



## RAPPORT CONJOINT HCSP/HCERES

### ÉVALUATION DU PLAN NATIONAL MALADIES RARES 3 VOLET SOINS ET VOLET RECHERCHE

13 novembre 2023

## SOMMAIRE DU RAPPORT CONJOINT HCSP/HCERES

|                                   |          |
|-----------------------------------|----------|
| INTRODUCTION                      | PAGE 3   |
| RAPPORT DU HCSP                   | PAGE 4   |
| RAPPORT DU HCERES                 | PAGE 58  |
| PERSPECTIVES COMMUNES HCSP/HCERES | PAGE 133 |

## Introduction

Compte tenu de leurs compétences respectives, deux institutions distinctes (HCSP et Hcéres) ont été invitées à évaluer, l'une, le volet « soins », l'autre, le volet « recherche » du PNMR 3.

En raison des différences de nature de l'objet évalué, de calendrier de travail et d'approche de l'évaluation entre ces deux institutions, les évaluations du volet « soins » et du volet « recherche » ont été conduites de façons distinctes. Elles sont présentées successivement dans ce rapport conjoint.

Ces deux rapports d'évaluation sont le résultat du travail collectif des comités composés à cet effet :

- Comité d'évaluation du HCSP : Franck Chauvin, Stéphanie Gentile, Pascal Barat, Pascal Cathebras, Philippe Fraise, Véronique Gilleron, Frédéric Mauny. Avec l'appui du HCSP : Catherine Bilger, Natapy Attoumani, Daphné Desmoriaux ;
- Comité d'évaluation du Hcéres : Pierre Buekens, Christian Deleuze, Roseline Favresse, Didier Houssin, Jean-Louis Mandel, Josselin Thuilliez. Avec l'appui du Hcéres : Gérard Bréart, Marine Lemée.

Afin de répondre au vœu des ministères chargés de la santé et de la recherche, que soit présentée une synthèse commune du résultat de ces travaux d'évaluation, les deux comités d'évaluation se sont concertés. Cette concertation a abouti à l'élaboration d'un document unique et à la décision conjointe d'utiliser un même repère visuel coloré relatif à l'évaluation de l'avancement de chacun des deux volets du plan.

Cette concertation a abouti au constat que, près de vingt ans après le lancement du plan Maladies Rares et au-delà du prolongement ou de l'intensification des actions qui étaient prévues dans le PNMR 3, il convient, en vue du PNMR 4, de tenir fortement compte des bouleversements qui environnent la prise en charge des patients atteints de maladies rares et la recherche dans ce domaine.

A cette fin, les deux comités d'experts se sont concertés afin d'identifier des perspectives nouvelles pour prendre en compte ces changements dans le PNMR 4.

Ces perspectives peuvent être résumées en quelques mots : l'utilité possible d'un exercice de prospective face à ces bouleversements ; l'organisation des soins à fonder sur la demande plutôt que sur l'offre de soins ; la révolution du traitement des données et les nouveaux métiers qui doivent en résulter ; la nécessité de répondre aux enjeux du diagnostic péri-natal ; la rupture à mettre en œuvre dans le développement du médicament et pour l'accès à celui-ci dans les maladies rares ou ultra-rares ; enfin l'échelle européenne, qui impose un calage précis en termes de calendrier et de cohérence.

**Pr. Stéphanie Gentile**  
**Pr. Franck Chauvin**  
**Co-Présidents du Comité d'évaluation**  
**du volet « soins » du HCSP**

