

DOCUMENT STRATEGIQUE MALADIES RARES

1- Contexte

La recherche dans le domaine des maladies rares (MR) implique une approche pluridisciplinaire associant des équipes de recherche clinique, génétique, physiopathologique, thérapeutique et/ou en sciences humaines et sociales. Le nombre très important de ces affections (plusieurs milliers), leur hétérogénéité, les difficultés du recueil des informations phénotypiques et du matériel biologique liées à la rareté et la faiblesse de l'investissement des industriels du médicament dans ce domaine rendent indispensable un effort spécifique, mené sur le long terme, et une coordination des actions menées.

Beaucoup de ces maladies rares constituent des modèles de maladies fréquentes et leur étude a permis d'élucider des mécanismes biologiques fondamentaux (un des meilleurs exemples en est l'apport de l'étude des maladies affectant la réparation de l'ADN à la compréhension des mécanismes régulant la transcription).

Les actions menées par le Ministère de la Santé et le Ministère de la Recherche dans le cadre du volet recherche du Plan National Maladies Rares 2005-08 sous la forme d'appels à projets spécifiques lancés par le Programme Hospitalier de Recherche Clinique et l'Agence Nationale pour la Recherche ont permis de donner une impulsion très forte à ce domaine et d'attirer de nouvelles équipes de recherche. La mise en place des Centres de Référence Maladies Rares et l'attribution de moyens pérennes aux laboratoires de diagnostic labellisés par la DHOS a permis un réel accès au diagnostic et à la caractérisation moléculaire des patients, étape importante du soin mais aussi de la constitution des groupes homogènes de patients indispensables aux projets de recherche physiopathologiques ou thérapeutiques. Enfin, la prise en compte des liens développés avec des unités de recherche pour la labellisation de ces structures a de fait créé un socle solide pour la recherche translationnelle, socle unique au niveau Européen.

Toutefois les défis auxquels nous devons faire face sont importants. Il existe une grande hétérogénéité de l'état des recherches selon les maladies concernées. Très peu d'entre elles bénéficient d'approches thérapeutiques. Une grande réactivité vis à vis des nouveaux outils et approches technologiques est indispensable pour faire face à ces défis.

2 - Périmètres thématiques

Bases moléculaires des Maladies Rares. Mécanismes physiopathologiques. Modèles animaux. Recherche translationnelle

3 - Grands enjeux scientifiques pour la recherche en biologie et santé dans les domaines concernés

- Grandes questions de santé: Il existe entre 5000 et 8000 maladies rares répertoriées. 80 % d'entre elles sont génétiques. Si chacune d'entre elles affecte un nombre restreint de patients (définition européenne d'une MR: prévalence < 1/2000), le nombre de patients atteints d'une MR est important. En Europe le nombre est estimé de patients

qui souffrent ou souffriront d'une MR est estimé à environ 15 Millions. En France ce nombre est probablement voisin de 2-3 millions.

- Défis scientifiques
 - Plus de 2500 MR sans gène identifié
 - Dans les 2000 MR dont les gènes ont été identifiés, seule une petite proportion a vu ses mécanismes physiopathologiques identifiés
 - Un nombre encore plus restreint a bénéficié des progrès récents de la thérapie substitutive ou de la thérapie génique

Cette très grande hétérogénéité des connaissances sur ces nombreuses MR rend nécessaire le maintien d'une approche globale et coordonnée de la recherche dans ce domaine.

- Défis technologiques
 - Nécessité d'un accès à des plateformes de génomique de haut débit incluant séquençage haut débit et puces de très haute densité
 - Déficit de professionnalisation de la plupart des plateformes de post génomique / Déficit de formation des utilisateurs / Optimiser la réactivité aux avancées technologiques
 - Déficit crucial en expertise bioinformatique et biostatistique et déficit de formation dans ces domaines des utilisateurs quel que soit leur niveau (étudiants, post-doctorants, chercheurs confirmés)

4 - Analyse stratégique

- Forces
 - Force structurelle du milieu de recherche MR en France attesté par le très grand nombre d'équipes postulant aux AO nationaux et européens (et leur taux de succès). Multidisciplinarité de ce milieu de recherche.
 - Contexte très favorable pour la recherche translationnelle du fait i) de l'implication importante de la France dans ce domaine depuis plusieurs années au niveau national et Européen ii) des outils pérennes mis en place dans le cadre du Plan National Maladies rares 2005-2008 (Centres de Référence Maladies Rares, Laboratoires de Référence labellisés par la DHOS) indispensables pour la recherche translationnelle, même si des efforts substantiels restent à faire si la France veut "capitaliser" sur ses acquis, iii) de la lisibilité de ce domaine grâce à la coordination des actions menées depuis 2002 par les partenaires institutionnels et associatifs au travers du GIS Institut des maladies rares et de la plateforme MR.
- Faiblesses
 - Difficultés à mener des actions coordonnées prenant en compte tous les aspects de la recherche sur les MR (Génétique, Physiopathologie, Recherche thérapeutique) du fait de l'éparpillement de ces secteurs sur plusieurs des Instituts INSERM créés (Institut de Neurologie et Neurosciences, Institut de Physiologie/physiopathologie pour le domaine MR et physiopathologie,

