramédicaux, travailleurs sociaux) et peuvent entraîner des handicaps, parfois lourds à gérer au quotidien. Ces méconnaissances engendrent alors une difficulté dans le diagnostic et un retard dans le recours aux dispositifs d'aides, notamment dans le cadre du handicap. Les patients se sentent souvent seuls, isolés, délaissés et incompris.

L'objectif est d'apporter des réponses adaptées aux besoins d'accompagnement spécifiques des personnes atteintes de maladies rares et de leurs familles en :

- *améliorant l'accès des patients, associations et professionnels aux informations sur les dispositifs d'aide ;*
- *structurant les liens entre les maisons départementales des personnes handicapées (MDPH) et les réseaux de prise en charge des personnes atteintes de maladies rares, en particulier autour des centres de référence ;*
- *soutenant les associations de malades dans leur mission d'information.*

Pour répondre à ces objectifs, il faut :

- Améliorer la communication en faisant connaître les sources d'information sur les dispositifs d'aides, en renforçant le soutien aux associations de malades dans leur mission d'information. Les centres de référence auront aussi une mission d'information sur les différents dispositifs d'aides.
- Favoriser la mise en relation des différentes structures d'aides et de prise en charge de ces patients, des réseaux sanitaires et médico-sociaux avec les centres de référence.
- Mettre en place un dispositif de prise en charge des frais d'hébergement et de transports lors des déplacements des malades et de leurs proches dans les centres de référence.
- Elaborer un projet d'aide et d'accompagnement spécifique aux maladies rares, notamment psychologique à l'annonce du diagnostic.

« Les améliorations en matière d'accompagnement et de prise en charge des personnes atteintes de maladies rares aux conséquences invalidantes sont l'objet du projet de loi pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées qui prévoit la mise en place de maisons départementales des personnes handicapées, ainsi que le développement de l'offre médico-sociale d'accompagnement des personnes handicapées, notamment celles atteintes de maladies rares. Le Gouvernement sera particulièrement vigilant à ce que sa mise en œuvre prenne en compte les difficultés spécifiques des personnes atteintes de maladies rares et propose, dans cette perspective, les mesures du présent plan. ».

i) Axe 9 : Promouvoir la recherche et l'innovation sur les maladies rares, notamment pour les traitements

La recherche est une priorité car elle permet, grâce à une meilleure compréhension de la maladie, une prise en charge plus adéquate. Cependant, le nombre, l'hétérogénéité et la faible prévalence de ces pathologies rendent les recherches difficiles, même si on observe un regain d'intérêt depuis quelques années notamment grâce à l'action des associations de malades.

L'objectif poursuivi est d'améliorer la recherche sur les maladies rares en mettant en œuvre des mesures destinées à :

- *Promouvoir une politique de recherche volontariste, notamment dans le domaine des essais cliniques ;*
- *Assurer la coordination des travaux des chercheurs, au sein d'un programme spécifique de recherche, dont la création sera proposée en accord avec le ministère chargé de la Recherche ;*
- *Permettre à ce programme de développer des actions incitatives, en partenariat avec les institutions, l'industrie et les associations.*

L'atteinte de ces objectifs nécessite :

- de renforcer la priorité « maladies rares » dans le Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC), projet piloté par le Ministère chargé de la Santé qui permet de développer la recherche dans les établissements de santé. En 2005, la thématique des maladies rares apparaît comme prioritaire du PHRC ouvrant à un financement important.
- de coordonner des travaux de recherche sur les maladies rares au sein d'un programme pluriannuel de recherche, financé par l'Agence nationale pour la recherche, en lien avec l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) et en partenariat avec les acteurs institutionnels, associatifs et industriels. Ce programme permettra des appels d'offres dans différents domaines : l'épidémiologie, les caractéristiques génétiques et moléculaires des maladies rares, la physiopathologie, la mise au point de tests diagnostiques et la recherche thérapeutique.

j) Axe 10 : Développer des partenariats nationaux et européens dans le domaine des maladies rares.

Il est important que toutes ces mesures prises par le PNMR puissent s'étendre à l'Europe toute entière.

Objectiver cet axes, nécessite de :

- *Favoriser la coordination nationale de l'ensemble des partenaires et notamment les associations de malades ;*
- *Développer une coordination européenne pour les maladies rares.*

Pour atteindre ces objectifs, il est important :

- de continuer à développer les missions de la Plateforme Maladies Rares qui regroupe différents acteurs et créer un lieu unique de l'ensemble des partenaires.
- de développer une coordination européenne dans la disponibilité des tests, la labellisation des centres de référence, le financement de la recherche, le développement d'indicateurs de santé publique sur l'évolution de l'état de santé des patients.

→ Bilan de la mise en œuvre des 10 axes stratégiques et propositions :

Le premier PNMR arrivant à échéance, une évaluation a été confiée au Haut Conseil de Santé Publique par le Ministère de la Santé. Parallèlement, une évaluation interne a été programmée avec l'ensemble des directions, institutions et agences concernées afin de dresser un bilan des 10 principaux axes du PNMR 1.

En conclusion, ce premier plan national maladies rares 2005-2008 a permis de structurer l'organisation de l'offre de soins pour les maladies rares et d'améliorer sa lisibilité pour les patients et les structures impliquées dans cette prise en charge. Il a permis :

- La reconnaissance de structures d'excellence scientifiques et clinique pour les maladies rares, à travers une démarche de labellisation de centres de Référence pour une (ou un groupe de) maladie(s) rare(s),
- La constitution progressive d'une filière spécialisée de soins spécialisée permettant d'améliorer l'accès au diagnostic et la qualité de la prise en charge, avec l'identification de centres de Compétences régionaux ou interrégionaux.

2. Centres de Référence

En 2010, 131 centres de référence regroupant des équipes hospitalo-universitaires hautement spécialisées ont été labellisés. La labellisation permet de garantir une expertise, une reconnaissance et un financement dédié. Ce label est attribué par le Ministère de la Santé pour une durée de 5 ans (25).

Ces centres travaillent sur l'amélioration des connaissances des maladies rares, ils ont un rôle d'expert pour une maladie rare ou un groupe de maladies ce qui permet une meilleure prise en charge. Leurs rôles consistent en 6 missions : (25) :

- Faciliter l'accès au diagnostic, définir la stratégie de prise en charge à la fois thérapeutique, psychologique et sociale.
- Coordonner les travaux de recherches et participer à la surveillance épidémiologique de l'InVS
- Participer à des actions de formation et d'informations des professionnels de santé, des malades, des familles.
- Organiser des missions d'expertise : le centre organise des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) pour une prise en charge optimale des patients. Il assure la réalisation et la diffusion de procédures et protocoles, réalise un recueil épidémiologique. Il s'assure de la qualité des prises en charge et forme les professionnels ;
- Animer des réseaux de correspondants sanitaires et médico-sociaux
- Enfin, ils doivent être des interlocuteurs privilégiés pour les tutelles et associations de malades.

Pour la région Aquitaine, les centres de référence situés à Bordeaux comprennent:

- Le centre de référence « *des anomalies du développement et des syndromes malformatifs* », coordonné par le Professeur Didier LACOMBE,
- Le centre de référence « *des maladies dermatologiques rares* », coordonné par le Professeur Alain TAÏEB,
- Le centre de référence « *des syndromes d'EVANS, des anémies hémolytiques et des cytopénies auto-immunes sévères* », coordonné par le Professeur Yves PEREL
- Le centre de référence « *des maladies neuromusculaires* », coordonné par le Docteur Xavier FERRER-MONASTERIO.

A titre indicatif, le listing des autres centres présents sur le territoire français est donné en annexe.

3. Centres de Compétences

Les centres de compétences ont été instaurés en 2008. Ils ont été identifiés par les centres de référence et désignés par les agences régionales de l'hospitalisation (ARH).

Ils permettent une prise en charge médicale du patient à proximité de son domicile et participent à l'ensemble des missions des centres de référence. Ils sont le plus souvent spécialisés dans une pathologie ou un groupe de pathologies. Ils sont un maillage territorial pour la prise en charge et le suivi des patients dans des structures déjà existantes. Ils établissent un diagnostic, mettent en œuvre une thérapeutique quand elle est disponible, mettent en place une prise en charge en lien avec un centre de référence, des structures sanitaires et médico-sociales.

Le nombre de centre de compétences et leur répartition géographique dépend de plusieurs critères :

- La prévalence et la typologie des maladies rares
- L'importance de la file active suivie
- L'organisation territoriale des soins pour les pathologies concernées
- La lourdeur de la prise en charge des patients
- Les critères épidémiologiques spécifiques aux régions concernées
- La fréquence du recours aux soins
- Le nombre de centres de référence labellisés pour le groupe de pathologies concernées

B. PNMR 2 :

Le second plan national qui a débuté en 2011 s'articule autour de 3 axes principaux qui viennent compléter les objectifs des axes 8-9-10 du PNMR1:

a) Axe A : Améliorer la qualité de la prise en charge du patient

- Améliorer l'accès au diagnostic et à la prise en charge des patients atteints de maladies rares
- Optimiser les modalités d'évaluation et de financement des centres de référence maladies rares
- Intensifier la rédaction de protocoles nationaux de diagnostic et de soins
- Garantir la qualité de prise en charge médicamenteuse adaptée à chaque patient atteint de maladies rares
- Développer les liens entre les acteurs de la prise en charge et l'accompagnement
- Améliorer les pratiques des professionnels de santé
- Rendre accessible l'information et la diffuser
- Intégrer la nomenclature Orphanet dans les bases françaises existantes, poursuivre l'enrichissement de la base de données

b) Axe B : Développer la recherche sur les Maladies Rares

- Créer une structure nationale d'impulsion de la recherche en interface avec les acteurs publics et privés
- Promouvoir les outils permettant d'augmenter les connaissances sur les maladies rares et inscrire dans les programmes de l'ANR (Agence Nationale de la Recherche) un montant minimum dédié à la recherche maladies rares
- Promouvoir le développement des essais thérapeutiques
- Favoriser la recherche clinique et thérapeutique

c) Axe C : Amplifier les coopérations européennes et internationales

- Promouvoir le partage de l'expertise au niveau international via les réseaux européens de référence.
- Améliorer la capacité à conduire des essais cliniques multinationaux, l'accès aux tests diagnostiques disponibles au niveau européen et le contrôle de qualité des tests
- Améliorer l'accès au diagnostic, aux soins et à la prise en charge, la recherche et l'information sur les maladies rares en structurant les coopérations européennes et internationales.

Partie 2 Etude personnelle. Prise en charge d'une pathologie rare, la NOHL :

Quelle place pour l'officine ?

I. Maladies mitochondriales : généralités

Les maladies mitochondriales regroupent une grande variété de pathologies dont le dénominateur commun est un déficit du métabolisme énergétique dû à un dysfonctionnement de la phosphorylation oxydative (OXPHOS). Ce sont des maladies d'origine génétique et secondaires à une anomalie de l'ADN mitochondrial ou nucléaire qui touchent 2.5/100 000 personnes.

Il s'agit des maladies métaboliques les plus fréquentes avec une incidence de 1/5000 naissances.

Les mitochondriopathies regroupent un ensemble de pathologies qui peuvent survenir à n'importe quel âge et peuvent toucher tous les tissus. Elles peuvent atteindre un organe, comme nous le verrons dans la neuropathie optique héréditaire de Leber, mais le plus souvent ce sont plusieurs organes différents qui sont atteints à l'origine d'une expression clinique de ces pathologies très hétérogène, avec des signes cliniques peu spécifiques rendant le diagnostic difficile. Les mitochondriopathies sont dues soit à un défaut de l'ADN mitochondrial, soit à un défaut de l'ADN nucléaire, la grande majorité des protéines de la phosphorylation oxydative (OXPHOS) étant codées par des gènes nucléaires.

A. Mitochondrie

Les mitochondries sont des organites intracellulaires d'un micron de diamètre et de forme plus ou moins allongée. Leur rôle physiologique est primordial. En effet, elles sont responsables de la production énergétique de la cellule. On les surnomme le centre énergétique de la cellule et sont le siège de nombreuses réactions métaboliques. Elles sont présentes dans toutes les cellules de l'organisme à l'exception des globules rouges, ce qui explique qu'en cas de pathologie tous les organes puissent être atteints. Leur nombre est variable d'une cellule à une autre. Plus la cellule est consommatrice d'énergie, plus le nombre de mitochondries est important. L'activité d'une mitochondrie s'évalue toujours sur tissu frais : biopsie du muscle, du foie ou du rein.

1. Organisation structurale

Découverte pour la première fois en 1857, les mitochondries n'ont pu être isolées qu'en 1932 par Bensley et al.

Elles sont constituées d'une double membrane externe et interne qui délimitent 3 milieux : le milieu extra-mitochondrial ou cytoplasme de la cellule, l'espace inter-membranaire et la matrice. Elles possèdent leur propre ADN, l'ADN mitochondrial (ADNmt) et sont transmises par la mère.

La membrane externe est constituée de 70% de protéines et 30% de lipides. Elle contient des porines ce qui la rend perméable aux ions et aux petites molécules.

La membrane interne, beaucoup moins perméable que la précédente est constituée de 75% de protéines et 25% de lipides. Elle contient les transporteurs d'électrons nécessaires aux différentes réactions qui ont lieu dans la mitochondrie. Elle forme des invaginations appelées crêtes qui augmentent la surface de la membrane et qui sont le lieu privilégié de la phosphorylation oxydative.

La matrice contient de nombreuses enzymes, tout le matériel génétique ADNmt, ARNt (ARN de transfert) et les mitoribosomes.

Entre les deux membranes, il y a l'espace inter-membranaire qui contient de nombreux protons.

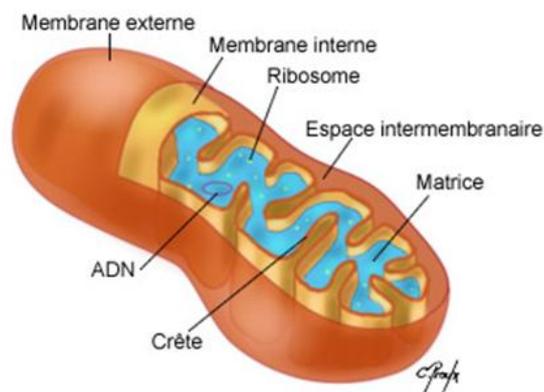


Figure 3: Schéma de l'organisation structurale de la mitochondrie (26)

2. *Rôle/Fonctionnement*

Encore appelées « centrale énergétique » de la cellule, les mitochondries sont le siège de nombreuses réactions à l'origine de la synthèse d'ATP. En 1948-50, Kennedy et Lehninger montrent que le cycle de Krebs, la β -oxydation et la phosphorylation oxydative ont lieu dans la mitochondrie. Plus tard, il sera découvert que c'est dans la matrice qu'ont lieu toutes les réactions du cycle de Krebs (ou cycle de l'acide citrique) à la phosphorylation oxydative.

En dehors de son rôle essentiel dans la synthèse d'ATP, la mitochondrie participe : à la synthèse de nombreux composés tels que les hormones stéroïdes, le cholestérol, l'hème ; à la régulation de la concentration intracellulaire de calcium ; à la modulation de la mort cellulaire ; à la production et à la neutralisation des Radicaux Libres Oxygénés (RLO) et à la thermogénèse.

Dans le cadre de notre travail, les maladies mitochondriales ayant pour origine un déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale, nous détaillerons dans ce paragraphe le métabolisme énergétique et la synthèse d'ATP et nous aborderons succinctement le rôle de la mitochondrie dans la production de RLO.

a) Métabolismes énergétiques intermédiaires

Le catabolisme aérobie complet du glucose, source énergétique essentielle, implique trois processus : la glycolyse, le cycle de Krebs et la chaîne des oxydations phosphorylantes.

La glycolyse, de localisation cytoplasmique, aboutit à la production de 2 molécules d'ATP, 2 molécules de NADH et 2 molécules de pyruvate. Le pyruvate est importé dans la mitochondrie où il est oxydé et décarboxylé par la pyruvate déshydrogénase en acétylCoA. L'acétylCoA est ensuite pris en charge par le cycle de Krebs, dans la matrice mitochondriale, pour conduire à la production de dérivés réduits : NADH et FADH₂.

En dehors du glucose, les acides gras provenant de l'hydrolyse des triglycérides et les acides aminés constituent les deux autres sources énergétiques qui, après métabolisation via le cycle de Krebs aboutissent aux équivalents réduits NADH et FADH₂.

Brièvement, ce cycle, découvert en 1937 par Hans Adolf Krebs, se déroule dans la matrice de la mitochondrie. Il est la voie terminale de l'oxydation du glucose, des acides gras et des acides aminés. On parle de cycle car le dernier élément, à savoir l'oxalo-acétate est aussi un élément qui intervient dans la première réaction du cycle. Le cycle de Krebs est un enchaînement de 8 réactions permettant à partir d'un métabolite commun des trois substrats énergétiques,

l'acétylCoA d'obtenir des dérivés réduits qui entreront par la suite dans la phosphorylation oxydative, à savoir trois molécules de NADH et une molécule de FADH₂.

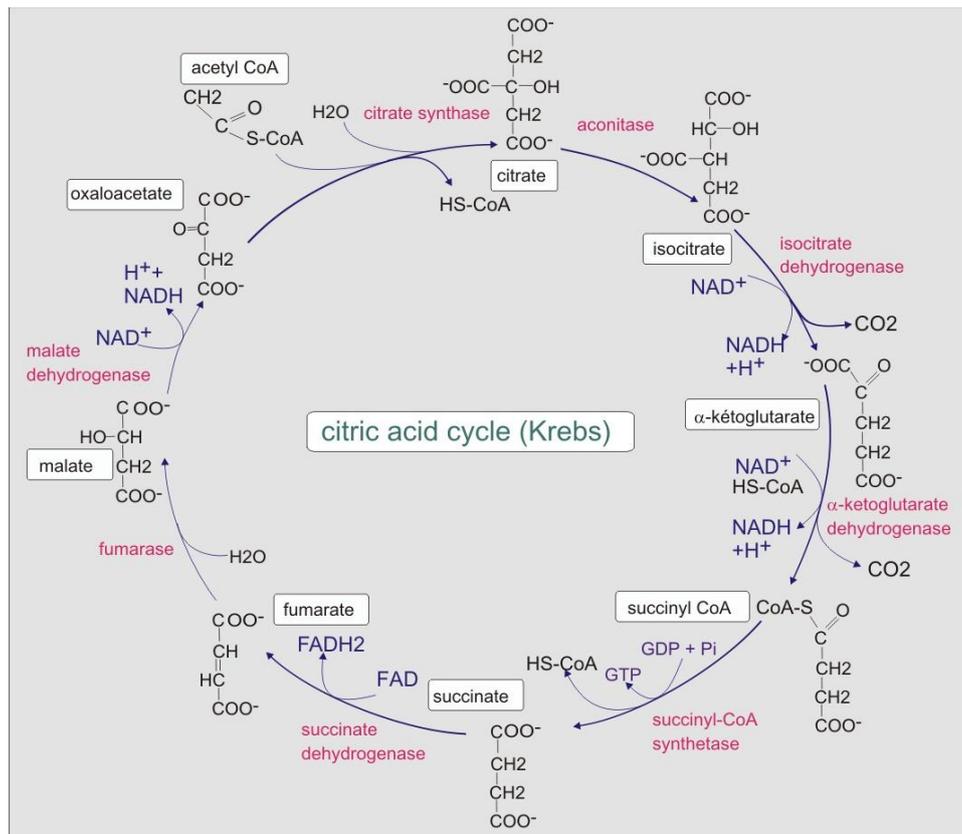
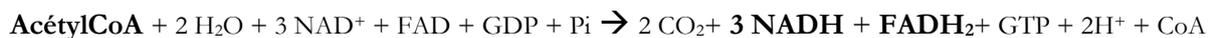


Figure 4: Schéma du cycle de Krebs ou cycle de l'acide citrique (27)(28)

Bilan d'un tour du cycle de Krebs:



b) Phosphorylation oxydative :

La réoxydation des dérivés réduits issus des métabolismes intermédiaires, NADH, FAHD₂, fait intervenir la chaîne des oxydations phosphorylantes.