**Pr. Didier Houssin**  
**Président du Comité d'évaluation**  
**du volet « recherche » du Hcéres**

TABLE DES MATIERES

|  |           |
|--|-----------|
| <b>I. Introduction .....</b>   | <b>7</b>  |
| A. <i>Rappel de la saisine</i> .....   | 7         |
| B. <i>Présentation de la méthodologie adoptée</i> .....  | 7         |
| 1. La constitution du groupe de travail en charge de l'évaluation.....   | 7         |
| 2. La méthode adoptée pour la conduite de l'évaluation.....  | 8         |
| a) Méthodologie.....   | 8         |
| b) Organisation d'auditions.....   | 10        |
| c) Conduite de travaux d'analyse complémentaires.....  | 10        |
| d) Organisation d'auditions croisées / ateliers .....  | 10        |
| e) Structuration du rapport d'évaluation : choix méthodologiques.....  | 10        |
| <b>II. Principaux constats de l'évaluation.....</b>  | <b>13</b> |
| A. <i>L'organisation mise en place a permis de structurer la prise en charge des maladies rares, et doit maintenant faire face à de nouveaux défis</i> .....                                     | 13        |
| 1. La stratégie de structuration de la prise en charge des maladies rares s'est révélée efficace mais doit se renouveler pour faire face aux difficultés à venir.....                            | 13        |
| 2. L'articulation avec l'Europe constitue un levier incontournable pour lever les difficultés auxquelles le modèle français reste confronté.....   | 15        |
| a) La France peut s'appuyer sur un fort soutien de l'Europe dans la lutte contre les maladies rares .....  | 15        |
| b) L'articulation entre la France et l'Europe devrait pouvoir être renforcée en vue d'un passage à l'échelle pour dépasser les limites que rencontre aujourd'hui le système français.....        | 15        |
| 3. L'organisation de la prise en charge des maladies rares est aujourd'hui mature mais s'appuie sur un écosystème complexe dont la lecture doit être facilitée.....                              | 16        |
| a) La montée en puissance des filières, centres de référence et de compétence s'est poursuivie au cours du PNMR 3 avec une couverture complète du territoire et des pathologies concernées ..... | 16        |
| b) Le modèle organisationnel a fait ses preuves malgré certaines attentes des acteurs portant principalement sur l'homogénéisation des modes de gouvernance et des fonctionnements.....          | 17        |
| c) L'écosystème complexe de la prise en charge des maladies rares traduit des organisations expertes mais dont les portes d'entrées gagneraient à être plus facilement identifiables.....        | 17        |
| d) Le rôle de la mission maladies rares de la DGOS est largement salué et devrait être encore renforcé dans l'optique d'un PNMR4.....  | 21        |

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| e)        | Les dynamiques régionales autour des maladies rares restent à renforcer, notamment au regard de l'implication des ARS .....  | 21        |
| 4.        | La stratégie d'investissement conséquente dans les maladies rares doit permettre de sécuriser les acteurs de la prise en charge de façon pérenne grâce à un suivi renforcé et à des circuits simplifiés .....                            | 23        |
| a)        | Le financement du PNMR3 est principalement consacré au fonctionnement des centres de référence .....   | 23        |
| b)        | Les circuits de financement en France et en Europe (hétérogénéité, pérennité / soutenabilité et rapidité) varient et gagneraient à être pluriannuels.....  | 24        |
| c)        | L'adéquation entre les objectifs et les ambitions du plan et les moyens (organisationnels et humains) pourrait être revue vers plus de cohérence .....   | 24        |
| d)        | L'évolution des dépenses liées à la prise en charge des maladies rares doit être anticipée au regard de l'émergence des nouveaux traitements et des extensions d'indications .....   | 25        |
| e)        | Le cadre de prise en charge hors autorisation de mise sur le marché (AMM) doit évoluer pour limiter les disparités territoriales identifiées .....   | 26        |
| 5.        | Une bonne articulation avec le plan « France Médecine Génomique » a permis de nombreuses réalisations communes malgré quelques fragilités qui demeurent .....  | 26        |
| <i>B.</i> | <i>Une réduction de l'errance diagnostique qui doit se poursuivre autour du développement de l'information et la sensibilisation des professionnels et du grand public, ainsi que du dépistage néonatal .....</i>                        | <i>28</i> |
| 1.        | Le développement de l'information et de la communication vers le grand public contribue à renforcer le « pouvoir d'agir » des patients et à réduire l'errance diagnostique.....  | 28        |
| 2.        | La sensibilisation des professionnels de santé de première ligne doit être renforcée pour faciliter le repérage et l'orientation vers les circuits de diagnostic et de prise en charge des maladies rares .....                          | 30        |
| 3.        | La stratégie de dépistage néonatal qui s'est professionnalisée depuis plusieurs années doit être interrogée à l'aune des attentes des acteurs de terrain, des évolutions techniques et technologiques et des pratiques européennes ..... | 32        |
| <i>C.</i> | <i>Les parcours de prise en charge des patients se sont améliorés (PNDS, accès aux traitements, ...) mais pourraient mieux structurés grâce à une meilleure coordination avec le champ médico-social.....</i>                            | <i>34</i> |
| 1.        | Les modalités de prise en charge des patients atteints de maladies rares ont gagné en fluidité mais pourraient encore s'améliorer pour couvrir de nouveaux besoins et réduire les délais de prise en charge .....                        | 34        |
| 2.        | Des dispositifs au service de l'amélioration des prises en charge des patients émergent et doivent être consolidés .....   | 35        |
| 3.        | L'accès aux traitements s'est fortement amélioré dans le cadre des PNMR successifs, mais le modèle français souffre de contraintes qui freinent le développement de nouveaux traitements pour le territoire français .....               | 35        |

