



ASSEMBLÉE NATIONALE

11ème législature

médecine

Question écrite n° 70432

Texte de la question

M. Arnaud Montebourg appelle l'attention de M. le ministre de la recherche sur une pathologie génétique grave, la neuropathie optique héréditaire de Leber, du nom du médecin auteur de sa découverte en 1871. Cette maladie, qui se traduit par une perte de l'acuité visuelle pouvant conduire à la cécité, touche principalement les hommes - alors qu'elle est transmise par les femmes - entre dix-huit et trente ans, pour la plupart issus de familles originaires des pays du Nord. Cette maladie, incurable à ce jour, fait l'objet de recherches menées à travers le monde et notamment aux Etats-Unis, qui ont d'ores et déjà permis de mettre en place, il y a maintenant dix ans, un test génétique de recherche de mutation de l'ADN mitochondrial qui permet de compléter l'examen clinique et de confirmer le diagnostic médical. En France, ce test, qui représente un progrès majeur, a permis de diagnostiquer cette maladie chez 1 000 à 1 200 personnes. Des associations se sont créées afin de faire connaître cette maladie rare, de sensibiliser le corps médical et les pouvoirs publics, de soutenir les malades et de les informer sur les progrès de la recherche. A cette fin, ces associations s'interrogent afin de savoir si, dans le cadre du programme hospitalier de recherche clinique, développé par le ministère de la santé, des contrats de recherche ont été attribués à des équipes hospitalo-universitaires sur cette pathologie génétique. Aussi il lui demande de bien vouloir lui préciser si des protocoles de recherche ont ouvert la voie de la recherche publique sur la NOH de Leber et à quelles structures ils ont été attribués.

Texte de la réponse

La neuropathie optique héréditaire de Leber est une maladie rare dont la prévalence en France est d'un cas sur 55 000. Les maladies rares affectent environ 4 millions de personnes en France, soit 6 à 8 % de la population. On recense aujourd'hui plus de 5 000 maladies rares, avec une prévalence inférieure à 1 personne sur 2 000, soit, pour la France, moins de 30 000 personnes pour une maladie donnée. En règle générale, les maladies rares, en grande majorité héréditaires (80 %), ne disposent pas de traitements efficaces. C'est le cas de la neuropathie optique héréditaire de Leber. Le Gouvernement français a mis en place une politique ambitieuse pour favoriser l'étude des maladies rares et faciliter le développement de médicaments orphelins destinés au traitement des maladies rares. En relation avec les associations de malades, le ministère de la recherche, soucieux de réduire l'inégalité des malades devant les traitements disponibles, a pris des mesures cohérentes et globales visant à développer les médicaments orphelins. L'étude de chaque maladie rare peut et doit bénéficier du dispositif mis en place. Le diagnostic en biologie moléculaire de la neuropathie optique héréditaire est réalisé en France dans neuf centres de diagnostic. Les travaux de recherche sur cette maladie, menés par plusieurs équipes de recherche de l'INSERM (unité U 393), du CNRS (UMR 5534), au CHU d'Angers, à l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul et au groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière à Paris, se trouveront renforcés par les mesures prises. Une politique ambitieuse pour le développement de traitements efficaces pour connaître l'origine des maladies génétiques : le ministère de la recherche soutien très fortement l'étude des maladies génétiques dans leur ensemble, car il existe un continuum entre la recherche génétique et l'innovation médicale. La recherche des causes des maladies génétiques, par exemple les délétions ou les modifications fonctionnelles de la séquence du génome humain établies à partir de cohortes d'échantillons biologiques caractéristiques des