Cette phosphorylation a été découverte pour la première fois par Peter MITCHELL, ce qui lui a permis d'obtenir le prix Nobel de chimie en 1978.

Cette chaîne respiratoire ou chaîne de transport des électrons est constituée d'un ensemble de 4 complexes multienzymatiques situés dans la membrane interne qui fonctionnent comme des transporteurs d'électrons et qui sont, avec l'ATP synthase, responsables de la phosphorylation oxydative :

Le **complexe I**, constitué de 40 sous-unités, qui a une action NADH-coenzyme-Q-oxydo- réductase.

Le **complexe II**, constitué de 4 sous-unités, possède une activité Succinate-coenzyme-Q-oxydo-réductase.

Le **complexe III**, composée de 11 sous-unités, a une activité Coenzyme-Q-cytochrome c-oxydo-réductase.

Le **complexe IV**, comprenant 13 sous-unités, a une activité Cytochrome c oxydase (27).

L'**ATPase** (parfois appelé complexe V), composée de 14 sous unités, assure la synthèse d'ATP à partir de l'ADP et du phosphate inorganique.

Le **Coenzyme Q** (ubiquinone) et le **cytochrome c** sont des transporteurs mobiles de la phosphorylation oxydative (OXPHOS).

La phosphorylation oxydative a lieu au niveau de la chaîne respiratoire située dans la membrane mitochondriale interne. Elle permet, en ré-oxydant les molécules de NADH et FADH₂ produites dans le cycle de Krebs, d'aboutir à une consommation d'oxygène et à une production d'ATP par phosphorylation de l'ADP mitochondrial.

Le NADH, dérivé du nicotinamide, et le FADH₂ sont des coenzymes capables de véhiculer des électrons et des protons à la chaîne de transport située dans la membrane interne.

L'oxydation d'une molécule de NADH et d'une molécule de FADH₂ vont permettre de libérer un proton et 2 électrons chacun.



Dans phosphorylation oxydative (OXPHOS), les molécules de NADH formées dans le cycle de Krebs cèdent ses 2 électrons à la NADH déshydrogénase du complexe I. Ces électrons vont cheminer du complexe I jusqu'à l'oxygène moléculaire via les Coenzyme-Q-complexe III-cytochrome c-complexe IV.

Le FADH₂ quant à lui va transférer ses électrons sur le complexe II. Le cheminement des électrons est ensuite identique à celui suivi par les électrons fournis par le NADH (Coenzyme-Q-cytochrome c-complexe IV).

A chaque fois qu'un électron traverse l'un de ces complexes, un proton est pompé à travers le complexe pour le faire passer de la matrice vers l'espace inter-membranaire. Il y a alors formation d'un gradient de protons qui va permettre d'actionner l'ATP synthase, ceci permet ainsi l'oxydation du NADH en NAD⁺.

Les protons accumulés dans l'espace inter-membranaire retournent alors dans la matrice en passant par l'ATP synthase. C'est une pompe ionique qui fonctionne dans le sens du gradient de concentration. Elle est constituée de deux sous-unités : une sous-unité F₀ intégrée à la membrane et une sous-unité F₁ qui baigne dans la matrice mitochondriale. Ceci permet d'assembler un phosphate inorganique à une molécule d'ADP pour former une molécule d'ATP.

Une molécule de NADH va fournir 2,5 molécules d'ATP et une molécule de FADH₂ va fournir 1,5 molécules d'ATP. En parallèle, l'oxygène accepteur d'électron sera réduit en molécules d'eau.

Si on prend en guise d'exemple l'oxydation du glucose, ce dernier après avoir subi les étapes de la glycolyse, du cycle de Krebs et l'oxydation phosphorylante de la chaîne respiratoire génère 36 molécules d'ATP.

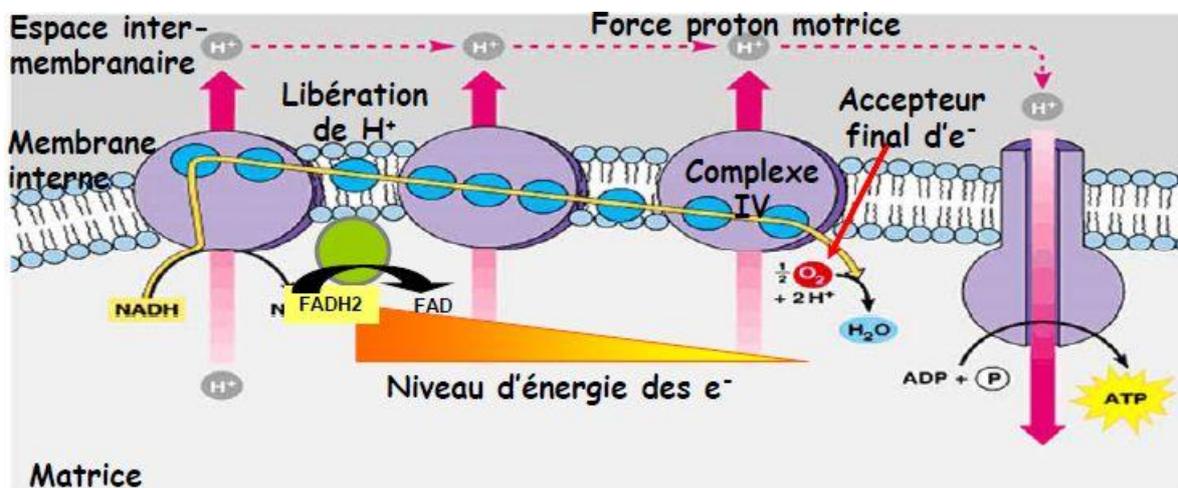
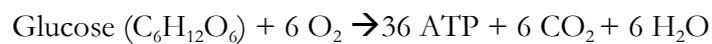


Figure 5: Schéma de la phosphorylation oxydative (OXPHOS)

On peut aisément comprendre que si le fonctionnement d'un des 5 complexes est altéré, alors c'est toute la chaîne qui dysfonctionne entraînant alors une baisse de production d'énergie pour la cellule.

c) Production de radicaux libres oxygénés, RLO

Ces espèces réactionnelles dérivent de l'oxygène moléculaire. Elles comprennent des radicaux libres mais aussi des espèces non radicalaires. Parmi les radicaux libres oxygénés (RLO), on trouve l'anion superoxyde O₂⁻, le radical hydroxyl OH[·] et comme espèces non radicalaires, le peroxyde d'hydrogène H₂O₂.

Tous les RLO sont synthétisés à faibles taux par des fonctions physiologiques de la cellule par le biais de NADH oxydases membranaires dont la fonction est la production d'anions

superoxydes ; mais également par d'autres enzymes comme le cytochrome P450, les cycloxygénases, les lipoxygénases et la xanthine oxydase.

En dehors de cette production « physiologique », la majeure partie des RLO est produite par la mitochondrie où les complexes I et III de la phosphorylation oxydative (OXPHOS) sont impliqués. La part de ces deux complexes dans la formation d'anions superoxydes semble variable en fonction des tissus : contribution du complexe III essentiellement dans le cœur, alors que la contribution du complexe I est majoritaire dans le cerveau. Un rôle du complexe II dans la modulation de la production d'anions superoxydes par le complexe I et III a été évoqué en 2012.

B. Génétique mitochondriale

La génétique mitochondriale est caractérisée par la double origine génétique de la chaîne des oxydations phosphorylantes.

1. ADN mitochondrial :

Les mitochondries sont les seuls organites à posséder leur propre génome. L'ADN mitochondrial est circulaire, bicaténaire, de 5 microns de diamètre, très compact et dépourvu d'introns. Il est composé de 16 569 paires de bases, ce qui est relativement petit en comparaison au génome nucléaire qui est composé de $3,3 \cdot 10^9$ paires de bases (28).

Cet ADN mitochondrial a été mis en évidence pour la première fois en 1965 par les Professeurs SCHTAZ et NASS. Il possède son propre code génétique : 37 gènes dont 13 codent pour des protéines de la chaîne respiratoire qui appartiennent aux complexes I, III, IV et V. Il s'agit des sous-unités ND1 à ND6 et ND4L du complexe I, du cytochrome b du complexe III, des sous-unités COX I à III du complexe IV et des sous-unités ATP 6 et 8 du complexe V. Les 24 autres gènes codent pour les ARNr (ARN ribosomiaux) qui permettent la synthèse des 13 protéines mitochondriales et les ARNt (ARN de transfert) de la mitochondrie.

Cet ADN se transmet de manière non mendélienne, la transmission est uniquement maternelle.

La répartition des mitochondries dans les cellules filles se fait de manière aléatoire, il est donc possible de trouver dans une même cellule ou un tissu un ADN mitochondrial sauvage et un ADN mitochondrial muté. On parle alors d'hétéroplasmie. L'importance de l'atteinte dépend de la quantité d'ADN mitochondrial muté retrouvé dans les cellules. Ce phénomène sera à l'origine d'une expression variable des anomalies selon les tissus et les individus.

Les maladies mitochondriales peuvent être dues soit à des anomalies touchant l'ADN mitochondrial (transmise par la mère) soit à un dysfonctionnement de la mitochondrie avec pour origine une anomalie au niveau de l'ADN nucléaire.

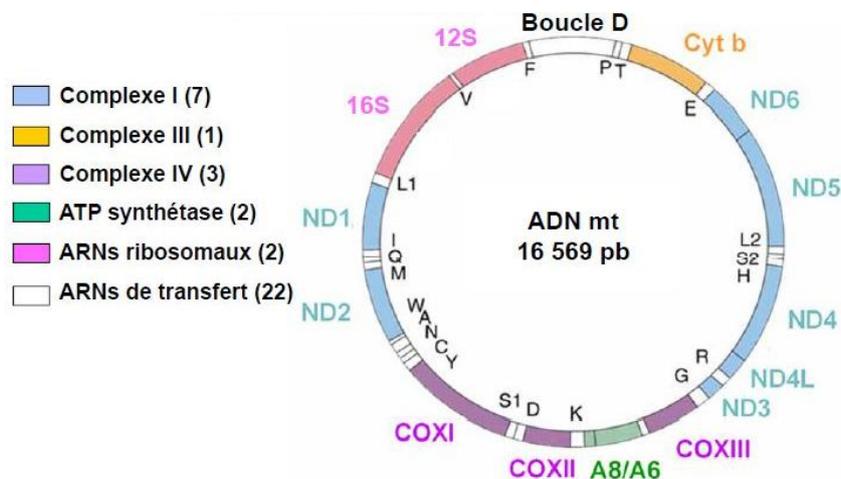


Figure 6: Schéma de l'ADN mitochondrial (29)

2. ADN nucléaire

Toutes les protéines mitochondriales, à l'exception des 13 codées par l'ADN mitochondrial, sont codées par le génome nucléaire, soit 72 des 85 sous-unités de la chaîne mitochondriale des oxydations phosphorylantes.

En effet, l'ADN nucléaire est impliqué dans de nombreux aspects nécessaires au fonctionnement de la chaîne phosphorylante comme l'importation, la réplication et l'expression de l'ADN mitochondrial.

La figure 7 ci-dessous, illustre les interactions entre l'ADN mitochondrial et l'ADN nucléaire pour parvenir à une chaîne respiratoire fonctionnelle ainsi que les différentes étapes pouvant entraîner un déficit de la phosphorylation oxydative (OXPHOS), aussi bien au niveau nucléaire que mitochondrial

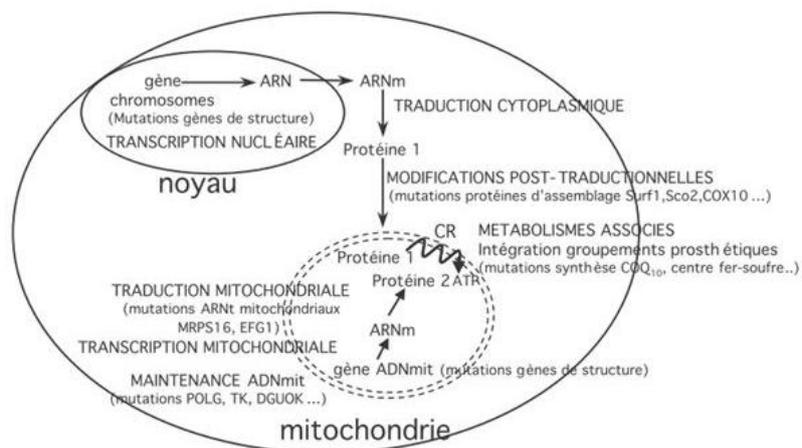


Figure 7: Interactions entre l'ADN mitochondrial et l'ADN nucléaire (30)

3. Anomalies moléculaires des maladies mitochondriales

Les mutations responsables des maladies mitochondriales sont multiples. Elles peuvent être portées par l'ADN mitochondrial ou par l'ADN nucléaire.

a) Anomalies de l'ADN mitochondrial

La figure 8 et le tableau 4 ci-dessous présentent la carte de morbidité de l'ADN mitochondrial et les syndromes associés. Parmi ces anomalies, on rencontre des mutations ponctuelles, le plus souvent à transmission maternelle, mais on peut également retrouver des délétions de grande taille dans des cas sporadiques comme le syndrome de Kearns-Sayre (KSS) (30).

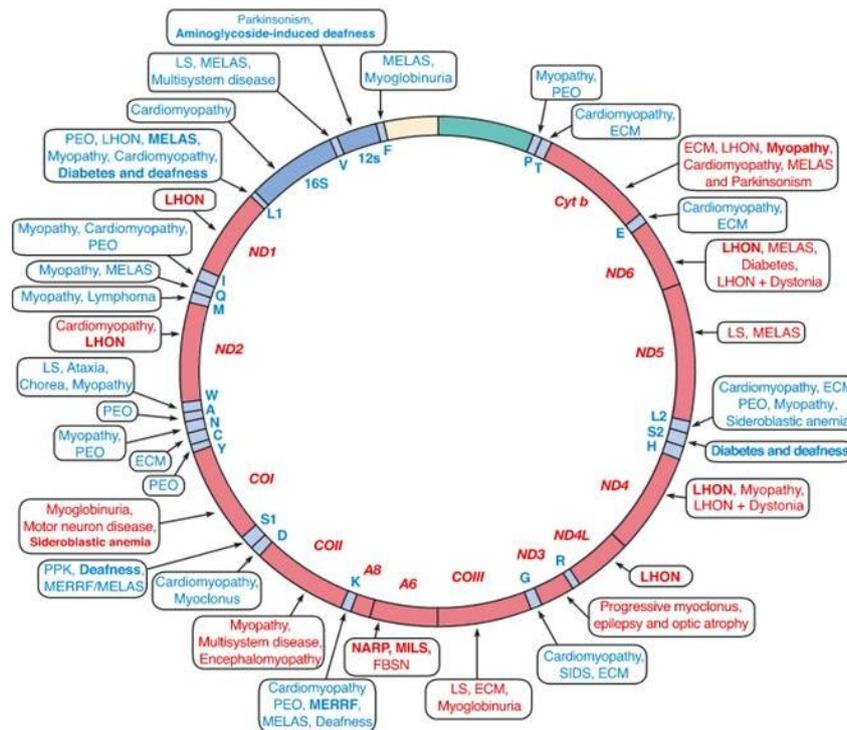


Figure 8: Carte de morbidité du génome mitochondrial humain (33)

	mtDNA mutation	
CPEO	3243 tRNA ^{Leu} (UUR)	
Cardiomyopathy with or without encephalopathy	4269 tRNA ^{Ile}	
	4317 tRNA ^{Ile}	
	3260 tRNA ^{Leu} (UUR)	
	3243 tRNA ^{Leu} (UUR)	
KSS	Deletion/duplication, 3243 tRNA ^{Leu} (UUR)	
	8344 tRNA ^{Lys}	
MELAS	3243 tRNA ^{Leu} (UUR)	
	11084 ND4	
	3271 tRNA ^{Leu} (UUR)	
MERRF	8344 tRNA ^{Lys}	
	8356 tRNA ^{Lys}	
NARP	8993 ATPase 6	
Pearson's syndrome	LHON	ND4 (11778)
		ND1 (3460)
		ND6 (14484)
		8344 tRNA ^{Lys}
Leigh's syndrome	8993 ATPase 6	
	3243 tRNA ^{Leu} (UUR)	
Diabetes mellitus and deafness	3243 tRNA ^{Leu} (UUR)	

Tableau 4: Anomalies de l'ADNmt et syndromes associés (34)

b) Mutations des gènes nucléaires

Les mutations des gènes nucléaires représentent les causes les plus importantes des maladies mitochondriales, surtout chez les enfants. Du fait du très grand nombre de gènes nucléaires impliqués dans les fonctions mitochondriales, les anomalies peuvent concerner :

- Les gènes impliqués dans l'assemblage des complexes de la phosphorylation oxydative (OXPHOS)
- Les gènes impliqués dans la synthèse des cofacteurs de la chaîne respiratoire telle que le CoQ₁₀
- Les gènes impliqués dans la synthèse des protéines codées par l'ADN mitochondrial
- Les gènes impliqués dans la réplication de l'ADN mitochondrial

La figure 9 ci-dessous présente la répartition des anomalies mitochondriales et nucléaires sur la phosphorylation oxydative (OXPHOS).

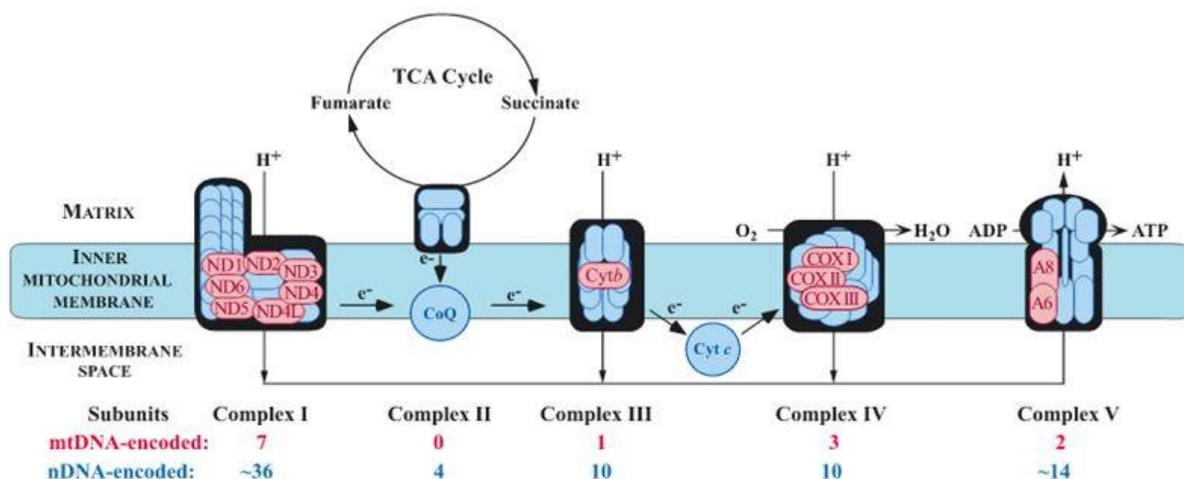


Figure 9: Répartition des anomalies mitochondriales et nucléaires sur la phosphorylation oxydative (OXPHOS) (32)

C. Approches diagnostiques

La première étape du diagnostic d'une maladie mitochondriale est l'analyse clinique comprenant l'âge du début, les symptômes et l'histoire familiale.