|             |   |           |
|-------------|---|-----------|
| a)          | Le PNMR3 a permis de renforcer fortement l'accès aux traitements et aux essais thérapeutiques pour les patients atteints de maladies rares.....   | 35        |
| b)          | Le recueil de données en vie réelle constitue toujours un axe de progression.....   | 36        |
| c)          | La France perd en attractivité pour les industriels souhaitant développer de nouvelles thérapies ou de nouveaux produits .....  | 36        |
| d)          | Le modèle de développement des nouvelles thérapies et produits doit se renouveler dans une optique de partenariat public – privé puisque le modèle actuel ne semble plus pérenne .....  | 36        |
| e)          | Un cadre de prescriptions compassionnelles dont les apports sont largement reconnus mais qui doit être réaffirmé .....  | 37        |
| 4.          | Malgré des avancées notables, la coordination entre les sphères sanitaires et médico-sociales doit encore progresser pour aller vers une prise en charge globale et intégrée du patient (organisation des prises en charge médico-psycho-sociales)..... | 37        |
| 5.          | Les maladies rares dans l'environnement du système de santé actuel : des fragilités systémiques à prendre en compte pour faire face aux tensions actuelles et à venir.....  | 38        |
| <i>D.</i>   | <i>La place de l'innovation et du numérique dans la prise en charge des maladies rares : de l'impératif de prendre en compte toutes les évolutions prévisibles, notamment technologique, pour penser le PNMR 4.....</i>                                 | <i>38</i> |
| 1.          | La gestion des données (collecte, exploration) et de leur partage reste confrontée à des difficultés d'ordre technique et réglementaire .....   | 39        |
| 2.          | Un développement de la BNDMR qui s'est accéléré au cours du PNMR3 à poursuivre en lien avec les outils numériques émergents ( <i>Health Data Hub</i> , <i>MonEspaceSanté</i> ).....   | 39        |
| 3.          | L'investissement dans l'ensemble des technologies permettant de lever les contraintes pesant sur l'accès au diagnostic, au dépistage et sur la prise en charge doit se poursuivre, notamment autour de l'intelligence artificielle .....                | 40        |
| <i>E.</i>   | <i>Synthèse des constats et recommandations .....</i>   | <i>42</i> |
| <b>III.</b> | <b>Annexes .....</b>  | <b>45</b> |
|             | <b>Annexe n° 1 : Saisine.....</b>   | <b>46</b> |
|             | <b>Annexe n° 2 : Guide d'entretien .....</b>  | <b>49</b> |
|             | <b>Annexe n° 3 : Personnalités auditionnées .....</b>   | <b>51</b> |
|             | <b>Annexe n° 4 : Composition du groupe de travail .....</b>   | <b>53</b> |
|             | <b>Annexe n° 5 : Lexique.....</b>   | <b>54</b> |
|             | <b>Annexe n° 6 : Sources documentaires .....</b>  | <b>56</b> |

## I. INTRODUCTION

---

### A. Rappel de la saisine

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a été saisi le 09.10.2022 pour mener, conjointement avec le Haut Conseil de l'Évaluation et de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur (HCERES), « l'évaluation des actions du PNMR3 ».