Institut de Génétique et développement pour la partie Identification des bases moléculaires des MR) sans compter la partie recherche thérapeutique (Institut de Biothérapie).

- Faiblesse des partenariats industriels, très délétère en particulier en terme d'innovations thérapeutiques (non spécifique aux MR mais encore plus marqué dans ce domaine peu investi par les industriels)
- **Opportunités**
 - La qualité de l'effort coordonné mené en France dans un contexte trans national Européen (Infrastructure ECRIN coordonnée par l'INSERM, réseau Eranet E-Rare coordonné par l'INSERM au travers du GIS-Institut des MR ...) au cours des 5 dernières années
 - La mobilisation européenne avec en particulier i) la mise en place dans le cadre du FP7 d'une action spécifique MR, ii) la mobilisation pour une politique de recherche Européenne sur les MR (Communication européenne sur les MR, priorité MR dans le cadre de la présidence Française de l'UE...)
- **Menaces**
 - Au niveau national, risque majeur d'éparpillement et d'un manque de lisibilité après 2008 du fait de l'éparpillement de ce domaine de recherche qui requiert une coordination et une approche coordonnée du fait de difficultés spécifiques liées à la très grande hétérogénéité des maladies en cause et à leur rareté

5 – Orientations et priorités de recherche

- Une « prioritisation » sur arguments de fréquence ou d'organe ne fait aucun sens dans ce domaine. La seule « prioritisation » logique est celle de l'excellence des projets de recherche
- L'hétérogénéité importante de l'état d'avancée des connaissances nécessite le maintien d'une approche globale

6 - Propositions d'actions

- Favoriser l'accès aux plateformes technologiques de génomique haut débit à vocation nationale existantes (séquençage haut débit et puces haute densité) par mise à disposition rapide, sur les plateformes ayant fait preuve de leur expertise technologique et de leur réelle implication en « service rendu », d'ingénieurs de haut niveau en bioinformatique/biostatistiques
- Favoriser l'implantation de plateformes génomiques haut débit à vocation régionale (en particulier de séquenceurs haut débit) dans les centres de recherche où sont localisées les équipes de recherche Maladies Rares, et favoriser le transfert, à partir des plateformes nationales sur ces plateformes régionales, des compétences bioinformatiques indispensables aux analyses haut débit.
- Développer l'accès aux différents types de formation indispensables en bioinformatique : formation initiale à l'université, formation au travers d'un accompagnement de projets sur les plateformes..

- Favoriser la constitution des indispensables cohortes de patients (données cliniques et collections biologiques) et la mise en lien des bases de données afférentes par des AO spécifiques (actuellement champ difficile à couvrir à l'ANR) / s'appuyer sur le modèle du MRC
- Soutenir la recherche physiopathologique et thérapeutique en :
 - finançant le développement d'études précliniques par des équipes maîtrisant les connaissances physiopathologiques et les modèles animaux pertinents. Ce soutien est essentiel pour l'établissement des preuves de concept.
 - soutenant les centres de ressources indispensables à la mise en place des essais thérapeutiques (départements de biothérapie, Centres d'Investigation Clinique, centres de production de vecteurs en conditions GMP, structures de conseil réglementaire, ...). Ce soutien doit faire l'objet d'une réflexion stratégique prenant en compte le contexte Européen et les possibles partenariats industriels et associatifs, en particulier pour les centres de production de vecteurs en conditions GMP dont le coût est très important.
- Favoriser la mise en place d'appels d'offres ANR dans lesquels les MR soient spécifiquement mentionnées (ceci est important pour éviter que l'argument de leur rareté soit utilisé en leur défaveur)
- Favoriser la coordination européenne indispensable dans ce domaine en favorisant la mise en place d'appels d'offres transnationaux
- Renforcer l'efficacité des actions mises en œuvre par un effort de coordination de ces actions au sein de l'Institut INSERM de génétique et développement, en lien avec le GIS-Institut des Maladies Rares et la future Fondation Maladies Rares