Des symptômes évocateurs de la maladie mitochondriale (surdité, troubles visuels ou nerveux, diabète, intolérances musculaires à l'effort, décès inexplicables dans l'enfance) doivent être recherchés de façon à identifier un mode de transmission génétique.

Cette approche clinique, devant tout symptôme évocateur d'une maladie mitochondriale, doit être complétée par des examens cliniques : IRM cérébrale, électromyogramme (EMG), électrorétinogramme (ERG).

En parallèle de l'imagerie, un bilan métabolique doit être réalisé. En effet, en présence d'un déficit de la chaîne respiratoire, on notera : une hyperlactacidémie persistante (> 2.2 mM), une élévation du rapport lactate/pyruvate (> 15) et du rapport des corps cétoniques 3-hydroxybutyrate/acétoacétate.

En effet, un déficit de la chaîne respiratoire provoque une modification profonde des équilibres d'oxydo-réductions cytoplasmiques et mitochondriaux par accumulation d'équivalents réduits (NADH, FADH₂). Dans la mitochondrie, cette accumulation de NADH pousse à la transformation de l'acétoacétate en 3-hydroxybutyrate entraînant une élévation du rapport 3-hydroxybutyrate/acétoacétate.

De la même façon, dans le cytoplasme, la transformation du pyruvate en lactate est favorisée et le rapport lactate/pyruvate s'élève avec une augmentation secondaire de la concentration en lactate.

L'existence d'une hyperlactacidémie persistante et d'une perturbation des équilibres redox représentent donc une indication formelle d'une exploration enzymologique de la chaîne respiratoire. Ces explorations sont réservées à des laboratoires spécialisés. Elles font appel à des techniques par polarographie ou spectrophotométrie.

Les approches polarographiques permettent de mesurer la consommation d'oxygène des mitochondries isolées à partir de petites biopsies musculaires.

Les méthodes spectrophotométriques permettent de mesurer les activités des complexes de la chaîne respiratoire en utilisant les donneurs ou récepteurs d'électrons spécifiques.

La figure 10 ci-après, extraite de l'article de AURE, résume les approches diagnostiques des maladies mitochondriales à expression neurologique.

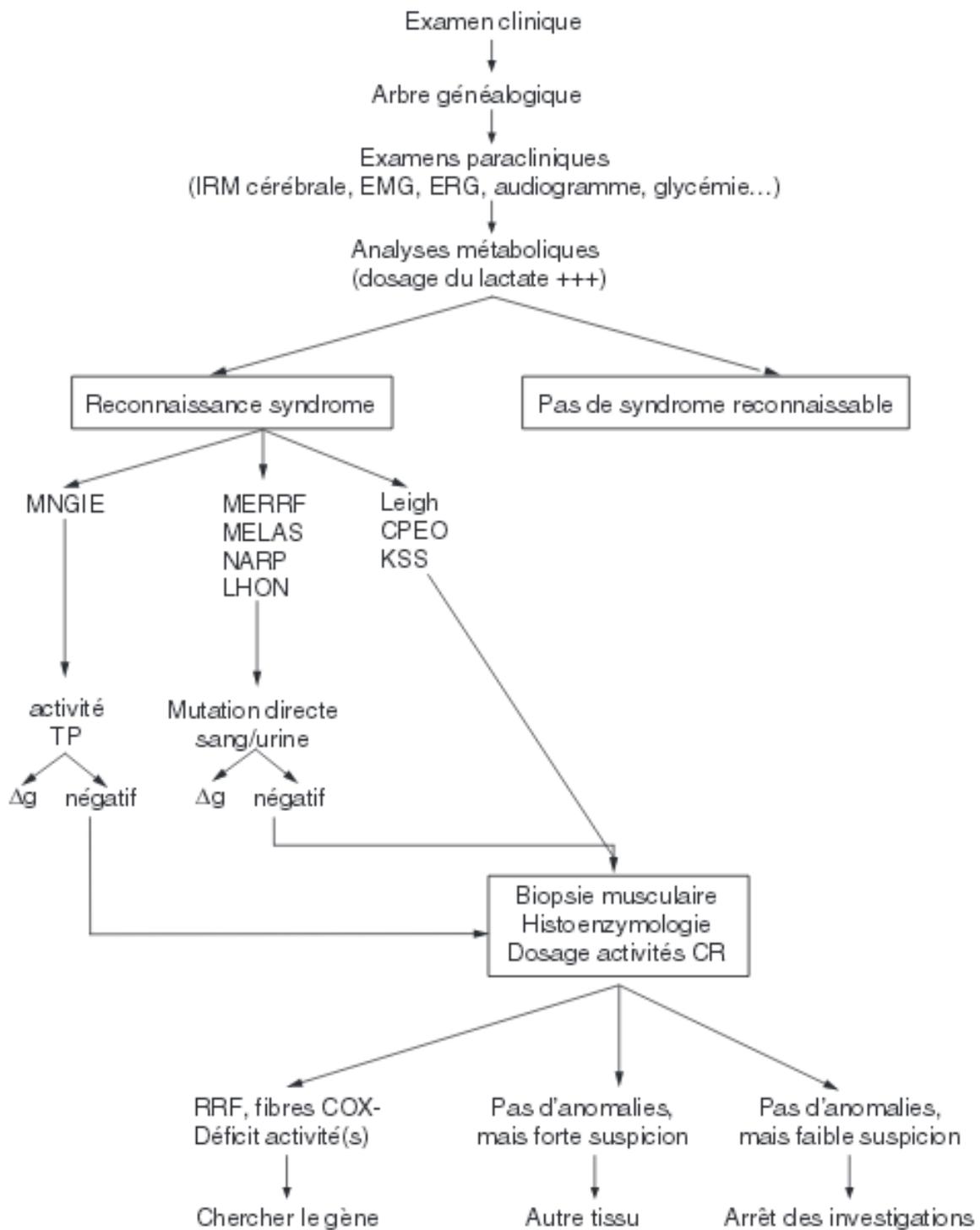


Figure 10: Approches diagnostiques des maladies mitochondriales à expression neurologique (30)

D. Conseil génétique

Le conseil génétique, c'est évaluer la probabilité pour qu'une maladie survenue dans une famille s'y manifeste à nouveau.

L'évaluation du risque pose des problèmes de conduite et de comportement dont les principaux ont trait à la volonté d'entreprendre une grossesse ou, au contraire, à la décision d'interrompre une gestation déjà débutée si l'enfant est reconnu atteint, cette dernière circonstance étant rendue possible grâce aux progrès du diagnostic prénatal pour la pathologie héréditaire.

Le diagnostic prénatal (DPN) est donc réservé aux familles où il y a déjà un cas index chez qui le diagnostic d'une maladie mitochondriale a été établi par identification de la mutation en cause.

La recherche de mutation trouvée chez le cas index va permettre d'identifier par la suite les individus porteurs de cette mutation ; le risque pour la descendance d'une femme porteuse d'une mutation étant élevé.

Dans le cadre des maladies mitochondriales, un diagnostic prénatal peut être proposé pour prévenir d'une récurrence de la maladie. Mais il est difficile de se prononcer car la proportion d'ADN muté dans les villosités chorales ne permet pas de connaître la proportion dans d'autres tissus fœtaux.

On estime néanmoins que la présence de plus de 80% de molécules mutées est de mauvais pronostic.

E. Traitements

Il n'y a, à l'heure actuelle, aucune thérapie capable de guérir les maladies mitochondriales.

Le traitement est uniquement symptomatique. Les « approches pseudo-thérapeutiques » consistent en des recommandations diététiques voire des suppléments en cofacteurs de la chaîne respiratoire, et en éviction de tout médicament connu pour avoir des effets délétères sur la chaîne respiratoire.

Ces médicaments pouvant altérer le fonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale doivent être connus des professionnels de santé et en particulier du pharmacien d'officine.

Ces médicaments peuvent être classés selon leur mode d'interaction en 5 groupes :

- **Altération du fonctionnement du complexe I** (les plus nombreux)

On rencontre dans cette catégorie :

- ✓ les neuroleptiques,
- ✓ les barbituriques,
- ✓ les antihypertenseurs de la classe des inhibiteurs calciques,
- ✓ certains anesthésiques locaux comme la bupivacaine,
- ✓ les antidiabétiques oraux de la classe des biguanides et des thiazolidinediones.
- ✓ (on trouve également dans ce groupe un insecticide, le roténone).

- **Altération du fonctionnement des autres complexes :**

- ✓ le cyanure, un poison bien connu du complexe IV
- ✓ le valproate qui semblerait interagir avec les complexes I et IV de la chaîne respiratoire.
- ✓ l'antimycine A, à l'origine de l'altération du complexe III.

- **Découplage de la chaîne des oxydations phosphorylantes**

On rencontre dans cette catégorie :

- ✓ les antiparkinsonniens comme le Tolcapone,
- ✓ les anti-inflammatoires non stéroïdiens (Diclofénac),
- ✓ les anesthésiques généraux (Propofol)
- ✓ et les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (Fluoxétine)

- Majoration du stress oxydatif à l'origine de dommages des protéines et de l'ADN mitochondrial
 - ✓ la doxorubicine, un anticancéreux s'intercalant entre les 2 chaînes de l'ADN,
 - ✓ les hypocholestérolémiants de la famille des fibrates
 - ✓ l'amiodarone, un anti-arythmique de classe III.

- Inhibition de la réplication de l'ADN mitochondrial et de la synthèse des protéines.

On retrouvera dans cette catégorie, les antirétroviraux inhibiteurs de la transcriptase inverse qui agissent en inhibant l'ADN polymérase γ nécessaire à la réplication de l'ADN mitochondrial.

La figure 11 ci-dessous présente les différents points d'impact des médicaments à l'origine d'un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire

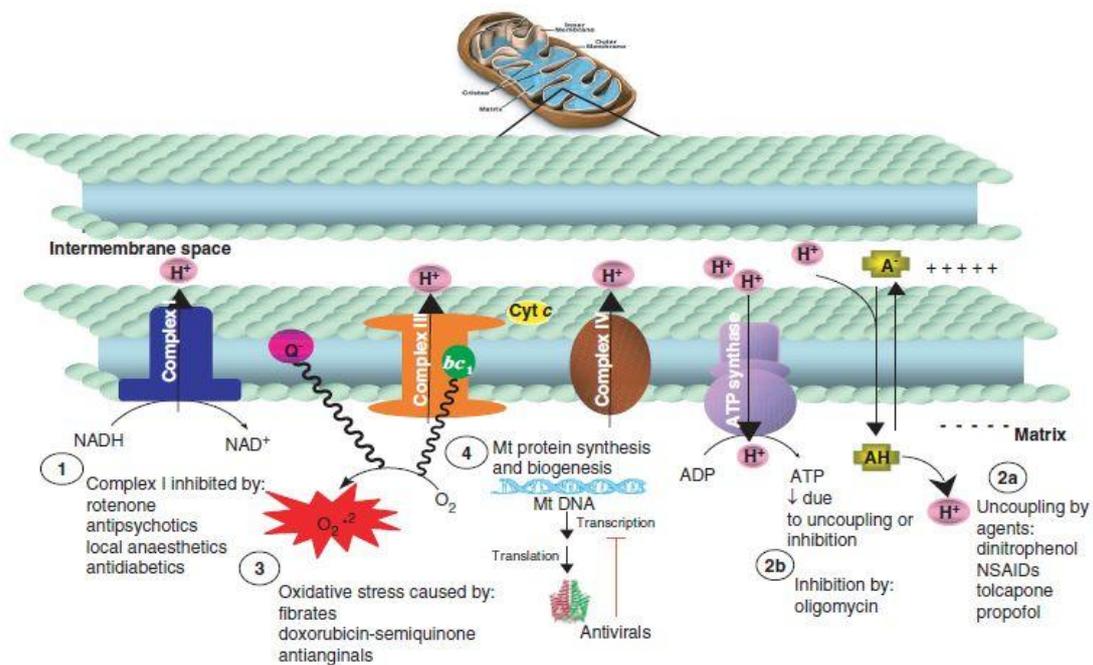


Figure 11: Points d'impact des médicaments à l'origine d'un dysfonctionnement de la phosphorylation oxydative (OXPHOS)(31)

II. Etude de la NOHL (Neuropathie Optique Héréditaire de Leber)

Dans le cadre de ce travail, notre choix s'est porté sur la Neuropathie Optique de Leber pour deux raisons :

- C'est une pathologie qui est explorée et prise en charge sur le groupe hospitalier de Pellegrin,
- Une approche de traitement spécifique a été développée au CHU de Bordeaux par le Professeur Cyril GOIZET, spécialisé en Génétique médicale.

La neuropathie optique héréditaire de Leber (N°Orpha : 104) est une maladie génétique affectant surtout les jeunes hommes.

Elle doit son nom à Théodor VON LEBER, ophtalmologue allemand , qui fût le premier à donner une description clinique de la maladie en 1871 (28).

Le mode de transmission fut longtemps considéré comme hérité du chromosome X et ce n'est qu'en 1972 qu'ERICKSON propose un mode de transmission maternel impliquant la mitochondrie.

La première association d'une mutation de l'ADN mitochondrial avec la NOHL fût établie en 1988 par WALLACE.

Cette pathologie est caractérisée par un dysfonctionnement du nerf optique lié à des mutations sur l'ADN mitochondrial (32). C'est la maladie mitochondriale la plus fréquente. La prévalence est de 1/15000 à 1/50000 personnes (1.5/100 000 personnes (5)).

La maladie touche plus souvent les hommes que les femmes avec un ratio de 5 hommes pour 1 femme (33). Elle se déclare généralement entre 20 et 30 ans chez les hommes et entre 30 et 40 ans chez les femmes (34).

Elle est de transmission maternelle (non mendélienne). En effet, durant la fécondation, seules les mitochondries de la mère sont présentes. Toutes les personnes porteuses d'une mutation de l'ADN mitochondrial ne développeront pas la maladie ; on parle de pénétrance incomplète. Ainsi, 30 à 50 % des hommes et 80 à 90 % des femmes porteurs de l'anomalie ne développeront pas la maladie (34).

A. Physiopathologie

Cette pathologie se caractérise par une baisse brutale de la vision au centre de l'œil (34) formant un scotome central ainsi qu'une dyschromatopsie, c'est-à-dire un trouble de la perception des couleurs. L'acuité visuelle passe ainsi de 10/10 à environ 1/10, 1/20 voire moins. Il ne reste alors que la vision périphérique qui permet aux personnes atteintes de se déplacer.

Cette baisse de la vision touche d'abord un premier œil, le second est souvent touché dans les semaines qui suivent (35). Dans 95% des cas, le deuxième est atteint dans l'année qui suit. Le nadir, c'est-à-dire, le point visuel le plus bas est atteint en 4 à 6 semaines après le début des symptômes.

Pour la majorité des patients, la baisse d'acuité visuelle est définitive. Dans de très rares cas, des guérisons spontanées ont été décrites, parfois même plusieurs années après le début de la maladie. En fonction du type de mutation de l'ADNmt, il est possible d'observer une récupération visuelle modérée (développé ci-après).

D'autres symptômes possibles mais rares ont pu être identifiés et qui sembleraient liés au dysfonctionnement mitochondrial (28), à savoir :

- un trouble de la conduction cardiaque (allongement QT = ECG systématique lors du diagnostic de la neuropathie optique héréditaire de Leber (28)),
- une déformation de la colonne vertébrale (cyphose)
- et des anomalies neurologiques (ataxie, dystonie, encéphalopathie).

1. Rappel anatomique de l'œil

L'œil humain est constitué d'un globe oculaire composé de 3 tuniques qui entourent le corps vitré, principalement constitué d'eau et qui maintient la rétine contre les parois de l'œil.

La tunique externe est formée par la **sclérotique** « le blanc de l'œil » qui donne la forme de l'œil ; c'est la plus résistante. Sur l'avant, elle est percée d'un orifice pour la cornée. Il y a ensuite la **conjonctive** qui recouvre la sclérotique et produit un mucus lubrifiant. Enfin, la **cornée**, en continuité avec la sclérotique sur l'avant, permet le passage des rayons lumineux.

La tunique moyenne, composée de la **choroïde**. Cette membrane vascularisée tapisse l'intérieur du globe et assure la nutrition de la rétine. Elle forme en avant **l'iris** qui donne la couleur à l'œil. Cet iris est percé en son centre pour former la pupille, qui se dilate ou se contracte selon l'intensité de la lumière. On trouve ensuite le **corps ciliaire** qui sécrète l'humeur aqueuse, liquide transparent qui remplit l'espace entre la cornée et le cristallin et maintient la pression oculaire. Enfin, le **cristallin** permet de focaliser l'image sur la rétine en fonction de la distance. Sa courbure est modifiée par les muscles ciliaires afin de rendre la vision nette.

La tunique interne, quant à elle, comprend la **rétine** (détaillée plus bas). La **macula** assure une motilité visuelle maximale, car elle est formée de nombreuses cellules visuelles. La **papille** est la zone où les fibres se réunissent pour former le nerf optique. La **fovéa** est la région centrale de la macula où sont concentrés les cônes sensibles aux couleurs.

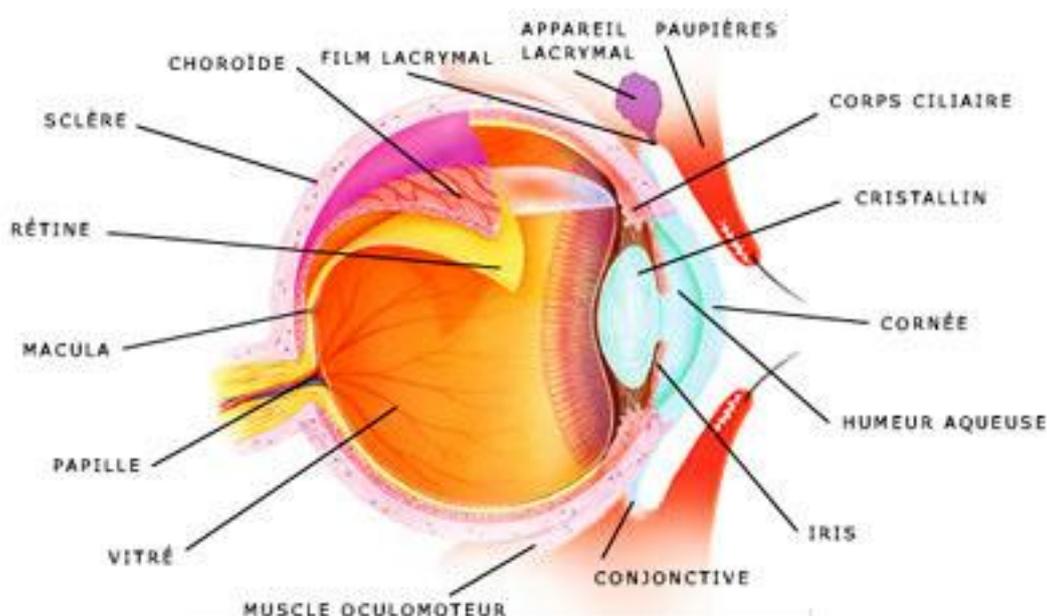


Figure 12: Schéma de l'œil humain (36)

La **rétine** est une fine membrane qui tapisse la face interne de l'œil. Elle permet de traduire les influx lumineux en influx nerveux. Elle est constituée de 3 couches :

- La première couche est composée de cellules photosensibles ou photorécepteurs : les bâtonnets qui permettent la vision nocturne et les cônes, contenant un grand nombre de mitochondries et qui ont donc un besoin énergétique important et qui permettent la vision diurne. Ils captent les signaux lumineux pour les transformer en signaux électrochimiques.
- La seconde couche est formée par les cellules bipolaires.
- Enfin la troisième couche est composée des cellules ganglionnaires qui récupèrent ces signaux électrochimiques pour les transformer en signaux électriques à l'origine de potentiels d'actions. Ceux-ci sont ensuite acheminés par le nerf optique jusqu'au cerveau. Les axones de ces cellules ganglionnaires forment le nerf optique qui conduit l'information visuelle au cerveau. Le bon fonctionnement des mitochondries le long des axones de ces cellules est donc essentiel au bon fonctionnement du nerf optique (34).