La saisine visait un rapport conjoint du HCSP et du HCERES pour le second semestre 2023.

Les extraits de la saisine ci-dessous précisent les attentes exprimées (la lettre de saisine complète est annexée au présent rapport) :

*« Cette évaluation aura pour objectif d'évaluer les aspects liés à la prise en charge diagnostique des patients et thérapeutique, à la collecte des données de santé, à la formation et l'information mais également à l'accompagnement à l'autonomie.  
Pour la recherche, il conviendrait d'analyser l'impact des différentes actions réalisées notamment la mise en œuvre au sein du programme prioritaire de recherche (PPR) maladies rares du PIA3 et le renforcement de la recherche translationnelle dans l'appel à projet générique de l'Agence nationale de la recherche (ANR).  
Il conviendrait également de mesurer l'impact des réalisations françaises au niveau européen, la France étant considérée comme moteur dans la politique européenne des maladies rares. Par ailleurs, certaines actions menées sur le plan européen, peuvent entraîner des conséquences directes sur la prise en charge des patients et la recherche nationale (réseaux européens de référence, ORPHANET, European Joint Program, actions conjointes...).  
Une attention particulière pourrait être aussi portée sur les efforts demandés en matière de gouvernance du plan et de pilotage des actions, de coordination entre les secteurs sanitaire et médico-social, de structuration des FSMR et de déploiement de la BNDMR.  
L'objectif de cette évaluation est également de dégager les grands axes de la politique devant être poursuivie pour les années à venir dans ce domaine très sensible et complexe des maladies rares et qui mobilise de nombreuses associations de patients et de familles. »*

### B. Présentation de la méthodologie adoptée

La présente évaluation a été conduite par un groupe de travail constitué de représentants des différentes commissions et d'experts du HCSP.

Ce groupe de travail a procédé à l'audition d'acteurs clefs du champ des maladies rares et mené les analyses nécessaires à la rédaction du présent rapport et à la formulation des recommandations qui en sont issues.

#### 1. La constitution du groupe de travail en charge de l'évaluation

Le groupe de travail était constitué de :

- Franck CHAUVIN, co-pilote ;
- Stéphanie GENTILE, co-pilote, Commission spécialisée Système de santé et sécurité des patients (Cs-3SP) ;
- Pascal BARAT, Commission spécialisée santé des enfants et des jeunes – approche populationnelle (Cs-SEJAP) ;

- Pascal CATHEBRAS, Commission spécialisée Déterminants de santé et Maladies non-transmissibles (Cs-DSMNT) ;
- Philippe FRAISSE, Commission spécialisée Système de santé et sécurité des patients (Cs-3SP) ;
- Véronique GILLERON, Présidente de la Commission spécialisée Système de santé et sécurité des patients (Cs-3SP) ;
- Frédéric MAUNY, Commission spécialisée Risques liés à l'environnement (Cs-RE).

Au titre du Secrétariat général du HCSP :

- Catherine BILGER, adjointe à la Secrétaire générale, coordinatrice de la Commission spécialisée Système de santé et sécurité des patients (Cs-3SP) ;
- Natapy ATTOUMANI, stagiaire ;
- Daphné DESMORIAUX, stagiaire.

Le Haut Conseil de la santé publique a eu recours, pour ce travail, à une assistance à maîtrise d'ouvrage assurée par le cabinet CMI Stratégies.

Le groupe de travail s'est réuni pour la première fois le 09.03.2023 puis tout au long de la durée de l'évaluation en dehors des auditions.