maladies, permet de définir des cibles thérapeutiques potentielles et, à partir de ces cibles, de développer des médicaments et des outils diagnostiques. Les maladies héréditaires rares sont en grande majorité monogéniques. Pour traiter ces maladies et développer des médicaments spécifiques, la première étape est d'identifier le gène de prédisposition et les modifications fonctionnelles existant au niveau de ce gène. Compte tenu de la définition actuelle de la carte génétique humaine, l'étude d'une seule famille informative à cas multiples (plusieurs malades dans une famille) peut souvent fournir suffisamment d'informations pour localiser le gène de prédisposition d'une maladie mendélienne dans un intervalle suffisamment petit pour permettre l'identification de ce gène par clonage positionnel. Dans cette stratégie, les maladies rares sont très fréquemment étudiées car : leur étude débouche sur des résultats scientifiques rapidement exploitables en termes de connaissance et de valorisation. Avec l'adoption, le 15 décembre 1999, du règlement européen concernant les médicaments orphelins, l'Union européenne s'est dotée d'un instrument légal incitant le développement de nouveaux médicaments (médicaments orphelins) pour les maladies rares ; l'étude de maladies rares mendéliennes peut faciliter la mise en évidence de gènes de prédisposition dans des maladies multifactorielles. Par exemple, dans plusieurs études portant sur différentes formes de diabète, l'identification d'un gène de prédisposition dans une forme rare a pu être mise en évidence dans des formes multifactorielles ; de plus, certains médicaments orphelins récemment approuvés pour le traitement de certaines maladies rares pourraient avoir des indications plus larges pour le traitement des maladies fréquentes. Ainsi, le glivec, ayant récemment obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique, est actuellement en essais cliniques pour le traitement de nombreux types de cancer. Des programmes de recherche et actions spécifiques vont de la recherche au développement de médicaments orphelins : par des actions synergiques, le ministère de la recherche couvre toutes les étapes allant de la recherche génétique au développement de médicaments, notamment par la mise en place de trois grands programmes : les centres de ressources biologiques (CRB) ont pour objectif d'acquérir, valider, étudier et distribuer des collections d'origine biologique. Ces collectes d'échantillons biologiques sur des familles de malades sont stratégiques pour l'étude des maladies génétiques ; une action concertée incitative (ACI) génomique a pour mission de soutenir les grands programmes de recherche de génomique et de génomique fonctionnelle en France, financés à hauteur de 69 M EUR en 2001. Le Centre national de génotypage (CNG), financé dans le cadre de ce programme, a développé des plates-formes à haut débit associées à des systèmes de contrôle de qualité, qui permettent d'étudier à l'échelle globale du génome les sites de liaison caractéristiques des maladies génétiques. Au cours des trois dernières années, une collaboration active s'est établie entre les laboratoires académiques et le CNG pour l'étude des maladies rares. En 2001, des actions plus spécifiques ont été menées pour renforcer l'étude des maladies rares : l'Institut national de la santé et de la recherche médicale et l'association française contre les myopathies ont mis en place, avec le soutien du ministère de la recherche dans le cadre de l'ACI génomique, un appel à propositions destiné à encourager l'émergence de consortia de recherche sur les maladies rares, associant fundamentalistes, biologistes et cliniciens pour faire progresser la connaissance de la physiopathologie des maladies rares et associant de nombreuses équipes françaises et étrangères ; le réseau Genhomme, réseau national de recherche et d'innovation technologique en génomique humaine, vise à développer les outils indispensables à la génomique fonctionnelle et à ses applications. Les actions menées en 2001 et en 2002 intéressent plus particulièrement le soutien de la bio-informatique, des nanobiotechnologies, des technologies pour le postgénomique, dont les développements concernent aussi bien les maladies rares que les maladies multifactorielles fréquentes. La mise au point d'outils thérapeutiques et le développement de médicaments orphelins se sont inscrits plus spécifiquement dans deux thématiques nouveaux médicaments (de la cible thérapeutique à la molécule-candidate et à la validation du principe actif thérapie cellulaire et thérapie génique permettant de délivrer des thérapies spécifiques, notamment dans le cas des maladies rares). Ce réseau est cofinancé par le ministère de la recherche (15,24 M EUR par an) et par le ministère de l'économie, des finances et de l'industrie, pour une durée de cinq ans, soit au total 150 M EUR en fonds publics sur cinq ans, à part égale par le secteur privé (150 M EUR sur cinq ans). Pour favoriser le transfert de technologie et l'émergence de nouvelles thérapies, tous les contrats de recherche associent partenaires privés et partenaires publics. Le réseau Genhomme intègre dans son fonctionnement, en particulier dans son comité d'orientation stratégique, les associations caritatives chargées de veiller au bon équilibre des financements entre les maladies multifactorielles communes et les maladies rares. A ces programmes, s'ajoutent des mesures spécifiques du ministère de la santé : le programme hospitalier de recherche clinique, créé en 1993, est un appel à projets lancé annuellement par le ministère de la santé et s'adresse aux cliniciens-