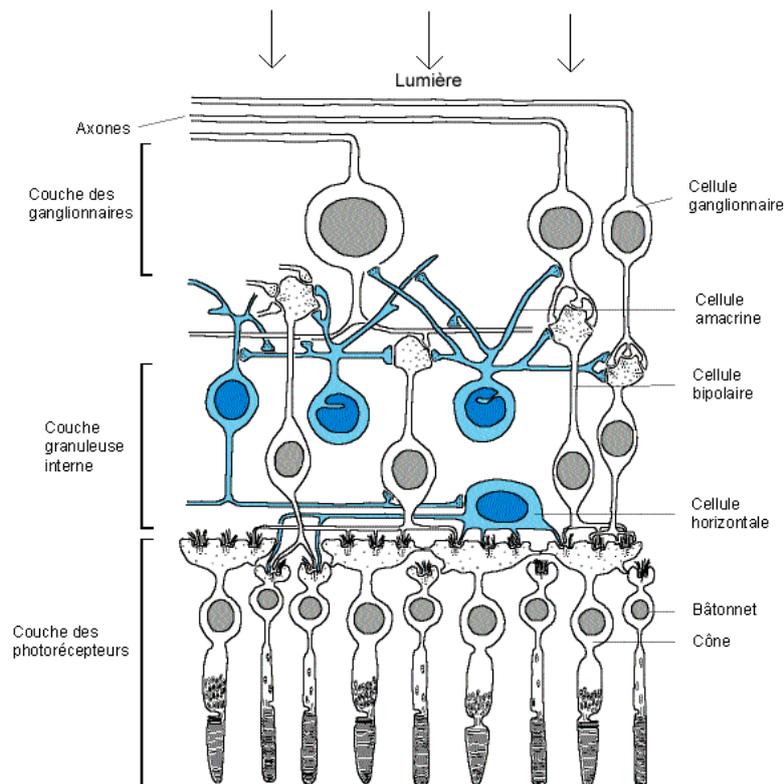


Figure 13: Organisation de la rétine (37)

2. Pathogénèse de la NOHL

La neuropathie optique héréditaire de Leber se caractérise par la dégénérescence des cellules ganglionnaires de la rétine (CGR) et une atrophie du nerf optique. La neuropathie optique héréditaire de Leber est due à des mutations de l'ADNmt dont l'atteinte semble porter sur le complexe I de la chaîne respiratoire la NADH ubiquinone réductase/NADH déshydrogénase. L'identification des mutations a été une avancée majeure qui a permis de comprendre les mécanismes de transmission de la maladie. Ces mutations sont à l'origine d'une **diminution de la production d'ATP** et une **augmentation du stress oxydatif** causant alors un dysfonctionnement des cellules ganglionnaires de la rétine responsables de la perte progressive de la vue et de la dyschromatopsie (mort de la fonction des cellules ganglionnaires de la rétine par apoptose) (38).

Plus de 15 mutations ont été observées dans cette pathologie, les principales sont répertoriées ci-dessous :

- ND₄ : mutation germinale causale,
- ND₆ : mutation germinale causale,
- ND₁ : mutation germinale causale,
- ATP₆ : mutation germinale causale,
- CO₃ : mutation germinale causale,
- CYB : mutation germinale causale,
- ND₂ : mutation germinale causale,
- ND₄-L : mutation germinale causale,
- ND₅ : mutation germinale causale,
- CO₁ : gène candidat testé.

Chez 90% des personnes atteintes de la pathologie, on retrouve principalement 3 mutations (33):

- **MT-ND₄ : m.11778G<A**

Il s'agit de la mutation la plus fréquente (39), puisqu'elle est présente chez 60% des patients. Elle a été identifiée pour la première fois par WALLACE en 1988. La mutation est caractérisée par la substitution d'une guanine par une adénine entraînant au niveau du codon 340 de la sous-unité 4 du complexe I le remplacement d'une arginine par une histidine. Cette mutation entraîne une diminution de 20% de l'activité du complexe I (28)(40).

- **MT-ND₁ : m.3460G<A**

Elle a été mise en évidence par HOWELL et HUOPONEN en 1991 et est présente dans 8 à 25% des cas. La mutation est caractérisée par la substitution d'une guanine par une adénine entraînant, au niveau du codon 52 de la sous-unité 1 du complexe I, le remplacement d'une alanine par une thréonine. Cette mutation entraîne une diminution de 79% de l'activité du complexe I (28)(40).

- **MT-ND₆ : m.14484T<C**

Elle a été découverte en 1992 par JOHNS, MACKEY et HOWELL. Elle est présente dans 10 à 15% des cas. La mutation est caractérisée par la substitution d'une thymine par une cytosine entraînant au niveau du codon 64 de la sous-unité 6 du complexe I le remplacement d'une méthionine par une valine.

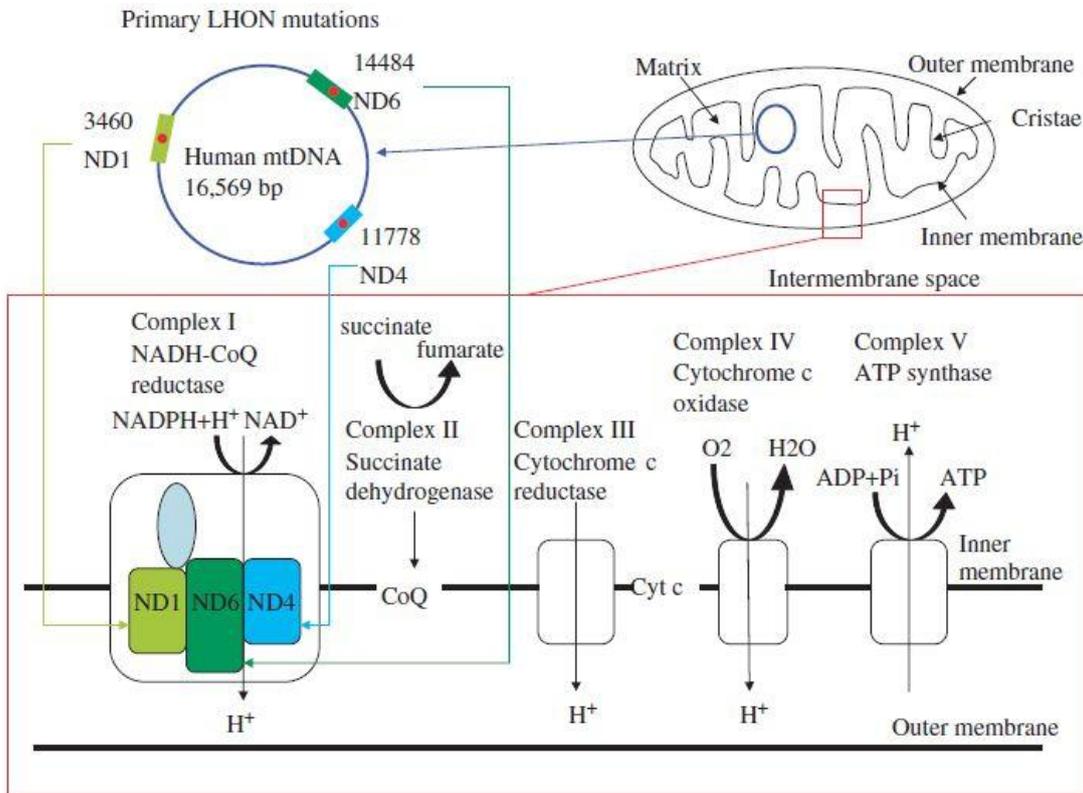


Figure 14: Localisation sur OXPHOS des 3 principales mutations responsable de la NOHL (44)

Il semblerait exister une corrélation **génotype/phénotype** (41). En effet, la mutation MT-ND₄:m.11778G<A représente la forme la plus sévère avec un taux de récupération visuelle faible compris entre 4 et 25%. Il y a souvent peu de chance de guérison. La présence de la mutation MT-ND₆:m.14484T<C est de meilleur pronostic au long terme avec une récupération visuelle de l'ordre de 37 à 58%. Enfin, la mutation MT-ND₁:m.3460G<A correspond à un phénotype intermédiaire avec une récupération visuelle comprise entre 22 et 25% (33,39,40,41).

Mitochondrial DNA Mutation	Visual Recovery	References
m.11778G>A	4%-25%	Newman et al [1991], Harding et al [1995]
m.14484T>C	37%-58%	Johns et al [1993], MacMillan et al [1998]
m.3460G>A	22%-25%	Johns et al [1992b], Harding et al [1995]

Tableau 5: Récupération visuelle en fonction des différentes mutations

Il est important de préciser qu'une personne porteuse de l'anomalie génétique ne sera pas forcément malade. En effet, la pénétrance de cette pathologie est incomplète, seuls 50% des hommes et 10% des femmes porteurs de mutations pathogènes développent la maladie (40). L'hétéroplasmie, répartition au hasard de l'ADN sauvage et de l'ADN muté dans les mitochondries des cellules filles, est à l'origine de cette variabilité d'expression de la maladie (33). D'autres facteurs tels que l'alcool ou le tabac (28)(35) mais également un traumatisme ou une anesthésie (33,34,42) favoriseraient le déclenchement des symptômes.

De plus, des études récentes sembleraient impliquer un locus de susceptibilité situé sur le chromosome X (40) qui pourrait expliquer la prédominance masculine de cette pathologie. Enfin, il semblerait que les hormones sexuelles féminines joueraient un rôle bénéfique et protecteur sur la phosphorylation oxydative (stress oxydatif), hypothèse en cours d'évaluation chez des femmes pré-ménopausées et ménopausées (33).

Ces éléments associés montrent que dans la pathogénèse de la maladie la mutation de l'ADNmt est nécessaire, mais qu'elle n'est pas suffisante pour induire les manifestations cliniques de la pathologie et place cette pathologie dans la catégorie des maladies multifactorielles où l'environnement, mais également d'autres éléments du génome contribuent à l'expression de la pathologie.

Le schéma ci-dessous résume l'état des connaissances sur la pathogénèse de la NOHL en évoquant les différents acteurs potentiellement responsables de la pathologie.

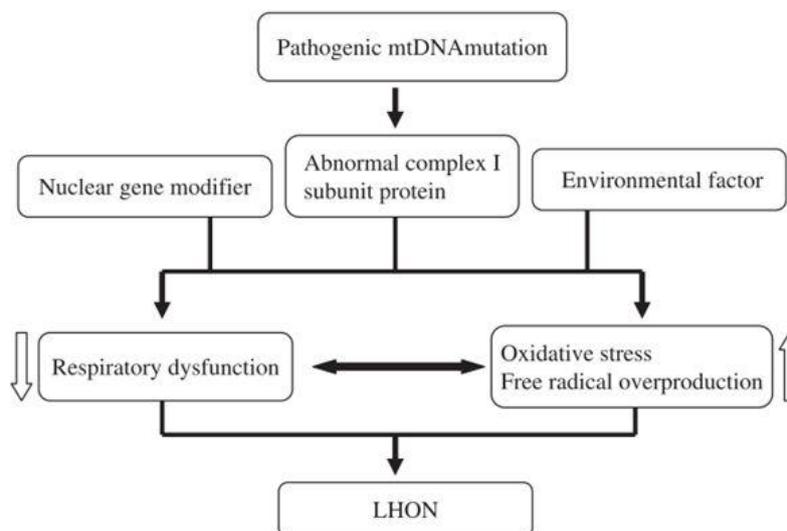


Figure 15: Mécanismes présumés responsables de la pathogénèse NOHL (44)

B. Diagnostic

Comme pour la majorité des maladies rares, le diagnostic est long et difficile. Ces pathologies sont souvent mal ou peu connues des médecins généralistes, ce qui retarde d'autant plus la prise en charge des malades.

Le diagnostic de la NOHL repose essentiellement sur (34) :

- **Un fond d'œil** qui permet de mettre en évidence une modification des vaisseaux sanguins au niveau de la rétine, une papille gonflée (pseudo-œdème), des télangiectasies péri-papillaires, une dégénérescence progressive de la couche des fibres nerveuses rétiniennes qui après 6 mois d'évolution conduit à une atrophie optique. Dans 20% des cas de neuropathie optique héréditaire de Leber, le fond d'œil est normal et ne doit pas faire exclure le diagnostic.
- **Un scan optique de l'œil** (OCT = tomographie par cohérence optique) qui permet de mesurer l'épaisseur de la couche des fibres nerveuses rétiniennes. Dans la NOHL, on note souvent un épaissement significatif de ces fibres.
- **Une angiographie** qui consiste à injecter un produit de contraste dans une veine du bras et à prendre des photos du fond de l'œil. Dans le cadre de la NOHL, ces clichés révèlent l'absence de diffusion du produit de contraste.
- **Une étude du champ visuel et des couleurs** permet de mettre en évidence une perte de la vision centrale (scotome central) et une dyschromatopsie (atteinte de la vision des couleurs pour le rouge et le vert (protan). Selon la règle de Kollner, les neuropathies optiques affectent d'avantage le système rouge/vert alors que les déficits du bleu sont plus caractéristiques des rétinites pigmentaires (28).
- **La mesure des potentiels évoqués visuels** (PEV) permet de suivre l'activité électrique du nerf optique. Cet examen va permettre de confirmer un dysfonctionnement du nerf optique. Il ne permet pas de différencier la neuropathie optique héréditaire de Leber des autres neuropathies optiques. Toutefois, il permet de diagnostiquer un patient atteint de neuropathie optique héréditaire de Leber quand le fond d'œil est normal.
- **Un électrorétinogramme** (ERG) permettant d'explorer l'activité électrique de la rétine. Dans la NOHL l'ERG sera normal étant donné que l'atteinte se situe au niveau des cellules ganglionnaires.

- **L'IRM cérébrale** permettra d'éliminer toute pathologie inflammatoire, infiltrante ou compressive du nerf optique. Elle sera utile dans le cadre d'un diagnostic différentiel afin d'écarter une sclérose en plaques (SEP).

A cette approche clinique, un **diagnostic biomoléculaire** réservé à des unités fonctionnelles d'histologie moléculaire doit être proposé pour étayer le diagnostic.

Le but est de rechercher une mutation du gène mitochondrial qui permettra de confirmer le diagnostic (gène MT-ND4, MT-ND1, MT-ND6 et MT-CYB). Il est néanmoins important de ne pas écarter le diagnostic même si aucune mutation n'est retrouvée.

Un diagnostic prénatal pourra être proposé dans les familles où la mutation est déjà connue; néanmoins l'interprétation positive du test reste complexe, les mutations de l'ADNmt présentes dans le liquide amniotique et les villosités chorales ne correspondant pas toujours aux mutations présentes dans les autres tissus fœtaux. De plus, ce test prénatal ne permettra pas de prédire si la maladie va se déclarer, ni de préjuger de sa gravité (33).

C. Stratégies thérapeutiques et NOHL

Dans les conditions classiques de marché, l'industrie pharmaceutique avait, dans le passé, peu d'intérêt à développer et à commercialiser des produits destinés seulement à un nombre restreint de patients.

La prise de conscience de ces dernières années autour des PNMR a changé la donne et a ouvert le développement d'un nouveau marché autour des médicaments orphelins. Ce nouveau créneau pour les industriels du médicament est arrivé à un moment opportun. En effet, la perte de brevets de nombreux médicaments qui constituaient jusqu'alors l'essentiel de leurs revenus a obligé les industries pharmaceutiques à changer leurs axes de développement et les a conduit à s'intéresser aux biotechnologies destinées aux traitements des maladies rares.

1. Médicaments orphelins

a) Définition

Un médicament est qualifié de médicament orphelin (43):

- s'il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une maladie affectant pas plus de 5 personnes sur 10 000 au sein de l'Union européenne;
- s'il est destiné au traitement d'une maladie grave ou invalidante et qu'il est peu probable qu'en l'absence de mesures d'incitation la commercialisation génère des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement nécessaire.

b) Règlementation en France et en Europe

La première loi sur les médicaments orphelins a été adoptée aux États-Unis en 1983, puis au Japon en 1993.

En Europe, il faudra attendre 1999 pour l'adoption par le Parlement Européen d'un règlement concernant les médicaments orphelins.

En France, c'est en 1995 que Simone VEIL, à l'époque Ministre des affaires sociales, instaure la Mission des médicaments orphelins, suite au rapport « Les orphelins de la santé » de 1994. Ce rapport proposait des mesures en faveur des maladies rares et notamment des médicaments orphelins au niveau national et Européen (44). La France, pionnière dans le domaine des maladies rares en Europe est à l'origine de l'adoption du règlement sur les médicaments orphelins. Ce règlement (CE) n° 141/2000 du 16 décembre 1999 (45), mis en place par le Parlement et le Conseil européen et adopté en 2000 par l'Union Européenne, se veut incitatif à l'égard des industries pharmaceutiques sur le développement de nouvelles innovations. Il a pour objectif :

- d'inciter les industriels à développer et à commercialiser des médicaments orphelins,
- de créer un Comité des médicaments orphelins (COMP) au sein de l'Agence Européenne du Médicament (EMA).

Ce comité est créé en 2000. Il est chargé d'examiner les demandes de désignation des médicaments en tant que médicaments orphelins et d'émettre un avis auprès de la Commission décisionnelle (43). Lorsqu'un médicament est déclaré comme orphelin, il est inscrit au registre communautaire des médicaments orphelins (46).

Les médicaments orphelins sont soumis à une procédure centralisée d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) prévue dans le règlement (CE) n° 726/2004 (47). Lorsque qu'un médicament

orphelin obtient une AMM, il bénéficie d'une exclusivité commerciale de 10 ans, ce qui signifie qu'aucun autre industriel ne peut commercialiser un médicament du même type. Le règlement (CE) n° 141/2000 permet aussi une voie d'accès privilégiée au marché. En effet, un médicament peut être mis à disposition des patients avant l'obtention de l'AMM. On parle alors d'usage compassionnel, ou d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) en France. Une ATU est une procédure française accordée par l'ANSM qui permet donc d'utiliser des médicaments n'ayant pas encore obtenu l'AMM. Elle est attribuée pour une durée maximale d'un an et peut être renouvelée. Les médicaments sous ATU sont pris en charge par l'Assurance Maladie à 100%. Néanmoins, l'aspect restrictif de ces médicaments sous ATU est qu'ils ne sont disponibles que dans les établissements de santé.

Le règlement prévoit d'inciter les industries à développer de nouveaux traitements en bénéficiant d'une aide scientifique et par l'exonération des taxes.

C'est ainsi qu'au début de l'année 2013, 106 médicaments ont reçu la désignation « orpheline » en Europe. Parmi ces médicaments, 78 ont obtenu une autorisation de mise sur le marché communautaire, ce qui permet à plusieurs millions de patients européens d'en bénéficier.

En 2014, l'Agence européenne des médicaments a ainsi autorisé 17 médicaments destinés à des maladies orphelines.

2. Stratégies thérapeutiques de la NOHL

Même s'il y a eu beaucoup de progrès ces dernières années dans la compréhension de la physiopathologie de ces maladies, les thérapies efficaces restent à ce jour encore insuffisantes. Les traitements sont le plus souvent palliatifs, symptomatiques mais rarement curatifs.