2. La méthode adoptée pour la conduite de l'évaluation

**a) Méthodologie**

Le HCSP a utilisé le référentiel<sup>1</sup> utilisé habituellement pour les évaluations de politiques de santé publique et élaboré sur la base des standards internationaux. À ce titre les réunions avec le commanditaire de l'évaluation ont permis de préciser les contours de l'évaluation et de rendre compte des principaux éléments issus de l'évaluation.

---

<sup>1</sup> [https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcsp20131011\\_btranevaluationsHCSP.pdf](https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcsp20131011_btranevaluationsHCSP.pdf)

## La démarche du HCSP

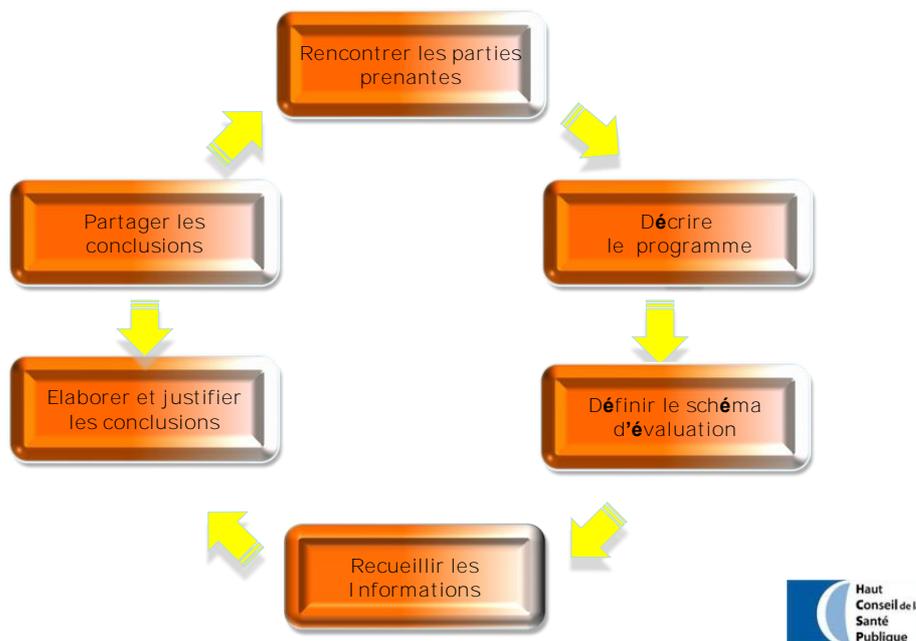


Figure 1. La démarche du HCSP

De la même façon, le HCSP considère que le suivi du déroulement des actions (implémentation) ne fait pas partie de l'évaluation d'un plan de santé publique mais est sous la responsabilité des personnes de l'administration centrale et des pilotes en charge des plans. Seules les évaluations d'impacts, d'efficacité voire d'utilité ou de pertinence rentrent dans le cadre des évaluations conduites par le HCSP.