chercheurs de l'ensemble des hôpitaux français, au premier rang desquels les CHU. En 2001, parmi les thématiques prioritaires figuraient la thématique « maladies rares », également retenue dans l'appel à propositions 2002 ; depuis 2001, une enveloppe dédiée au progrès médical a été définie dans le financement des hôpitaux pour leur permettre de prendre en charge l'innovation thérapeutique. En 2002, cette enveloppe s'élèvera à 229 M EUR, dont une partie dédiée aux médicaments orphelins ayant obtenu une AMM européenne en 2001. Mise en place des infrastructures spécifiques : la plate-forme des maladies rares, créée en 2001 par le ministère de la santé, est soutenue à hauteur de 76 000 EUR. Cette plate-forme regroupe quatre structures dont l'Alliance des maladies rares, collectif national qui regroupe 80 associations de malades et familles concernées par les maladies rares ; Orphanet, serveur d'informations sur les maladies rares et les médicaments orphelins, accessible sur Internet ; Allo-gènes, service d'informations sur les maladies génétiques, accessible par téléphone. La multiplicité des approches et des actions de la plate-forme sont complémentaires : les services que représentent la base de données Orphanet, financée par l'Institut national de la santé, la direction générale de la santé, la Mutualité française et la caisse nationale d'assurance maladie sont cruciaux pour les professionnels et les malades ; les conseils personnalisés par téléphone ou courrier ; ainsi qu'un élargissement européen pour développer les stratégies les plus efficaces. L'Institut des maladies rares a été créé sous forme de groupement d'intérêt scientifique (GIS) au début 2002, par le ministère de la recherche et le ministère de la santé, pour stimuler la recherche sur les maladies rares. Il associe tous les partenaires : ministères de la recherche et de la santé, organismes publics de recherche (CNRS, INSERM), associations (AFM, Alliance pour les maladies rares). Rôle des associations de malades dans ce dispositif : pour l'étude de chaque maladie rare, les associations de malades ont un rôle fondamental à jouer dans le dispositif mis en place pour faciliter le développement de la recherche car : la collecte d'échantillons biologiques de familles de malades (membres atteints et membres non atteints) est le préalable nécessaire à toute recherche sur les causes d'une maladie génétique ; elles regroupent les malades et leurs familles ; elles peuvent les sensibiliser sur le développement de ces recherches ; ce regroupement de malades et de leurs familles est essentiel pour constituer des cohortes représentatives de la maladie et suffisamment informatives ; elles peuvent établir les contacts nécessaires avec les équipes de recherche académiques et les centres de recherche en génomique pour mener à bien leur projet de recherche ; elles peuvent renforcer les collaborations internationales, lorsque la prévalence d'une maladie est très faible. C'est par cette voie que seront développés les médicaments orphelins qui permettront aux malades atteints d'accéder à des traitements efficaces. La neuropathie optique héréditaire de Leber peut bénéficier de l'interaction entre les associations de malades et les laboratoires de recherche académiques.

Données clés

Auteur : [M. Arnaud Montebourg](#)

Circonscription : Saône-et-Loire (6^e circonscription) - Socialiste

Type de question : Question écrite

Numéro de la question : 70432

Rubrique : Recherche

Ministère interrogé : recherche

Ministère attributaire : recherche

Date(s) clé(s)

Date de signalement : Question signalée au Gouvernement le 11 mars 2002

Question publiée le : 17 décembre 2001, page 7216

Réponse publiée le : 18 mars 2002, page 1586