Pour autant, trois approches thérapeutiques ont été tentées depuis 2002 dans le but d'enrayer le processus de pathogénèse (les résultats cliniques de ces approches sont présentés dans le tableau 6). Ces approches comprennent l'utilisation de :

a) Neuroprotecteurs et composés anti-apoptose

Étant donné que la pathologie de la NOHL semble être étroitement liée à une dégénérescence des cellules ganglionnaires de la rétine, il semblait évident que les neuroprotecteurs et les anti-apoptotiques devaient au moins en théorie atténuer les symptômes associés à la NOHL.

La première approche s'est faite autour de ces molécules. Le premier candidat a été la **brimonidine**, connue pour ses propriétés anti-apoptotiques.

Une étude ouverte non randomisée a montré que ce traitement était inefficace dans la prévention de l'atteinte du second œil dans la NOHL (48).

Un second composé, la **curcumine**, également aux propriétés neuroprotectrices, a été évalué en 2007 dans une étude contre un placebo. L'absence de publication de cette étude à ce jour laisse à penser l'absence de bénéfice d'un tel traitement.

Une approche totalement différente a été d'utiliser un processus **d'inactivation génique** empêchant la production d'une protéine à partir d'un gène, processus connu sous le nom de « gene silencing ». Un composé expérimental le **QPI-1007** qui cible l'expression de l'enzyme « caspase pro-apoptotique 2 » est en cours d'évaluation depuis 2010 chez des patients atteints de NOHL après avoir passé avec succès la phase 1 de tolérance et d'innocuité chez des sujets sains.

b) Antioxydants et transporteurs d'électrons

L'intérêt de ces composés est de diminuer le stress oxydatif et d'agir comme transporteurs d'électrons afin de maintenir un flux constant d'électron. Ils contournent ainsi le défaut du complexe I.

Parmi les candidats potentiels, le premier est le **coenzyme Q₁₀** (CoQ₁₀ ou 2,3 diméthoxy-5-méthyl-6-decaprenyl benzoquinone connu également sous le nom d'ubiquinone), qui est un composant essentiel de la chaîne respiratoire.

Bien que la preuve d'un effet bénéfique ait été rapportée chez un patient porteur de la mutation, MT-ND4 :m.11778G>A, des études contrôlées à plus grande échelle n'ont pas été convaincantes et évoquent un problème de mauvaise biodisponibilité tissulaire du composé en raison de son caractère très lipophile (48).

Des voies plus prometteuses ont fait leur apparition avec l'idébénone et l'EPI-743.

L'**idébénone** a montré des effets encourageants dans plusieurs études. En raison de son caractère lipophile équilibré, il agit non seulement comme un antioxydant puissant mais permet également le transport d'électrons dans des conditions où le complexe I est défectueux. Son mécanisme d'action semble dépendant du niveau d'activité NADPH quinone réductase cellulaires (NQO1) et bien qu'il n'y ait aucune preuve directe que l'idébénone agisse via un mécanisme dépendant du domaine NQO1 chez les patients LHON, des données biochimiques ont démontré une normalisation de la fonction mitochondriale associée, avec notamment une réduction de la production de lactates.

L'idébénone est donc un puissant antioxydant (plus puissant que le CoQ10) qui piège les Radicaux Libres Oxydés (RLO). Cette benzoquinone à chaîne courte est un analogue du CoQ10 (figure 16) mais avec des propriétés moins hydrophobiques.

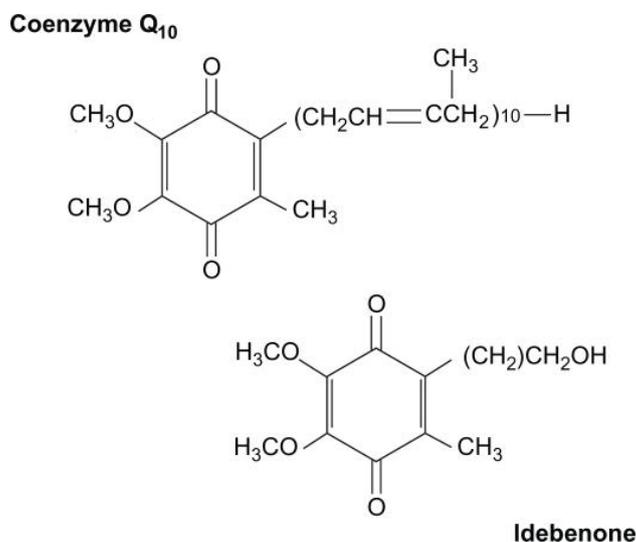


Figure 16: Structure chimique du coenzyme Q10 et de son analogue à courte chaîne, l'idebenone.

L'idébénone peut potentiellement atténuer le dysfonctionnement des cellules ganglionnaires de la rétine (CGR) dans la NOHL grâce à son activité de transporteur d'électrons sur le complexe III de la chaîne de transport mitochondriale (28). Elle court-circuite ainsi le complexe I défectueux et permet la production d'énergie cellulaire dans les cellules atteintes. Cette molécule lipophile, pénètre facilement la barrière hémato-encéphalique (BHE), elle est capable de stimuler la production d'ATP dans toutes les cellules de l'organisme (28). L'idébénone n'est pas un traitement curatif, elle permet juste de retarder l'évolution de la maladie.

Les premiers essais ont été instaurés par MASHINA au Japon en 1992 (49). Il avait tenté une combinaison d'idébénone, vitamines B₂ et de vitamine C. Ses résultats n'ont pas mis en évidence une différence significative.

Une étude multi-centriste randomisée en double aveugle (RHODOS, « Resume of Hereditary Optic Disease Outpatient Study ») a été menée en 2011 chez 85 patients, porteurs de l'une des trois principales mutations de l'ADNmt, qui ont été suivis pendant 24 semaines. Elle a comparé l'utilisation de l'idébénone à 900mg/j vs placebo (38). Les résultats de cette étude ont montré que l'idébénone permettait d'améliorer la récupération de l'acuité visuelle. Son utilisation permettrait de protéger de la perte de la vision des couleurs chez les patients à risque. Par ailleurs, il a été observé une amélioration de la vision des couleurs tritan (bleu-jaune) chez les patients de moins

de 30 ans et un gain d'efficacité chez les patients dont le diagnostic remonte à moins d'un an (38,50).

Le groupe de recherche sur les pathologies mitochondriale de Newcastle a démarré en 2014 (49), une seconde étude randomisée en double aveugle basée sur l'utilisation de dose élevée d'idébénone (2250mg/jour) sur une durée de 48 semaines.

Au CHU de Bordeaux, les patients atteints de NOHL peuvent bénéficier de ce traitement à base d'idébénone.

Un autre composé de quinone qui, contrairement à l'idébénone, appartient à la famille de la vitamine E est l' **α -tocotriénol quinone (EPI-743)**. Comme l'idébénone, l'EPI-743 est réduit par la NADPH quinone réductase (NQO1) mais à une vitesse plus lente. En raison de son caractère très lipophile, il ne participe pas au transport des électrons. Ce composé agit donc comme simple antioxydant. Cet analogue a été testé dans une étude comprenant 5 patients avec des résultats prometteurs. Un essai de plus grande envergure serait nécessaire pour confirmer ou infirmer les premiers résultats.

c) Thérapie génique

En plus des approches pharmacologiques, il y a une volonté des scientifiques à vouloir corriger le défaut génétique en cherchant à faire s'exprimer la protéine mitochondriale fonctionnelle dans la rétine.

L'idée de cette approche est que les protéines qui sont normalement exprimées dans les mitochondries peuvent être produites dans le cytoplasme et ensuite importées dans les mitochondries, en utilisant des séquences cibles spécifiques de la mitochondrie. Une fois dans la mitochondrie, les protéines s'incorporent dans la chaîne respiratoire et remplacent les sous unités défectueuses.

Un projet de thérapie génique pour la NOHL, encadré par le docteur Marisol CORRAL-DEBRINSKI et par le professeur José-Alain SAHEL à l'Institut de la Vision de Paris, vient de terminer les essais pré-cliniques. Il consiste à administrer dans l'œil du patient, via le corps vitré, un vecteur adéno-viral AAV (Adeno-Associated Virus) contenant une copie normale du gène humain de la NADH Déshydrogénase 4 (51), ce gène étant défaillant dans la NOHL. Le gène, produit par le Généthon, est injecté dans le noyau des cellules ganglionnaires de la rétine (CGR) ce qui va permettre de restaurer l'activité du gène défaillant.

Des essais préclinique in vitro (sur murins) viennent de se terminer. Des essais cliniques sur l'homme sont en cours d'élaboration (35).

TREATMENT	DOSE	DURATION	NB OF PATIENTS	OUTCOME
Brimonidine	0.15% 4*daily	2 years	9	Brimonidine was unsuccessful in preventing second eye involvement. Trail closed prematurely because of low enrolment rate, and all patient failed the criteria for effectiveness during follow-up
Curcumin	2*250mg/day	12 month	70	No study results released
CoQ10	90-200mg/day	12 month	1	Recovery of visual function in patient with 11778G>A mutation
Idebenone	270-675mg/day	Variable	103	Increased recovery of vision in the treated group
Idebenone	900mg/day	6 month	85	Protection against loss of visual acuity, treatment effect persisted even 30 month after termination of treatment
EPI-743	300-1200mg/day	207-557 days	5	4 out of 5 treated patients showed improvement of visual function
rAAV2-ND4, gene therapy	Single injection	6 month	6	Final data collection due by end of 2013

Tableau 6: Résultats cliniques des différentes approches thérapeutiques envisagées dans le traitement de la NOHL (48)

En conclusion :

Ces nombreuses perspectives thérapeutiques prometteuses ne doivent pas faire oublier que plus tôt la prise en charge du patient sera mise en place, plus les chances de retarder la progression de la maladie seront élevées. Un démarrage précoce du traitement est le facteur le plus prédictif de la récupération visuelle et notamment chez des jeunes patients.

3. Schéma thérapeutique au CHU de Bordeaux : évaluation de la faisabilité d'un transfert vers nos officines

Comme nous l'avons évoqué précédemment, les patients bordelais atteints de NOHL peuvent bénéficier d'un traitement à base d'idébénone, traitement pour l'instant réservé au cadre hospitalier.

Dans ce paragraphe, les produits contenant de l'idébénone disponibles sur le territoire français seront présentés ainsi que le schéma thérapeutique préconisé au CHU de Bordeaux dans le traitement de la NOHL et la mise à disposition du médicament auprès des patients. Un sous paragraphe sera ensuite consacré à évaluer la faisabilité d'un transfert de ce type d'approche à la pharmacie d'officine.

a) Spécialités commercialisées à base d'idébénone

Sur le marché, il existe actuellement seulement deux produits à base d'idébénone :

Le **Mnésis®** qui a été produit par le groupe pharmaceutique japonais Takeda. Ce produit se présente sous forme de comprimés d'idébénone dosés à 45mg. Il servait initialement à soigner les troubles de la mémoire chez les personnes âgées (28).

Il a été utilisé chez des patients porteurs de la mutation ND4 homoplasmique à hauteur de 90mg/jour. Ces effets sur NOHL ayant été jugé insuffisants, il a été retiré du marché en 1998 (52).

Suite à des travaux de recherches à l'Hôpital Necker, le Mnésis® a obtenu une ATU nominative en février 2013 dans le cadre de l'ataxie de Friedreich, à raison de 2 gélules/j. Il sera prochainement commercialisé par le laboratoire Suisse Santhera®.

La **Raxone®** (ou Catena® ou Somvira® selon les pays et les continents) est un comprimé d'idébénone dosé à 150mg. La posologie journalière est de 900mg.

Il a été commercialisé pour la première fois en 1999 par le laboratoire Santhera® dans toute l'Union Européenne, ainsi qu'en Amérique du Nord.

Des essais cliniques portant sur la neuropathie optique de Leber, la myopathie de Duchenne, l'ataxie de Friedreich, le syndrome MELAS (myopathie mitochondriale) ainsi que certains types de sclérose en plaques ont été effectués. A ce titre, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a accordé une ATU de cohorte pour la Raxone® 150 mg en Janvier 2014 (38) et une demande d'AMM a été déposée la même année auprès de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) (53).

b) Schéma thérapeutique au CHU de Bordeaux

S'appuyant sur des études récentes préconisant l'utilisation de doses élevées d'idébénone (49), l'équipe bordelaise en charge de la stratégie thérapeutique des patients atteints de NOHL dirigée par le Professeur Cyril GOIZET préconise un dosage d'idébénone à 1800 mg/jour, le double de celui préconisé dans l'ATU de la Raxone®.

Cette formulation a nécessité la mise à disposition de gélules de 200 à 300 mg avec une posologie de 6 gélules/jour, soit 1800 mg d'idébénone/jour. Pour répondre à la demande du clinicien, la pharmacie du CHU de Bordeaux a donc du développer des préparations magistrales.

Actuellement, le nombre de patients pris en charge à Bordeaux ayant considérablement augmenté, cette préparation magistrale a dû changer de statut et est passée au statut de préparation hospitalière ; formulation qui est sous le contrôle de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire) qui a pour mission de recenser ce type de préparations hospitalières et uniquement ces dernières.

Ces préparations hospitalières sont remboursées à 100% et donc prises en charge en totalité par l'assurance maladie, s'agissant souvent de préparations pour des pathologies sévères pour lesquelles il n'existe pas de spécialités commercialisées ou pas de dosages adaptés.

La pharmacie hospitalière du CHU de Bordeaux disposant de conventions pour fabriquer ce type de formulation quand il n'existe pas de spécialités commerciales au dosage demandé (conventions qui permettent de nombreux échanges avec d'autres établissements notamment pour le CHR de St Denis, La Réunion), elle a pu aisément répondre à la demande des cliniciens en charge des patients atteints de NOHL et délivrer des gélules au dosage demandé.

Ainsi, depuis plus de 5 ans elle réalise des gélules d'Idébénone à 300mg.

Données galénique : pour des raisons de contenant, une gélule ne peut pas contenir plus de 300mg d'Idébénone. Ces gélules ne contiennent pas d'excipient, il s'agit donc d'un simple arasage de principe actif. Ces caractéristiques, permettent de comprendre aisément qu'il n'est pas rentable, d'un point de vue économique, pour les industriels de fabriquer ces gélules même si d'un point de vue de santé publique c'est important.

A l'heure actuelle, aucune donnée de sécurité/innocuité de la molécule n'est disponible. Il en est de même pour les données concernant l'efficacité.

c) Evaluation d'un transfert vers l'officine de ces préparations hospitalières

Dans ce sous paragraphe, nous chercherons à identifier les points critiques que le pharmacien devra contourner pour un transfert possible à l'officine.

(1) *Matières premières et approvisionnement*

Tout d'abord, la matière première est onéreuse. Le **coût** pour une gélule de 200 mg d'Idébénone est d'environ 3.5€ et de 5€ pour une gélule de 300mg. Le coût de revient pour un mois de traitement s'élève donc à plus de 400€.

Au problème de coût, s'ajoute le problème de **l'approvisionnement** en idébénone. L'idébénone est uniquement à usage hospitalier et donc réservé aux pharmacies hospitalières. En tant que simple officine, nous n'aurons aucun poids face aux fournisseurs pour nous permettre d'obtenir la matière première.

Pour contourner ce problème d'approvisionnement, faut-il que les pharmaciens d'officine, s'associent pour pouvoir en bénéficier? Qu'en serait-il de la distribution ? Ce système n'engendrerait-il pas des problèmes de traçabilité de lot? Quand bien même arriverions-nous à nous procurer la matière première, comment serait-elle conservée à l'officine ? Les locaux sont-ils adaptés

(2) *Réalisation des gélules*

En dehors du problème du coût et de l'approvisionnement en **matière première**, un autre problème s'ajoute, celui de la **réalisation des gélules**. Ces gélules doivent être réalisées selon les Bonnes Pratiques de Préparations (BPP). A ce sujet, un guide des Bonnes Pratiques de Préparations à l'usage des pharmaciens d'officine et des établissements de santé publics a été publié par l'ANSM. Il permet de garantir une traçabilité, une sécurité et une qualité des produits délivrés. Ces préparations doivent donc être conformes au guide de BPP.

Malheureusement, depuis quelques années, nous assistons à une restructuration des officines avec de nouvelles procédures d'Assurance Qualité (normes ISO 9001) répondant à un cahier de charges de plus en plus exigeant. De nos jours, beaucoup de pharmacies, certifiées ou non, réduisent de leur champ professionnel leur préparatoire. Les normes exigées pour avoir un préparatoire imposant beaucoup trop de contraintes en regard des Bonnes Pratiques de Préparation (BPP). La mise aux normes du préparatoire représentant un coût important non négligeable pour la pharmacie face à une demande réduite de fabrication de ce type de gélules.

Face à ce nouveau problème, une discussion entre pharmacien serait pertinente :

- Ne serait-il pas intéressant de mettre en place un laboratoire qui sous-traiterait la fabrication de ces préparations pour plusieurs officines?*
- Comme il existe des centres de référence pour les hôpitaux, ne serait-il pas plus avantageux de créer un équivalent qui prendrait en charge la fabrication de ces préparations et qui les distribuerait aux officines ?*

Si toutefois, malgré toutes ces obstacles, il était envisageable de produire ces gélules, une dernière question reste sans réponse : quel statut ce médicament pourrait-il avoir en officine ? Serait-il référencé en tant que préparation magistrale officine ou simplement considéré comme un complément alimentaire ?

(3) Assurance maladie

L'Assurance Maladie considère l'idébénone, analogue du CoQ10, comme un complément alimentaire et se refuse à rembourser ce type de produits. Ce problème est aisément contourné en milieu hospitalier s'agissant d'une préparation magistrale hospitalière...

Une possibilité de pallier à ce problème majeur serait que la pathologie, la NOHL soit reconnue en tant qu'Affection de Longue Durée (ALD). Reconnaissance qui n'est malheureusement pas simple à obtenir comme nous avons pu le remarquer à la lecture de l'axe 2 du premier PNMR.

L'autre atout majeur serait que la preuve de son efficacité soit apportée par des essais cliniques encadrés complétés par des études bénéfiques/risques, de stabilité, de tolérance et de toxicité de la molécule.

Malheureusement, à ce jour, peu d'études scientifiques ont démontré que l'idébénone permettait un ralentissement de l'évolution de la pathologie. Ce qui explique qu'aucun groupe pharmaceutique ne se soit intéressé à développer ce type de thérapies et de dosages, ni même à poser une ATU pour de l'idébénone dosé à 200-300mg.

Conclusion :

Toutes ces difficultés à surmonter laissent à penser qu'il sera difficile de voir un jour ces traitements arrivés dans nos officines. La seule issue est que les industriels se proposent pour la commercialisation de ces gélules et de leur dosage spécifique.

Je terminerai ce paragraphe en disant que d'après mon expertise personnelle, il n'y aura pas dans un avenir proche, de relais possible de ces traitements dans nos officines tant que le bénéfice de tels traitements sur la pathologie n'aura pas été prouvé et qu'il soit sans risques pour les patients. . Une issue possible serait que les industriels se proposent pour la commercialisation de ces formulations spécifiques...

Néanmoins, au regard de ces maladies rares, le pharmacien d'officine, même s'il ne pourra délivrer ces molécules, devra rester un acteur majeur de santé dans la prise en charge et l'accompagnement de ces patients.

En première ligne dans la relation patient-médicament,

- Il devra être vigilant sur la délivrance de médicaments pouvant aggraver l'état de santé de ces patients (liste présentée en pages 45-46)

- Il devra rester à l'écoute et accompagner le patient et sa famille dans leur quotidien.