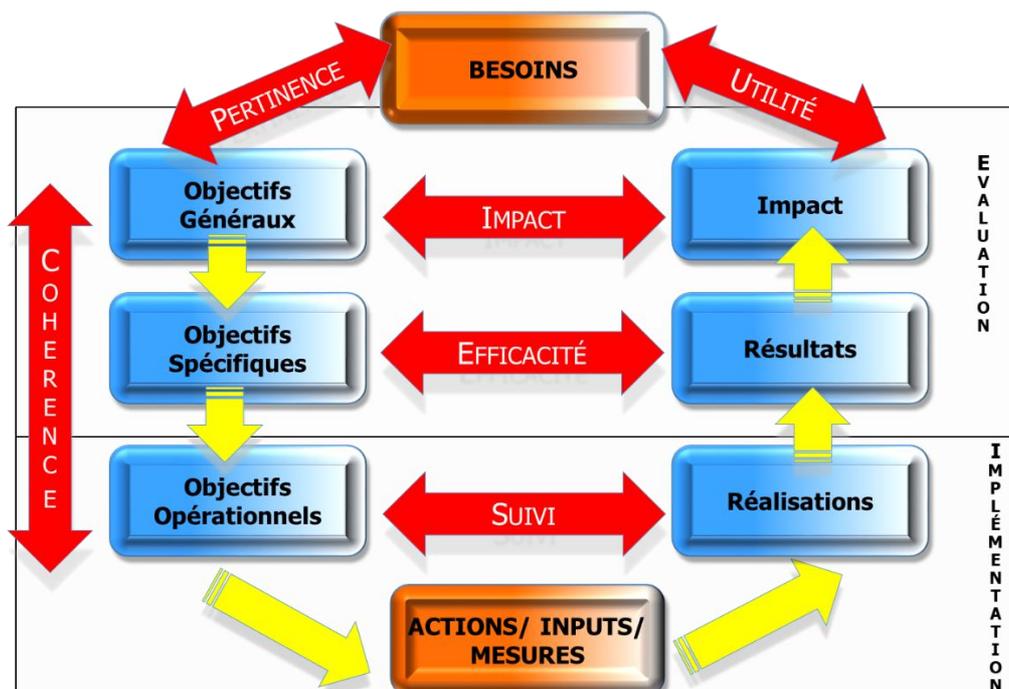


Figure 2. Le cadre conceptuel

### ***b) Organisation d'auditions***

Des auditions ont été organisées pour interroger tant des parties prenantes à la mise en œuvre du plan que des représentants de ses bénéficiaires ou des experts du champ des maladies rares. Les conclusions de l'analyse croisée des éléments recueillis au cours de ces auditions ont constitué la base des constats présentés ci-après.

Le guide d'entretien utilisé lors de ces auditions ainsi que la liste des personnes interrogées sont annexés au présent rapport.

### ***c) Conduite de travaux d'analyse complémentaires***

Afin d'affiner et compléter les constats posés suite aux auditions, les membres du groupe de travail ont procédé à l'analyse de l'ensemble des documents disponibles et traitant de la mise en œuvre du plan ou de ces effets, ou à l'évaluation des organisations et mesures qui en sont issues. Ces documents étaient issus :

- De l'envoi par la DGOS des éléments de bilan et de suivi existants ;
- Des documents mentionnés et transmis par les interlocuteurs auditionnés ;
- De recherches complémentaires menées par les membres du groupe de travail.

Ces travaux ont permis d'objectiver certains constats et d'introduire certaines recommandations.

### ***d) Organisation d'auditions croisées / ateliers***

Afin d'approfondir certains thèmes clefs identifiés lors de ces premiers travaux, 3 ateliers de travail ont été organisés dans un format « auditions croisées ». Ces ateliers ont porté sur :

- L'accès aux traitements, avec plusieurs questions clefs :
  - Comment renforcer l'accès aux traitements pour les patients atteints de maladies rares ?
  - Quelles évolutions sont à envisager au regard : du modèle économique ? de l'évaluation des produits ? du financement des produits ? des contraintes administratives existantes ? des inégalités d'accès existantes et à réduire ? ...
- Le diagnostic néonatal, avec plusieurs questions clefs :
  - Comment faire évoluer le diagnostic néonatal en termes de : nouvelles indications ? délais de mise en application ? harmonisation européenne ? accompagnement des familles ? lien avec les filières ? ...
- Les données de santé et l'Intelligence Artificielle, animé autour des points suivants :
  - Quelles mesures seraient nécessaires pour faciliter l'interopérabilité entre les registres nationaux et européens ?
  - Dans un contexte de système de santé sous tension, dans quelle mesure l'IA et le numérique peuvent faciliter le diagnostic et la prise en charge des maladies rares ? Quelle place serait à accorder à l'IA ? Quelles perspectives de développement et à quelle échelle ? ...

Les enseignements de ces ateliers ont été ajoutés aux conclusions du présent rapport.