Par exemple, dans le cadre de la perte de l'acuité visuelle observée dans la NOHL, il pourra conseiller le patient et sa famille sur l'accès à divers appareils spéciaux d'aide « basse vision » qui permet au patient d'améliorer la vision périphérique. Il s'agit d'aides optiques comme des lunettes grossissantes, des loupes, des télescopes ou d'aides non-optiques qui consistent en un ensemble d'articles susceptibles de faciliter les activités de la vie quotidienne : livres et revues à gros caractères, cartes à jouer à gros numéros, cadrans de téléphone et calculatrices à gros caractères, montres et téléphones parlants (appareils à synthèse vocale)...ou encore des aides électroniques comme des systèmes de télévision en circuit fermé avec appareils grossissants et dispositifs de lecture informatisés intégrés.

- Il devra être le relais entre les différentes structures de prise en charge que ce soit les associations de malades, les centres de référence et de compétences et le CHU.

Pour remplir toutes ses missions, il devra donc connaître les réseaux d'informations sur ces pathologies et connaître les structures compétentes...

Conclusion

Grâce à la mobilisation des patients et de leurs familles et à leurs triple actions revendicatrices,

- *Epistémologiques*, pour que les expériences échangées entre malades soient considérées comme des connaissances à part entière sur leurs maladies
- *Politiques*, pour que leurs problèmes fassent l'objet d'une attention particulière de la part des autorités politiques et professionnelles
- *Identitaires*, pour être reconnues comme des partenaires actifs dans les débats et les pratiques qui les concernent

la position de nos décideurs et du milieu médical face aux maladies rares a changé, tels en témoignent l'émergence des deux plans nationaux sur les Maladies Rares et la labellisation des 131 centres de référence.

Actuellement, ces pathologies constituent un enjeu majeur de santé publique et un réel enjeu sociétal, scientifique et économique.

Malgré des avancées notables, les résultats restent insuffisants en matière de recherche, de diagnostic et de prise en charge thérapeutique.

Je terminerai ce travail par une note d'espoir en annonçant les **Rencontres Eurobiomed des Maladies Rares** qui se tiendront les 26-27 novembre prochains à Montpellier et dont le programme est présenté en annexe 2 et par une partie de la citation annonce de **Christian DELEUZE**, *Président - Genzyme SAS & Polyclonals* qui souligne que la route est encore longue pour pouvoir prétendre guérir ces maladies...mais qu'aujourd'hui **tous les acteurs** sont mobilisés **pour trouver ensemble** une solution...» .

«... Afin de poursuivre efficacement notre action au service des patients, mais aussi d'envisager l'avenir et les défis posés à notre modèle, des échanges permanents entre les acteurs de la communauté des maladies rares sont indispensables.

Faciliter ces échanges, offrir un lieu de rencontres et de partenariats unique, tels sont la philosophie et le cœur de la mission de RARE, dont la 4ème édition aura lieu en novembre 2015 ».

« Aucune maladie n'est trop rare pour ne pas mériter notre attention ! »

Bibliographie

1. Plateforme Maladies Rares - Les maladies rares [Internet]. Available from: <http://www.plateforme-maladiesrares.org/presentation/les-maladies-rares.html> (site consulté en 2015)
2. Les maladies rares : qu'est-ce que c'est ? - Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes - www.sante.gouv.fr [Internet]. [cited 2015 Feb 20]. Available from: <http://www.sante.gouv.fr/les-maladies-rares-qu-est-ce-que-c-est.html>. (site consulté en 2015)
3. Liste de maladies rares par ordre alphabétique.pdf [Internet]. Orphanet.net. Available from: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Liste_maladies_rares_par_ordre_alphabetique.pdf (site consulté en 2015)
4. Définition - Fondation maladies rares [Internet]. Available from: <http://fondation-maladiesrares.org/Les-maladies-rares-definition>. (site consulté en 2015)
5. Prevalence_des_maladies_rares_par_ordre_alphabetique.pdf [Internet]. Orphanet.net. Available from: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_ordre_alphabetique.pdf (site consulté en 2015)
6. Bungener M, Faurisson F, Demagny L. Associations de Malades - Regards de chercheurs [Internet]. CNRS Éditions. Paris; 2014. Available from: <http://www.inserm.fr/actualites/rubriques/actualites-societe/associations-de-malades-qui-pensent-les-chercheurs> (site consulté en 2015)
7. Rabeharisoa V, Callon M. Les associations de malades et la recherche: les formes d'engagement des associations de malades dans la recherche en France. *Médecinesciences* 2000. 2000 Nov;16(11):p.1225–31.
8. Donadieu J. Les associations de parents, richesses et limites. *Enfances Psy.* 2003 Sep 1;21(1):93–8.
9. Callon M, Rabeharisoa V. L'implication des malades dans les activités de recherche soutenues par l'Association française contre les myopathies. *Sci Soc Santé.* 1998;16(3):41–65.
10. Journée d'économie de la santé, Bail J-N, GlaxoSmithKline France, editors. *Le patient a-t-il pris le pouvoir ?* Montrouge: J. Libbey Eurotext; 2009. 125p p.
11. La politique en faveur des maladies rares en Europe : la politique européenne - Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes [Internet]. 2009. Available from: <http://www.sante.gouv.fr/la-politique-en-faveur-des-maladies-rares-en-europe-la-politique-europeenne.html> (site consulté en 2015)
12. Akrich M, Méadel C, Rabeharisoa V. *Se mobiliser pour la santé: des associations témoignent.* Paris: Mines ParisTech, les Presses; 2009.
13. Ghadi V, Caniard E. Associations et représentation des usagers. *ADSP Actual Doss En Santé Publique* [Internet]. 2009 Sep;(n°68). Available from: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/Adsp?clef=108#82> (site consulté en 2015)

14. La Plateforme Maladies Rares | Alliance Maladies Rares [Internet]. Available from: <http://www.alliance-maladies-rares.org/nous-connaître/la-plateforme-maladies-rares/> (site consulté en 2015)
15. Maladies Rares Info Services - Plateforme Maladies Rares [Internet]. Available from: <http://www.maladiesraresinfo.org/partenaires/plateforme-maladies-rares.html> (site consulté en 2015)
16. L'Alliance en Région | Alliance Maladies Rares [Internet]. Available from: <http://www.alliance-maladies-rares.org/nous-connaître/lalliance-en-region/> (site consulté en 2015)
17. Plateforme Maladies Rares - Eurordis [Internet]. Available from: <http://www.plateforme-maladiesrares.org/eurordis.html> (site consulté en 2015)
18. Plateforme Maladies Rares - AFM-Téléthon [Internet]. Available from: <http://www.plateforme-maladiesrares.org/afm.html> (site consulté en 2015)
19. Plateforme Maladies Rares - Fondation maladies rares [Internet]. Available from: <http://www.plateforme-maladiesrares.org/fondation-maladies-rares.html> (site consulté en 2015)
20. Plateforme Maladies Rares - Maladies Rares Info Services [Internet]. Available from: <http://www.plateforme-maladiesrares.org/maladies-rares-info-services.html> (site consulté en 2015)
21. Maladies Rares Info Services - Formations [Internet]. Available from: <http://www.maladiesraresinfo.org/services-proposes/formations.html> (site consulté en 2015)
22. Maladies Rares Info Services - L'Observatoire des maladies rares [Internet]. Available from: <http://www.maladiesraresinfo.org/services-proposes/89.html> (site consulté en 2015)
23. Rapport_Observatoire_maladies_rare [Internet]. Available from: http://maladiesraresinfo.org/assets/pdf/Rapport_Observatoire_maladies_rares_15_02_28_web.pdf (site consulté en 2015)
24. Plateforme Maladies Rares - Orphanet [Internet]. Available from: <http://www.plateforme-maladiesrares.org/orphanet.html> (site consulté en 2015)
25. Liste des centres de référence labellisés_2 [Internet]. 2010. Available from: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Liste_des_centres_de_reference_labellises_maladies.pdf (site consulté en 2015)
26. Mitochondrie [Internet]. Wikipédia. 2015. Available from: <http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Mitochondrie&oldid=111051777> (site consulté en 2015)
27. Progrès dans les pathologies mitochondriales [Internet]. 2011. Available from: https://extranet.chu-nice.fr/Mito-Sud-Mediterranee/uploads/Extranet/smartsection/45_Maladie_metab_PDF_IMP_ok_ch05%5B1%5D.pdf (site consulté en 2015)
28. Boret T. Aspects cliniques et thérapeutiques de la neuropathie optique héréditaire de Leber : à propos d'une série de cas de malades et de porteurs sains. Université de Rennes 1; 2008.

29. Génome mitochondrial [Internet]. Wikipédia. 2014. Available from: http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=G%C3%A9nome_mitochondrial&oldid=109234142 (site consulté en 2015)
30. Auré K, Lombès A. Approche diagnostique des maladies mitochondriales à présentation neurologique. *Rev Neurol (Paris)*. 2007 Feb;163(2):254–63.
31. Chan K, Truong D, Shangari N, O'Brien PJ. Drug-induced mitochondrial toxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2005 Dec;1(4):655–69.
32. Orphanet: Neuropathie optique héréditaire de Leber [Internet]. Available from: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=104 (site consulté en 2015)
33. Patrick Yu-Wai-Man. Leber Hereditary Optic Neuropathy. GeneReviews® [Internet]. 2013 Sep; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1174/> (site consulté en 2015)
34. Cahiers d'Orphanet: Neuropathie Optique de Leber [Internet]. 2009. Available from: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/NeuropathieOptiqueLeber-FRfrPub167v01.pdf> (site consulté en 2015)
35. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Chinnery PF. Mitochondrial optic neuropathies – Disease mechanisms and therapeutic strategies. *Prog Retin Eye Res*. 2011 Mar;30(2):81–114.
36. Œil humain [Internet]. Wikipédia. 2015. Available from: http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=%C5%92il_humain&oldid=112345254 (site consulté en 2015)
37. Rétine [Internet]. Wikipédia. 2015. Available from: <http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=R%C3%A9tine&oldid=112588103> (site consulté en 2015)
38. Klopstock T, Yu-Wai-Man P, Dimitriadis K, Rouleau J, Heck S, Bailie M, et al. A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain*. 2011 Sep;134(9):2677–86.
39. Fabrice D. Heitz, Michael Erb, Corinne Anklin, Dimitri Robay, Vincent Pernet, Nuri Gueven. Idebenone Protects against Retinal Damage and Loss of Vision in a Mouse Model of Leber's Hereditary Optic Neuropathy. *Plos One* [Internet]. Friedemann Paul. 2012 Sep; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3445472/> (site consulté en 2015)
40. Yen M, Wang A, Wei Y. Leber's hereditary optic neuropathy: A multifactorial disease. *Prog Retin Eye Res*. 2006 Jul;25(4):381–96.
41. Tońska K, Kodroń A, Bartnik E. Genotype–phenotype correlations in Leber hereditary optic neuropathy. *Biochim Biophys Acta BBA - Bioenerg*. 2010 Jun;1797(6-7):1119–23.
42. Leber hereditary optic neuropathy [Internet]. Genetics Home Reference. 2013. Available from: <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/leber-hereditary-optic-neuropathy> (site consulté en 2015)

43. Médicaments orphelins - Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes [Internet]. 2013. Available from: <http://www.sante.gouv.fr/medicaments-orphelins.html> (site consulté en 2015)
44. La politique en faveur des maladies rares en France : historique - Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes [Internet]. 2009. Available from: <http://www.sante.gouv.fr/la-politique-en-faveur-des-maladies-rares-en-france-historique.html> (site consulté en 2015)
45. RÈGLEMENT (CE) N°141/2000 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins. Journal officiel des Communautés européennes. Bruxelles; 1999 décembre;5 pages.
46. Registre des médicaments orphelins [Internet]. Available from: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm> (site consulté en 2015)
47. Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments [Internet]. 2004. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32004R0726&from=FR> (site consulté en 2015)
48. Gueven. Therapeutic strategies for Leber's hereditary optic neuropathy: A current update. Intractable Rare Dis Res [Internet]. 2013; Available from: <http://www.irdrjournal.com/getabstract.php?id=730> (site consulté en 2015)
49. Yu-Wai-Man P, Votruba M, Moore AT, Chinnery PF. Treatment strategies for inherited optic neuropathies: past, present and future. Eye. 2014 May;28(5):521–37.
50. Guenther Rudolph, Konstantinos Dimitriadis, Boriana Büchner, Suzette Heck, Jasmina Al-Tamami. Effects of Idebenone on Color Vision in Patients With Leber Hereditary Optic Neuropathy. Journal of Neuro-Ophthalmology [Internet]. 2013 Février; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3658961/> (site consulté en 2015)
51. Cwerman-Thibault H, Augustin S, Ellouze S, Sahel J-A, Corral-Debrinski M. Gene therapy for mitochondrial diseases: Leber Hereditary Optic Neuropathy as the first candidate for a clinical trial. C R Biol. 2014 Mar;337(3):193–206.
52. Association Kjer France. A propos de l'idébénone: Association Kjer France [Internet]. Available from: <http://www.kjer-france.org/wp-content/uploads/2013/08/A-propos-de-lid%C3%A9b%C3%A9none.pdf> (site consulté en 2015)
53. PUT Raxone 150 mg, comprimé pellicule (idebenone) - a436a87984151e6685d264d446a93ea6.pdf [Internet]. [cited 2015 Apr 3]. Available from: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a436a87984151e6685d264d446a93ea6.pdf (site consulté en 2015)

Annexes

Annexe 1 : centres de référence labellisés et centre de compétences Maladies

Rares



Centres de référence labellisés et centres de compétences désignés pour la prise en charge d'une maladie rare ou d'un groupe de maladies rares

Liste des centres de référence coordonnateurs

www.orphanet.fr



Sommaire

Groupe I : Maladies systémiques et auto-immunes rares	4
Groupe II : Maladies cardio-vasculaires rares	5
Groupe III : Anomalies du développement et syndromes malformatifs	5
Groupe IV : Maladies dermatologiques rares	6
Groupe V : Maladies endocriniennes rares	7
Groupe VI : Maladies hépato-gastro-entérologiques rares	8
Groupe VII : Maladies hématologiques non malignes rares	9
Groupe VIII : Maladies héréditaires du métabolisme	10
Groupe IX : Maladies neurologiques rares	11
Groupe X : Maladies neuromusculaires	13
Groupe XI : Maladies pulmonaires rares	14
Groupe XII : Maladies sensorielles regroupant les maladies ophtalmologiques rares et les surdités congénitales et génétiques	15
Groupe XIII : Maladies rénales rares	15
Groupe XIV : Maladies osseuses rares	16
Groupe XV : Déficits immunitaires rares	16
Groupe XVI : Maladies de la trame conjonctive	17
Groupe XVII : Malformations rares de la tête et du cou	17
Groupe XVIII : Autres maladies rares	18

Groupe I : Maladies systémiques et auto-immunes rares

Région Alsace

Centre de référence des **maladies auto-immunes rares**

Date de la labellisation : 2006

Coordonnateur : Pr Jean-Louis PASQUALI
Hôpitaux universitaires de Strasbourg - Nouvel Hôpital Civil
Service d'immunologie clinique
1 place de l'Hôpital BP 426
67091 Strasbourg cedex

Région Ile de France

Centre de référence de l'**histiocytose langerhansienne**

Date de la labellisation : 2006

Coordonnateur : Pr Abdellatif TAZI
AP-HP Hôpital Saint-Louis
Service de pneumologie
1, avenue Claude Vellefaux
75475 Paris cedex 10

Centre de référence des **amyloses d'origine inflammatoire et de la fièvre méditerranéenne familiale**

Date de la labellisation : 2005

Coordonnateur : Pr Gilles GRATEAU
AP-HP Hôpital Tenon
Service de médecine interne
4, rue de la Chine
75970 Paris cedex 20

Centre de référence des **arthrites juvéniles**

Date de la labellisation : 2006

Coordonnateur : Dr Pierre QUARTIER-DIT-MAIRE
AP-HP Hôpital Necker - Enfants Malades
Service immunologie hématologie et rhumatologie pédiatriques
149, rue de Sèvres
75743 Paris cedex 15

Centre de référence des **lupus et syndromes des antiphospholipides**

Date de la labellisation : 2004

Coordonnateur : Pr Jean-Charles PIETTE
AP-HP Hôpital Pitié Salpêtrière
Service de médecine interne 2
47-83, boulevard de l'Hôpital
75651 Paris cedex 13

Centre de référence des **maladies auto-inflammatoires rares**

Date de la labellisation : 2007

Coordonnateur : Pr Isabelle KONE-PAUT
AP-HP CHU de Bicêtre
Service de pédiatrie générale
78, rue du Général Leclerc
94275 Le Kremlin Bicêtre cedex

Centre de référence des **vascularites nécrosantes et sclérodermies systémiques**

Date de la labellisation : 2004

Coordonnateur : Pr Loïc GUILLEVIN
AP-HP Hôpital Cochin
Service de médecine interne - Pôle médecine
27, rue du Faubourg Saint Jacques
75679 Paris cedex 14

Région Limousin

Centre de référence des **amyloses primitives et des autres maladies de dépôts d'immunoglobuline**

Date de la labellisation : 2006

Coordonnateur : Dr Arnaud JACCARD
CHU de Limoges Hôpital Dupuytren
Service d'hématologie clinique et de thérapie cellulaire
2, avenue Martin Luther King
87042 Limoges cedex

Région Nord - Pas de Calais

Centre de référence de la **sclérodermie systémique**

Date de la labellisation : 2005

Coordonnateur : Pr Eric HACHULLA
CHRU de Lille Hôpital Claude Huriez
Service de médecine interne - Pôle de médecine
Rue Michel Polonovski
59037 Lille cedex

Groupe II : Maladies cardio-vasculaires rares

Région Ile de France

Centre de référence des **maladies cardiaques héréditaires**

Date de la labellisation : 2004

Coordonnateur : Dr Philippe CHARRON
AP-HP Hôpital Pitié Salpêtrière
Département de génétique, cytogénétique
47-83, boulevard de l'Hôpital
75651 Paris cedex 13

Centre de référence des **maladies vasculaires rares**

Date de la labellisation : 2006

Coordonnateur : Pr Xavier JEUNEMAITRE
AP-HP Hôpital Européen Georges Pompidou
Département de génétique
20, rue Leblanc
75908 Paris cedex 15

Centre de référence des **malformations cardiaques complexes**

Date de la labellisation : 2006

Coordonnateur : Pr Damien BONNET
AP-HP Hôpital Necker - Enfants Malades
Service de cardiologie pédiatrique
149, rue de Sèvres
75743 Paris cedex 15

Région Pays de Loire

Centre de référence des **troubles du rythme cardiaque d'origine génétique**

Date de la labellisation : 2004

Coordonnateur : Pr Hervé LE MAREC
CHU de Nantes Hôpital Guillaume et René Laënnec
Clinique cardiologique - Unité de génétique cardiologique
Boulevard Jacques Monod BP 1005
44093 Nantes cedex 1

Région Rhône – Alpes

Centre de référence des **troubles du rythme cardiaque d'origine génétique**

Date de la labellisation : 2007

Coordonnateur : Pr Philippe CHEVALIER
CHU de Lyon Hôpital cardiovasculaire et pneumologique Louis Pradel
Service de rythmologie
28, avenue du Doyen Lépine
69677 Bron cedex

Groupe III : Anomalies du développement et syndromes malformatifs

Région Aquitaine

Centre de référence des **anomalies du développement et syndromes malformatifs**

Date de la labellisation : 2004

Coordonnateur : Pr Didier LACOMBE
CHU de Bordeaux Hôpital Pellegrin enfants
Service de génétique médicale
Place Amélie Raba Léon
33076 Bordeaux cedex

Région Bourgogne

Centre de référence des **anomalies du développement et syndromes malformatifs**

Date de la labellisation : 2006

Coordonnateur : Pr Laurence FAIVRE-OLIVIER
CHU de Dijon Hôpital d'Enfants
Centre de génétique
10, boulevard Maréchal de Lattre de Tassigny BP 77908
21079 Dijon cedex



Région Bretagne

Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs

Date de la labellisation : 2005

Coordonnateur : Pr Sylvie ODENT
CHU de Rennes Hôpital Sud
Service de génétique clinique
16, boulevard de Bulgarie BP 90347
35203 Rennes cedex 2

Région Ile de France

Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs

Date de la labellisation : 2004

Coordonnateur : Pr Alain VERLOES
AP-HP Hôpital Robert Debré
Unité fonctionnelle de génétique clinique
48, boulevard Sérurier
75935 Paris cedex 19

Région Languedoc - Roussillon

Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs

Date de la labellisation : 2005

Coordonnateur : Pr Pierre SARDA
CHU de Montpellier Hôpital Arnaud de Villeneuve
Service de génétique médicale
71, avenue Doyen Gaston Giraud
34295 Montpellier cedex 5

Région Nord - Pas de Calais

Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs

Date de la labellisation : 2005

Coordonnateur : Pr Sylvie MANOUVRIER-HANU
CHRU de Lille Hôpital Jeanne de Flandre
Service de génétique clinique Guy Fontaine
Avenue Eugène Avinée
59037 Lille cedex

Région Provence – Alpes – Côte d’Azur

Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs

Date de la labellisation : 2005

Coordonnateur : Pr Nicole PHILIP
AP-HM Hôpital des enfants de la Timone
Département de génétique médicale
Unité de génétique clinique
264, rue Saint-Pierre
13385 Marseille cedex 5

Région Rhône – Alpes

Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs

Date de la labellisation : 2007

Coordonnateur : Pr Patrick EDERY
CHU de Lyon - Hôpital Femme Mère Enfant
Service de Cytogénétique constitutionnelle
Unité de génétique Clinique
59 Boulevard Pinel
69677 Bron cedex

Groupe IV : Maladies dermatologiques rares

Région Aquitaine

Centre de référence des maladies dermatologiques rares

Date de la labellisation : 2005

Coordonnateur : Pr Alain TAÏEB
CHU de Bordeaux Hôpital Pellegrin pédiatrique
Unité de dermatologie
Place Amélie Raba Léon
33076 Bordeaux cedex

Région Ile de France

Centre de référence des dermatoses bulleuses acquises toxiques et auto-immunes

Date de la labellisation : 2004

Coordonnateur : Pr Jean-Claude ROUJEAU
AP-HP Hôpital Henri Mondor
Service de dermatologie
51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny
94010 Créteil cedex



Centre de référence des **maladies dermatologiques rares d'origine génétique**

Date de la labellisation : 2004

Coordonnateur : Pr Christine BODEMER
AP-HP Hôpital Necker - Enfants Malades
Service de dermatologie
149, rue de Sèvres
75743 Paris cedex 15

Région Haute Normandie

Centre de référence des **maladies bulleuses auto immunes**

Date de la labellisation : 2005

Coordonnateur : Pr Pascal JOLY
CHU de Rouen Hôpital Charles Nicolle
Clinique dermatologique
1, rue de Germont
76031 Rouen cedex

Région Provence – Alpes – Côte d'Azur

Centre de référence des **épidermolyses bulleuses héréditaires**

Date de la labellisation : 2007

Coordonnateur : Pr Jean-Philippe LACOUR
CHU de Nice Hôpital l'Archet 2
Service de dermatologie
151, route Saint-Antoine de Ginestière BP 3079
06202 Nice cedex 3

Groupe V : Maladies endocriniennes rares

Région Ile de France

Centre de référence des **maladies rares de la surrénale**

Date de la labellisation : 2005

Coordonnateur : Pr Jérôme BERTHERAT
AP-HP Hôpital Cochin
Service d'endocrinologie et des maladies métaboliques
7, rue du faubourg Saint-Jacques
75679 Paris cedex 14

Centre de référence des **maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphore**

Date de la labellisation : 2007

Coordonnateur : Dr Agnès LINGLART
AP-HP Hôpital Saint-Vincent-de-Paul
Service d'endocrinologie pédiatrique
74-82, avenue Denfert-Rochereau
75674 Paris cedex 14

Centre de référence des **pathologies gynécologiques rares**

Date de la labellisation : 2007

Coordonnateur : Dr Elisabeth THIBAUD
AP-HP Hôpital Necker - Enfants Malades
Unité d'endocrinologie et gynécologie pédiatriques
149, rue de Sèvres
75743 Paris cedex 15

Centre de référence des **maladies endocriniennes rares de la croissance**

Date de la labellisation : 2005

Coordonnateur : Pr Juliane LEGER
CHU Hôpital Robert Debré
Service d'endocrinologie diabétologie pédiatrique
48, boulevard Sérurier
75935 Paris cedex 19

Région Midi Pyrénées

Centre de référence du **syndrome de Prader-Willi**

Date de la labellisation : 2004

Coordonnateur : Pr Maïthé TAUBER
Service d'endocrinologie, maladies osseuses, génétique et gynécologie médicale
Département de pédiatrie - Pôle enfant
330, avenue de Grande Bretagne TSA 70034
31059 Toulouse cedex 9

Région Pays de la Loire

Centre de référence des **pathologies de la réceptivité hormonale**

Date de la labellisation : 2006

Coordonnateur : Pr Patrice RODIEN
CHU d'Angers
Département d'endocrinologie, diabétologie et nutrition
4, rue Larrey
49033 Angers cedex

Région Provence - Alpes – Côte d'Azur

Centre de référence des **maladies rares d'origine hypophysaire**

Date de la labellisation : 2006

Coordonnateur : Pr Thierry BRUE

AP-HM Hôpital d'adultes de la Timone

Service d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques

264, rue Saint-Pierre

13385 Marseille cedex 5

Région Rhône – Alpes

Centre de référence des **maladies rares du développement sexuel**

Date de la labellisation : 2006

Coordonnateur : Pr Pierre CHATELAIN

CHU de Lyon - Hôpital Femme-Mère-Enfant

Service d'endocrinologie

59, Bd Pinel

69677 Bron cedex

Groupe VI : Maladies hépato-gastro-entérologiques rares

Région Ile de France

Centre de référence des **atrésies des voies biliaires de l'enfant**

Date de la labellisation : 2005

Coordonnateur : Pr Emmanuel JACQUEMIN

AP-HP Hôpital de Bicêtre

Service d'hépatologie pédiatrique

78, rue du Général Leclerc

94275 Le Kremlin Bicêtre cedex

Centre de référence des **malformations ano-rectales et pelviennes rares**

Date de la labellisation : 2007

Coordonnateur : Pr Sabine SARNACKI

AP-HP Hôpital Necker - Enfants Malades

Service de chirurgie viscérale pédiatrique

149, rue de Sèvres

75743 Paris cedex 15

Centre de référence des **maladies digestives intestinales**

Date de la labellisation : 2004

Coordonnateur : Pr Olivier GOULET

AP-HP Hôpital Necker - Enfants Malades

Service de gastro-entérologie-hépatologie et nutrition pédiatriques

149, rue de Sèvres

75743 Paris cedex 15

Région Nord - Pas de Calais

Centre de référence des **affections congénitales et malformatives de l'œsophage**

Date de la labellisation : 2006

Coordonnateur : Pr Frédéric GOTTRAND

CHRU de Lille Hôpital Jeanne de Flandre

Unité de gastro-entérologie, hépatologie et nutrition - Clinique de pédiatrie

Avenue Eugène Avinée

59037 Lille cedex

Centre de référence des **maladies inflammatoires des voies biliaires**

Date de la labellisation : 2004

Coordonnateur : Pr Raoul POUPON

AP-HP Hôpital Saint-Antoine

Service d'hépatologie

184, rue du Faubourg Saint-Antoine

75571 Paris cedex 12

Région Provence – Alpes – Côte d'Azur

Centre de référence de la **hernie de coupole diaphragmatique**

Date de la labellisation : 2007

Coordonnateur : Pr Pascal DE LAGAUSSIE

AP-HM Hôpital des enfants de la Timone

Département de chirurgie pédiatrique

264, rue Saint-Pierre

13385 Marseille cedex 5

Centre de référence des **maladies vasculaires du foie de l'adulte**

Date de la labellisation : 2005

Coordonnateur : Pr Dominique VALLA

AP-HP Hôpital Beaujon

Service d'hépatologie

100, boulevard du Général Leclerc

92118 Clichy cedex

Groupe VII : Maladies hématologiques non malignes rares

Région Aquitaine

Centre de référence des **syndromes d'EVANS, des anémies hémolytiques et des cytopénies auto-immunes sévères**

Date de la labellisation : 2007

Coordonnateur : Pr Yves PEREL
CHU de Bordeaux Hôpital Pellegrin enfants
Service d'onco-hématologie pédiatrique
Place Amélie Raba Léon
33076 Bordeaux cedex

Centre de référence des **thrombopathies constitutionnelles**

Date de la labellisation : 2005

Coordonnateur : Dr Paquita NURDEN
CHU de Bordeaux Hôpital Cardiologique
Laboratoire d'hématologie
Avenue Magellan
33604 Pessac cedex

Région Ile de France

Centre de référence de la **maladie de Willebrand**

Date de la labellisation : 2006

Coordonnateur : Pr Agnès VEYRADIER
AP-HP Hôpital Antoine Béchère
Service d'hématologie biologique
157, rue de la Porte de Trivaux
92141 Clamart cedex

Centre de référence des **aplasies médullaires rares**

Date de la labellisation : 2005

Coordonnateur : Pr Gérard SOCIE
AP-HP Hôpital Saint-Louis
Service d'hématologie- Greffes
1, avenue Claude Vellefaux
75475 Paris cedex 10

Centre de référence des **cytopénies auto-immunes de l'adulte**

Date de la labellisation : 2005

Coordonnateur : Pr Bertrand GODEAU
AP-HP Hôpital Henri Mondor
Service de médecine interne 1
51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny
94010 Créteil cedex

Centre de référence des **mastocytoses**

Date de la labellisation : 2007

Coordonnateur : Pr Olivier HERMINE
AP-HP Hôpital Necker - Enfants Malades
Service d'hématologie
149, rue de Sèvres
75743 Paris cedex 15

Centre de référence des **microangiopathies thrombotiques**

Date de la labellisation : 2006

Coordonnateur : Dr Paul COPPO
AP-HP Hôpital Saint-Antoine
Service d'hématologie clinique
184, rue du Faubourg Saint-Antoine
75571 Paris cedex 12

Centre de référence des **syndromes drépanocytaires majeurs**

Date de la labellisation : 2004

Coordonnateur : Pr Frédéric GALACTEROS
AP-HP Hôpital Henri Mondor
Service de médecine interne 1
Unité des Maladies Génétiques du Globule Rouge
51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny
94010 Créteil cedex

Région Guadeloupe

Centre de référence de la **drépanocytose**

Date de la labellisation : 2006

Coordonnateur : Dr Maryse ETIENNE-JULAN
CHU de Pointe à Pitre/Abymes Hôpital Ricou
Unité transversale / Centre de la drépanocytose
BP465
97110 Pointe à Pitre

Région Provence – Alpes – Côte d'Azur

Centre de référence des **thalassémies**

Date de la labellisation : 2006

Coordonnateur : Dr Isabelle THURET
AP-HM Hôpital des enfants de la Timone
Service d'hématologie pédiatrique
264, rue Saint-Pierre
13385 Marseille cedex 5

Région Rhône – Alpes

Centre de référence de l'**hémophilie et autres maladies hémorragiques constitutionnelles**

Date de la labellisation : 2006

Coordonnateur : Pr Claude NEGRIER
CHU de Lyon Hôpital Edouard Herriot
Centre régional de traitement de l'hémophilie
Unité d'hémostase clinique
5, place d'Arsonval
69437 Lyon cedex 03

Groupe VIII : Maladies héréditaires du métabolisme

Région Bretagne

Centre de référence des **surcharges en fer rares d'origine génétique**

Date de la labellisation : 2007

Coordonnateur : Pr Pierre BRISSOT
CHU de Rennes Hôpital Pontchaillou
Service des maladies du foie
2, rue Henri Le Guilloux
35033 Rennes cedex 9

Région Ile de France

Centre de référence de la **maladie de Wilson**

Date de la labellisation : 2005

Coordonnateur : Dr France WOIMANT
AP-HP Hôpital Lariboisière
Service de neurologie
2, rue Ambroise Paré
75010 Paris cedex 10

Centre de référence des **maladies lysosomales**

Date de la labellisation : 2004

Coordonnateur : Dr Nadia BELMATOUG
AP-HP Hôpital Beaujon
Service de médecine interne
100, boulevard du Général Leclerc
92118 Clichy cedex

Centre de référence des **maladies héréditaires du métabolisme**

Date de la labellisation : 2007

Coordonnateur : Pr Pascale DE LONLAY
AP-HP Hôpital Necker - Enfants Malades
Unité fonctionnelle métabolisme
149, rue de Sèvres
75743 Paris cedex 15

Centre de référence des **maladies héréditaires du métabolisme**

Date de la labellisation : 2004

Coordonnateur : Dr Hélène OGIER DE BAULNY
AP-HP Hôpital Robert Debré
Service de neurologie pédiatrique et des maladies métaboliques
48, boulevard Sérurier
75935 Paris cedex 19

Centre de référence des **maladies héréditaires du métabolisme hépatique**

Date de la labellisation : 2005

Coordonnateur : Pr Philippe LABRUNE
AP-HP Hôpital Antoine Bécclère
Service de pédiatrie
157, rue de la Porte de Trivaux
92141 Clamart cedex

Centre de référence des **maladies mitochondriales**

Date de la labellisation : 2005

Coordonnateur : Pr Arnold MUNNICH
AP-HP Hôpital Necker - Enfants Malades
Service de génétique médicale
149, rue de Sèvres
75743 Paris cedex 15

Centre de référence des **porphyries**

Date de la labellisation : 2004

Coordonnateur : Pr Jean-Charles DEYBACH
AP-HP Hôpital Louis Mourier
Centre français des porphyries
Service de biochimie et génétique moléculaire
178, rue des Renouillers
92700 Colombes

Région Lorraine

Centre de référence des **maladies héréditaires du métabolisme**

Date de la labellisation : 2006

Coordonnateur : Pr François FEILLET
CHU de Nancy Hôpital Brabois enfants
Service de médecine infantile 1
5, allée du Morvan
54511 Vandoeuvre lès Nancy cedex

Région Nord – Pas de Calais

Centre de référence des **maladies héréditaires du métabolisme**

Date de la labellisation : 2005

Coordonnateur : Dr Dries DOBBELAERE
CHRU de Lille Hôpital Jeanne de Flandre
Unité des maladies héréditaires du métabolisme - Pôle enfant
Avenue Eugène Avinée
59037 Lille cedex



Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme

Date de la labellisation : 2004

Coordonnateur : Pr Brigitte CHABROL
AP-HM Hôpital des enfants de la Timone
Service de neurologie pédiatrique
264, rue Saint-Pierre
13385 Marseille cedex 5

Centre de référence des maladies mitochondriales

Date de la labellisation : 2006

Coordonnateur : Pr Véronique PAQUIS-FLUCKLINGER
CHU de Nice Hôpital l’Archet 2
Service de génétique médicale
151, route Saint-Antoine de Ginestière BP 3079
06202 Nice cedex 3



Groupe IX : Maladies neurologiques rares

Région Ile de France

Centre de référence de la maladie d’Huntington

Date de la labellisation : 2004

Coordonnateur : Dr Anne-Catherine BACHOUD-LEVI
AP-HP Hôpital Henri Mondor
Service de neurologie
51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny
94010 Créteil cedex

Centre de référence des déficiences intellectuelles de causes rares

Date de la labellisation : 2006

Coordonnateur : Dr Delphine HERON
AP-HP Hôpital Pitié Salpêtrière
Département de génétique et cytogénétique
47-83, boulevard de l’Hôpital
75651 Paris cedex 13

Centre de référence des démences rares

Date de la labellisation : 2007

Coordonnateur : Pr Bruno DUBOIS
AP-HP Hôpital Pitié Salpêtrière
Fédération des maladies du système nerveux
47-83, boulevard de l’Hôpital
75651 Paris cedex 13

Centre de référence des épilepsies rares et de la sclérose tubéreuse de Bourneville

Date de la labellisation : 2005

Coordonnateur : Pr Olivier DULAC
AP-HP Hôpital Necker - Enfants Malades
Service de neurométabolisme
149, rue de Sèvres
75743 Paris cedex 15

Centre de référence des hypersomnies rares

Date de la labellisation : 2005

Coordonnateur : Pr Damien LEGER
AP-HP Hôtel Dieu
Centre du sommeil et de la vigilance
1, place du Parvis Notre-Dame
75181 Paris cedex 4

Centre de référence des leucodystrophies

Date de la labellisation : 2005

Coordonnateur : Pr Odile BOESPFLUG – TANGUY
CHU de Paris - Hôpital Robert Debré
Service de neurologie pédiatrique et des maladies métaboliques
48 boulevard Sérurier
75019 Paris

Centre de référence des maladies inflammatoires du cerveau

Date de la labellisation : 2007

Coordonnateur : Pr Marc TARDIEU
AP-HP Hôpital de Bicêtre
Service de neuropédiatrie
78, rue du Général Leclerc
94275 Le Kremlin Bicêtre cedex

Centre de référence des maladies neurogénétiques

Date de la labellisation : 2005

Coordonnateur : Pr Alexis BRICE
AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière
Département de génétique et cytogénétique
47-83 Boulevard de l’Hôpital
75651 Paris cedex 13



Centre de référence des **maladies vasculaires rares du système nerveux central et de la rétine**

Date de la labellisation : 2005

Coordonnateur : Pr Hugues CHABRIAT
AP-HP Hôpital Lariboisière
Service de neurologie
2, rue Ambroise Paré
75475 Paris cedex 10

Centre de référence des **malformations et maladies congénitales du cerveau**

Date de la labellisation : 2007

Coordonnateur : Dr Lydie BURGLEN
AP-HP Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau
Service de génétique et d'embryologie médicales
26, avenue du Docteur Arnold Netter
75571 Paris cedex 12

Centre de référence des **pathologies neurovasculaires malformatives**

Date de la labellisation : 2007

Coordonnateur : Pr Pierre LANDRIEU (Par interim)
AP-HP Hôpital de Bicêtre
Service de neurologie pédiatrique
78, rue du Général Leclerc
94275 Le Kremlin Bicêtre cedex

Centre de référence des **syringomyélie**s

Date de la labellisation : 2007

Coordonnateur : Pr Fabrice PARKER
AP-HP Hôpital de Bicêtre
Service de neurochirurgie
78, rue du Général Leclerc
94275 Le Kremlin Bicêtre cedex

Centre de référence du **syndrome Gilles de la Tourette**

Date de la labellisation : 2007

Coordonnateur : Pr Yves AGID
AP-HP Hôpital Pitié Salpêtrière
Fédération des maladies du système nerveux
47-83, boulevard de l'Hôpital
75651 Paris cedex 13

Région Languedoc Roussillon

Centre de référence des **hypersomnies rares**

Date de la labellisation : 2006

Coordonnateur : Dr Yves DAUVILLIERS
CHU de Montpellier Hôpital Gui de Chauliac
Service de neurologie - Laboratoire du sommeil
80, avenue Augustin Fliche
34295 Montpellier cedex 5

Région Midi-Pyrénées

Centre de référence de l'**atrophie multisystématisée**

Date de la labellisation : 2006

Coordonnateur : Pr Olivier RASCOL
CHU de Toulouse Hôpital Purpan
Service de neurologie générale et maladies inflammatoires du système nerveux
Place du Docteur Baylac - TSA 40031
31059 Toulouse cedex