### ***e) Structuration du rapport d'évaluation : choix méthodologiques***

En amont des travaux, une analyse de la structuration du plan national maladies rares 3 a permis d'identifier son périmètre, sa structuration et ses ambitions. Une évaluation « action par action » aurait été possible mais n'a pas été retenue par les membres du GT dans la mesure où les

auditions et les analyses documentaires ont mis en avant des problématiques transversales aux différentes actions. Les membres du HCSP ont considéré qu'une approche évaluative par thématique permettrait de proposer une lecture plus problématisée et plus macroscopique du plan et de ses enjeux, notamment dans l'optique d'interroger plus globalement la stratégie future à adopter pour le prochain plan maladies rares.

L'évaluation est ainsi structurée **autour des objectifs stratégiques du PNMR 3 (ambitions), avec 5 questions évaluatives visant à déterminer l'apport du PNMR3 pour :**

- Permettre un diagnostic rapide pour chacun, afin de réduire l'errance et l'impasse diagnostiques ;
- Innover pour traiter, pour que la recherche permette l'accroissement des moyens thérapeutiques ;
- Améliorer la qualité de vie et l'autonomie des personnes malades ;
- Communiquer et former, en favorisant le partage de la connaissance et des savoir-faire sur les maladies rares ;
- Moderniser les organisations et optimiser les financements nationaux.

L'analyse des cinq ambitions a permis de reconstruire un schéma organisationnel croisant 1) **le parcours des patients** ; 2) **les organisations mises en œuvre pour l'améliorer** et 3) **les outils mobilisés au service de ces organisations (cf. figure 3).**

De manière schématique, le plan a fait l'objet d'une évaluation permettant d'interroger les dimensions suivantes qui concernent toutes ou parties des actions du PNMR 3.

La figure ci-dessous présente une vision schématique de la réponse apportée aux maladies rares par le plan :

- A toutes les étapes du parcours de prise en charge (information, repérage et orientation, dépistage et diagnostic, prise en charge et accompagnement aval) ;
- En mobilisant l'ensemble des leviers de politiques publiques (gouvernance organisation, coordination, innovation, investissement, ...) ;
- A travers les outils disponibles (information, numérique, ...).