Région Pays de Loire

Centre de référence des **maladies neurogénétiques**

Date de la labellisation : 2005

Coordonnateur : Pr Dominique BONNEAU
CHU d'Angers
Département de neurologie - secteur Charcot
4, rue Larrey
49033 Angers cedex

Région Rhône-Alpes

Centre de référence des **déficiences intellectuelles de causes rares**

Date de la labellisation : 2005

Coordonnateur : Pr Vincent DES PORTES
Hôpital Femme-Mère-Enfant
Service de neurologie pédiatrique
59, boulevard Pinel
69677 Bron Cedex

Centre de référence des **syndromes neurologiques paranéoplasiques**

Date de la labellisation : 2007

Coordonnateur : Pr Jérôme HONNORAT
CHU de Lyon Hôpital Wertheimer
Service de neurologie B
59, boulevard Pinel
69394 Lyon cedex 03

Groupe X : Maladies neuromusculaires

Région Alsace

Centre de référence des **maladies neuromusculaires**

Date de la labellisation : 2006

Coordonnateur : Pr Christine TRANCHANT
Hôpitaux universitaires de Strasbourg - Hôpital Civil
Département de neurologie
1, place de l'Hôpital BP 426
67091 Strasbourg cedex

Région Aquitaine

Centre de référence des **maladies neuromusculaires**

Date de la labellisation : 2007

Coordonnateur : Dr Xavier FERRER-MONASTERIO
CHU de Bordeaux Hôpital Haut-Lévêque
Service de neurologie
Avenue Magellan
33604 Pessac cedex

Région Ile de France

Centre de référence des **canalopathies musculaires**

Date de la labellisation : 2005

Coordonnateur : Pr Bertrand FONTAINE
AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière
Fédération des maladies du système nerveux
47-83, boulevard de l'Hôpital
75651 Paris cedex 13

Centre de référence des **maladies neuromusculaires**

Date de la labellisation : 2004

Coordonnateur : Pr Bruno EYMARD
AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière
Unité clinique - Institut de myologie
47-83, boulevard de l'Hôpital
75651 Paris cedex 13

Centre de référence des **maladies neuromusculaires**

Date de la labellisation : 2004

Coordonnateur : Pr Brigitte ESTOURNET
AP-HP Hôpital Raymond Poincaré
Pôle pédiatrie - Unité de neuropédiatrie
104, boulevard Raymond Poincaré
92380 Garches

Centre de référence de la **sclérose latérale amyotrophique**

Date de la labellisation : 2005

Coordonnateur : Pr Vincent MEININGER
AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière
Fédération des maladies du système nerveux
47-83, boulevard de l'Hôpital
75651 Paris cedex 13

Centre de référence des **neuropathies amyloïdes familiales et autres neuropathies périphériques rares**

Date de la labellisation : 2005

Coordonnateur : Pr David ADAMS
AP-HP Hôpital de Bicêtre
Service de neurologie
78, rue du Général Leclerc
94275 Le Kremlin Bicêtre cedex

Région Limousin

Centre de référence des **neuropathies périphériques rares**

Date de la labellisation : 2006

Coordonnateur : Pr Jean Michel VALLAT
CHU de Limoges Hôpital Dupuytren
Service de neurologie
2, avenue Martin Luther King
87042 Limoges cedex

Région Martinique

Centre de référence des **maladies neuromusculaires et neurologiques rares**

Date de la labellisation : 2006

Coordonnateur : Dr Rémi BELLANCE
CHU de Fort de France - Hôpital Pierre Zobda Quitman
Unité de neuromyologie
Route de Chateauboeuf La Meynard BP 632
97261 Fort de France cedex

Région Nord – Pas de Calais

Centre de référence des **maladies neuromusculaires**

Date de la labellisation : 2005

Coordonnateur : Pr André THEVENON
CHRU de Lille Hôpital Pierre Swynghedauw
Service de médecine physique et réadaptation
Rue André Verhaeghe
59037 Lille cedex

Région Pays de la Loire

Centre de référence des **maladies neuromusculaires**

Date de la labellisation : 2006

Coordonnateur : Pr Yann PEREON
CHU de Nantes - Hôtel Dieu
Laboratoire d'explorations fonctionnelles
Place Alexis Ricordeau
44093 Nantes cedex 1

Région Provence – Alpes – Côte d’Azur

Centre de référence des **maladies neuromusculaires** et de la **sclérose latérale amyotrophique**

Date de la labellisation : 2004

Coordonnateur : Pr Jean POUGET
AP-HM Hôpital d’adultes de la Timone
Pôle des neurosciences cliniques
27, boulevard Jean Moulin
13385 Marseille cedex 5

Région Réunion

Centre de référence des **maladies neuromusculaires et neurologiques rares**

Date de la labellisation : 2007

Coordonnateur : Dr Claude MIGNARD
CHR Ile de la Réunion
Groupe Hospitalier Sud Réunion
Service de neurologie BP 350
97448 Saint-Pierre - La Réunion cedex

Région Rhône - Alpes

Centre de référence des **maladies neuromusculaires**

Date de la labellisation : 2006

Coordonnateur : Pr Jean-Christophe ANTOINE
CHU de Saint-Etienne - Hôpital Bellevue
Service de neurologie
25, boulevard Pasteur
42055 Saint-Etienne cedex 2

Groupe XI : Maladies pulmonaires rares

Région Ile de France

Centre de référence de l’**hypertension pulmonaire sévère**

Date de la labellisation : 2004

Coordonnateur : Pr Gérard SIMONNEAU
AP-HP Hôpital Antoine Béchère
Service de pneumologie
157, rue de la Porte de Trivaux
92141 Clamart cedex

Centre de référence des **maladies respiratoires rares**

Date de la labellisation : 2006

Coordonnateur : Pr Annick CLEMENT
AP-HP Hôpital d’Enfants Armand-Trousseau
Service de pneumologie pédiatrique
26, avenue du Docteur Arnold Netter
75571 Paris cedex 12

Centre de référence du **Syndrome d’Ondine**

Date de la labellisation : 2004

Coordonnateur : Dr Thi-Tuyet-Ha TRANG
AP-HP Hôpital Robert Debré
Service de physiologie
48, boulevard Sérurier
75935 Paris cedex 19

Région Pays de la Loire

Centre de référence de la **mucoviscidose**

Date de la labellisation : 2006

Coordonnateur : Dr Gilles RAULT
CHU de Nantes - Hôtel Dieu
Service de pédiatrie médicale
Place Alexis Ricordeau
44093 Nantes cedex 1

Région Rhône - Alpes

Centre de référence de la **mucoviscidose**

Date de la labellisation : 2006

Coordonnateur : Pr Gabriel BELLON
CHU de Lyon - Hôpital Femme-Mère enfant
Service de pneumologie et allergologie pédiatriques
CRCM Lyon Pédiatrie
59 boulevard Pinel
69677 Bron cedex

Centre de référence des **maladies pulmonaires rares**

Date de la labellisation : 2004

Coordonnateur : Pr Jean-François CORDIER
CHU de Lyon Hôpital cardiovasculaire et pneumologique Louis Pradel
Service de pneumologie
28, avenue du Doyen Lépine
69677 Bron cedex

Groupe XII : Maladies sensorielles regroupant les maladies ophtalmologiques rares et les surdités congénitales et génétiques

Région Alsace

Centre de référence des affections ophtalmologiques d'origine génétique

Date de la labellisation : 2004

Coordonnateur : Pr Hélène DOLLFUS

CHU de Strasbourg Hôpital Civil

Clinique ophtalmologique

1 Place de l'Hôpital BP 426

67091 Strasbourg cedex

Région Aquitaine

Centre de référence du kératocone

Date de la labellisation : 2005

Coordonnateur : Pr Joseph COLIN

CHU de Bordeaux Hôpital Pellegrin

Service d'ophtalmologie

Place Amélie Raba Léon

33076 Bordeaux cedex

Région Ile de France

Centre de référence des dystrophies rétinienne d'origine génétique

Date de la labellisation : 2005

Coordonnateur : Pr José Alain SAHEL

Centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts

Service d'ophtalmologie IV

28, rue de Charenton

75571 Paris cedex 12

Centre de référence des surdités congénitales et d'origine génétique

Date de la labellisation : 2004

Coordonnateur : Dr Sandrine MARLIN

AP-HP Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau

Service de génétique

26, avenue du Docteur Arnold Netter

75571 Paris cedex 12

Centre de référence des maladies ophtalmologiques rares

Date de la labellisation : 2006

Coordonnateur : Pr Jean-Louis DUFIER

AP-HP Hôpital Necker - Enfants Malades

Service d'ophtalmologie

149, rue de Sèvres

75743 Paris cedex 15

Région Languedoc Roussillon

Centre de référence des affections sensorielles d'origine génétique

Date de la labellisation : 2004

Coordonnateur : Dr Christian HAMEL

CHU de Montpellier Hôpital Gui de Chauliac

Service d'ophtalmologie

80, avenue Augustin Fliche

34295 Montpellier cedex 5

Groupe XIII : Maladies rénales rares

Région Ile de France

Centre de référence des maladies rénales rares d'origine génétique

Date de la labellisation : 2004

Coordonnateur : Dr Rémi SALOMON

AP-HP Hôpital Necker - Enfants Malades

Service de néphrologie pédiatrique

149, rue de Sèvres

75743 Paris cedex 15

Centre de référence du syndrome néphrotique idiopathique

Date de la labellisation : 2006

Coordonnateur : Dr Djillali SAHALI

AP-HP Hôpital Henri Mondor

Service de néphrologie et transplantation

51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny

94010 Créteil cedex

Région Midi Pyrénées

Centre de référence des **maladies rénales rares**

Date de la labellisation : 2005

Coordonnateur : Pr Dominique CHAUVEAU

CHU de Toulouse - Hôpital de Rangueil

Service de néphrologie - immunologie clinique

1, avenue du Professeur Jean Poulhès - TSA 50032

31059 Toulouse cedex 9

Région Rhône Alpes

Centre de référence des **maladies rénales rares** et des **maladies héréditaires du métabolisme**

Date de la labellisation : 2004

Coordonnateur : Pr Pierre COCHAT

CHU de Lyon - Hôpital Femme Mère Enfant

Département de pédiatrie

59 Boulevard Pinel

69677 Bron cedex

Groupe XIV : Maladies osseuses rares

Région Ile de France

Centre de référence des **maladies osseuses constitutionnelles**

Date de la labellisation : 2004

Coordonnateur : Dr Martine LE MERRER

AP-HP Hôpital Necker - Enfants Malades

Service de génétique médicale

149, rue de Sèvres

75743 Paris cedex 15

Région Rhône Alpes

Centre de référence des **dysplasies fibreuses des os**

Date de la labellisation : 2006

Coordonnateur : Pr Roland CHAPURLAT

CHU de Lyon Hôpital Edouard Herriot

Service de rhumatologie et de pathologie osseuse

5, place d'Arsonval

69437 Lyon cedex 03

Groupe XV : Déficits immunitaires rares

Région Ile de France

Centre de référence des **déficits immunitaires héréditaires**

Date de la labellisation : 2004

Coordonnateur : Pr Alain FISCHER

AP-HP Hôpital Necker - Enfants Malades

Service d'Immunologie, hématologie et rhumatologie pédiatriques

149, rue de Sèvres

75743 Paris cedex 15

Groupe XVI : Maladies de la trame conjonctive

Région Ile de France

Centre de référence de la **maladie de Fabry** et des **maladies héréditaires du tissu conjonctif à expression cutané-articulaire**

Date de la labellisation : 2006

Coordonnateur : Dr Dominique-Paul GERMAIN

Hôpital Raymond Poincaré

Laboratoire de génétique médicale

104, boulevard Raymond Poincaré

92980 Garches

Centre de référence du **syndrome de Marfan**

Date de la labellisation : 2004

Coordonnateur : Pr Guillaume JONDEAU

AP-HP Hôpital Bichat - Claude-Bernard

Service de cardiologie

46, rue Henri-Huchard

75877 Paris cedex 18

Groupe XVII : Malformations rares de la tête et du cou

Région Alsace

Centre de référence des **manifestations odontologiques des maladies rares**

Date de la labellisation : 2006

Coordonnateur : Pr Marie-Cécile MANIERE

Hôpitaux universitaires de Strasbourg Hôpital Civil

Service de soins bucco-dentaires

1, place de l'Hôpital BP 426

67091 Strasbourg cedex

Centre de référence des **malformations rares de la face et de la cavité buccale**

Date de la labellisation : 2007

Coordonnateur : Pr Marie-Paule VAZQUEZ

AP-HP Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau

Service de chirurgie maxillo-faciale et plastique

26, avenue du Docteur Arnold Netter

75571 Paris cedex 12

Région Ile de France

Centre de référence des **dysostoses craniofaciales**

Date de la labellisation : 2006

Coordonnateur : Pr Dominique RENIER

AP-HP Hôpital Necker - Enfants Malades

Service de neurochirurgie

149, rue de Sèvres

75743 Paris cedex 15

Centre de référence des **syndromes de Pierre Robin et des troubles de succion / déglutition congénitaux**

Date de la labellisation : 2007

Coordonnateur : Pr Véronique ABADIE

AP-HP Hôpital Necker - Enfants Malades

Service de pédiatrie générale

149, rue de Sèvres

75743 Paris cedex 15

Centre de référence des **malformations ORL rares**

Date de la labellisation : 2007

Coordonnateur : Pr Eréa-Noël GARABEDIAN

AP-HP Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau

Service d'ORL pédiatrique et de chirurgie cervico-faciale

26, avenue du Docteur Arnold Netter

75571 Paris cedex 12

Région Nord – Pas de Calais

Centre de référence des **malformations crânio-maxillo-faciales rares**

Date de la labellisation : 2007

Coordonnateur : Pr Philippe PELLERIN

CHRU de Lille Hôpital Roger Salengro

Service de chirurgie plastique reconstructrice

Rue du Professeur Emile Laine

59037 Lille cedex

Groupe XVIII : Autres maladies rares

Région Bretagne

Centre de référence du **Spina Bifida**

Date de la labellisation : 2007

Coordonnateur : Dr Andréa MANUNTA
CHU de Rennes Hôpital Pontchaillou
Service d'urologie
2, rue Henri Le Guilloux
35033 Rennes cedex 9

Région Ile de France

Centre de référence des **maladies rares à expression psychiatrique**

Date de la labellisation : 2007

Coordonnateur : Pr David COHEN
AP-HP Hôpital Pitié Salpêtrière
Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent
47-83, boulevard de l'hôpital
75651 Paris cedex 13

Centre de référence des **malformations des membres**

Date de la labellisation : 2007

Coordonnateur : Dr Didier PILLIARD
Hôpital National de Saint-Maurice
Service de rééducation orthopédique de l'enfant
14, rue du Val d'Osne
94415 Saint-Maurice cedex

Centre de référence des **neurofibromatoses**

Date de la labellisation : 2004

Coordonnateur : Pr Pierre WOLKENSTEIN
AP-HP Hôpital Henri Mondor
Service de dermatologie
51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny
94010 Créteil cedex

Centre de référence du **syndrome de transfusion foeto-fœtale**

Date de la labellisation : 2007

Coordonnateur : Pr Yves VILLE
Hôpital Necker-Enfants malades
Service de gynécologie-obstétrique
149 rue de Sèvres
75743 Paris cedex 15

Région Rhône - Alpes

Centre de référence de la **maladie de Rendu Osler**

Date de la labellisation : 2004

Coordonnateur : Pr Henri PLAUCHU
CHU de Lyon Hôpital de l'Hôtel-Dieu
Service de génétique clinique
1, place de l'Hôpital
69288 Lyon cedex 2

Centre de référence des **angioedèmes non histaminiques**

Date de la labellisation : 2006

Coordonnateur : Pr Christian MASSOT
CHU de Grenoble Hôpital Albert Michallon
Service de médecine interne
BP 217
38043 Grenoble cedex 9

Pour toute question ou suggestion, n'hésitez pas à nous contacter: contact.orphanet@inserm.fr

Rédacteur en chef : Ségolène Aymé • Rédacteur du cahier : Malala Razafijaonimanana • Conception visuelle : Céline Angin • Photographie : P.Latron/Inserm

Le format approprié pour citer ce document est le suivant :

«Centres de référence labellisés pour la prise en charge d'une maladie rare ou d'un groupe de maladies rares», Les cahiers d'Orphanet, Série *Politique de Santé*, Octobre 2010, http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Liste_des_centres_de_reference_labellises.pdf.



Les maladies rares : quelles attentes et quels enjeux pour la société?

► Innovation et nouvelles technologies

- Impact sociétal des nouvelles technologies et connaissance du génome
- La révolution technologique des objets connectés et son impact sur la prise en charge des maladies rares

► Aspects économiques et industriels

- Le mécanisme d'évaluation et de fixation des prix des médicaments orphelins est-il adapté ?
- Quel est le modèle économique de la prise en charge du développement des médicaments ?
- Le médicament orphelin est-il en danger en tant que médicament développé dans les règles de l'art?

► Point sur le contexte national et européen

- Point sur le 2ème Plan National Maladies Rares
- Etat des lieux après 10 ou 15 ans d'actions pour les maladies rares
- La France, moteur des initiatives européennes ?
- Cohortes, registres, bases de données : quelles évolutions nécessaires ?
- Mise en place des filières maladies rares : quelles sont les clés de la réussite ?

► Sujets sociétaux

- Déficience intellectuelle et maladies rares : quelles perspectives pour la prise en charge et les traitements?
- Errance diagnostic : comment informer et accompagner le malade ?
- Philosophie des maladies rares. Quelle est la responsabilité de la société vis-à-vis des patients qui n'ont pas la chance d'avoir une maladie fréquente ?

Serment de Galien

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et la dignité humaine.

En aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Maladies rares :
Quels enjeux pour la société ?
Quelle est la place de l'officine dans la prise en charge?

RESUME : Rares lorsqu'elles sont considérées comme isolées, les maladies rares affectent près de 8% de la population mondiale. Souvent isolés, les patients et leur famille, à force de combats, ont réussi à faire de celles-ci un enjeu majeur de santé publique. Même si de nos jours aucun traitement n'existe, la compréhension de la physiologie de ces pathologies a permis d'ouvrir des pistes thérapeutiques.

En axant ce travail sur les pathologies rares mitochondriales, nous avons cherché 1) à définir les différents approches thérapeutiques en cours aujourd'hui; 2) à évaluer dans une pathologie mitochondriale donnée, la NOHL explorée au CHU de Bordeaux, quelle était la prise en charge proposée 3) à évaluer la place de l'officine dans cette prise en charge.

A l'issu de ce travail il transparait que les traitements actuellement proposés sont réservés et ont l'exclusivité hospitalière. Il sera donc difficile de se voir un jour proposer ces traitements dans nos officines.

Néanmoins, au regard de ces maladies rares, le pharmacien d'officine restera un acteur de santé indispensable dans la relation patient-médicament,

- Il devra être vigilant sur la délivrance de médicaments pouvant aggraver l'état de santé de ces patients.
- Il devra rester à l'écoute et accompagner le patient et sa famille dans leur quotidien.
- Il devra être le relai entre les différentes structures de prise en charge que ce soit les associations de malades, les centres de références et de compétences ou le CHU.

TITLE : Support for Rare Diseases: what is the place of the community pharmacy?

DISCIPLINE : Thèse d'exercice de pharmacie, Bordeaux

MOTS-CLES :

Maladies rares, maladies orphelines, Neuropathie Optique Héritaire de Leber, Associations de patients, maladies mitochondriales, mitochondrie, mutations, ADN mitochondrial, idébénone

JURY :

M GUYOT Michel
Mme COLOMER Sylvie
M. LASSERRE Jean-Paul
Melle SIMON Maud

ADRESSE :

UFR des Sciences Pharmaceutiques – Université de Bordeaux
146 rue Léo Saignat
33076 BORDEAUX Cedex