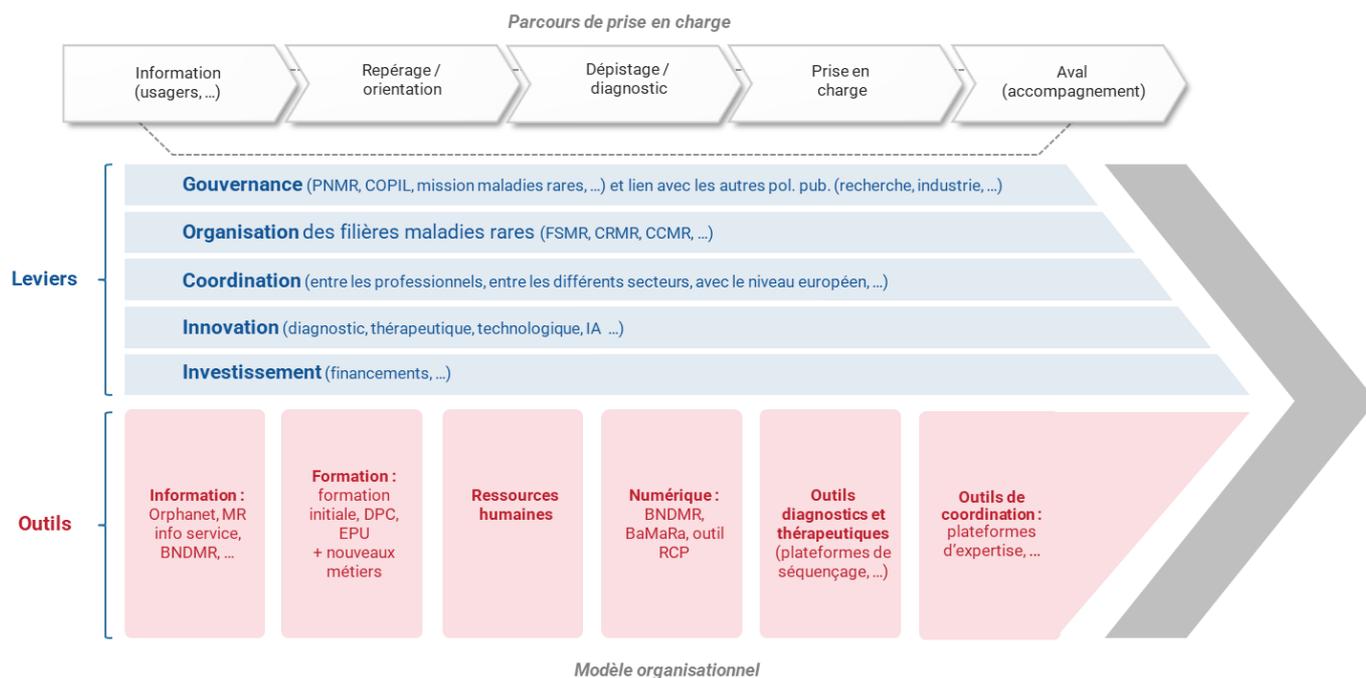


Figure 3. Chaîne de valeur des thématiques évaluées au regard des 5 ambitions du plan. Source : HCSP

Enfin, conformément à la saisine, ce rapport d'évaluation contient un volet prospectif commun avec le HCERES, qui vise à proposer des pistes et orientations pour le futur plan national maladies rares, en tenant compte des résultats de l'évaluation et des évolutions du système de santé actuelles et à venir (innovation, ...).

## II. PRINCIPAUX CONSTATS DE L'ÉVALUATION

---

### A. L'organisation mise en place a permis de structurer la prise en charge des maladies rares, et doit maintenant faire face à de nouveaux défis

La stratégie de structuration de la prise en charge des maladies rares a évolué depuis les premiers plans nationaux maladies rares et est désormais reconnue comme étant un modèle inspirant et efficace aussi bien en France qu'à l'échelle européenne. La qualité et l'efficacité de sa mise en œuvre restent cependant très dépendants de l'environnement plus global dans lequel elle s'inscrit. Les fragilités systémiques qui pèsent fortement sur le système de santé français constituent une menace directe pour la conduite de la stratégie maladies rares : si l'organisation, à date, est éprouvée et efficace, l'anticipation de nouveaux défis apparaît nécessaire pour la période à venir. Cette première partie des constats s'attache à mettre en lumière les apports et avancées réalisés en matière de structuration de la prise en charge des maladies rares et les axes d'amélioration qu'il est recommandé de traiter dans le cadre du prochain PNMR.

#### 1. La stratégie de structuration de la prise en charge des maladies rares s'est révélée efficace mais doit se renouveler pour faire face aux difficultés à venir

Il convient de souligner que les choix stratégiques opérés depuis le début des années 2000 ont permis à la fois de :

- Faire exister les maladies rares et les reconnaître, au bénéfice de la réduction de l'errance diagnostique et de l'amélioration des prises en charge ;
- Structurer des réseaux d'expertises performants, qui ont permis de couvrir l'ensemble du territoire (Centres de référence maladies rares : CRMR, Centres de compétence maladies rares : CCMR) et l'ensemble des maladies rares (23 Filières nationales de santé maladies rares : FSMR).

Le modèle français a inspiré **la structuration de la réponse européenne** pour la prise en charge des patients atteints de maladies rares, et la France fait office de précurseur en matière de prise en charge des maladies rares depuis de nombreuses années.

Si les PNMR 1 et 2 ont constitué des temps de construction (1) et de structuration de la réponse (2), le PNMR3 a permis de consolider et développer les réponses apportées aux patients et leur coordination. En ce sens, le PNMR4 pourrait être celui de l'innovation, afin d'engager les ruptures nécessaires pour faire face aux défis persistants et structurants qui se présentent aujourd'hui.

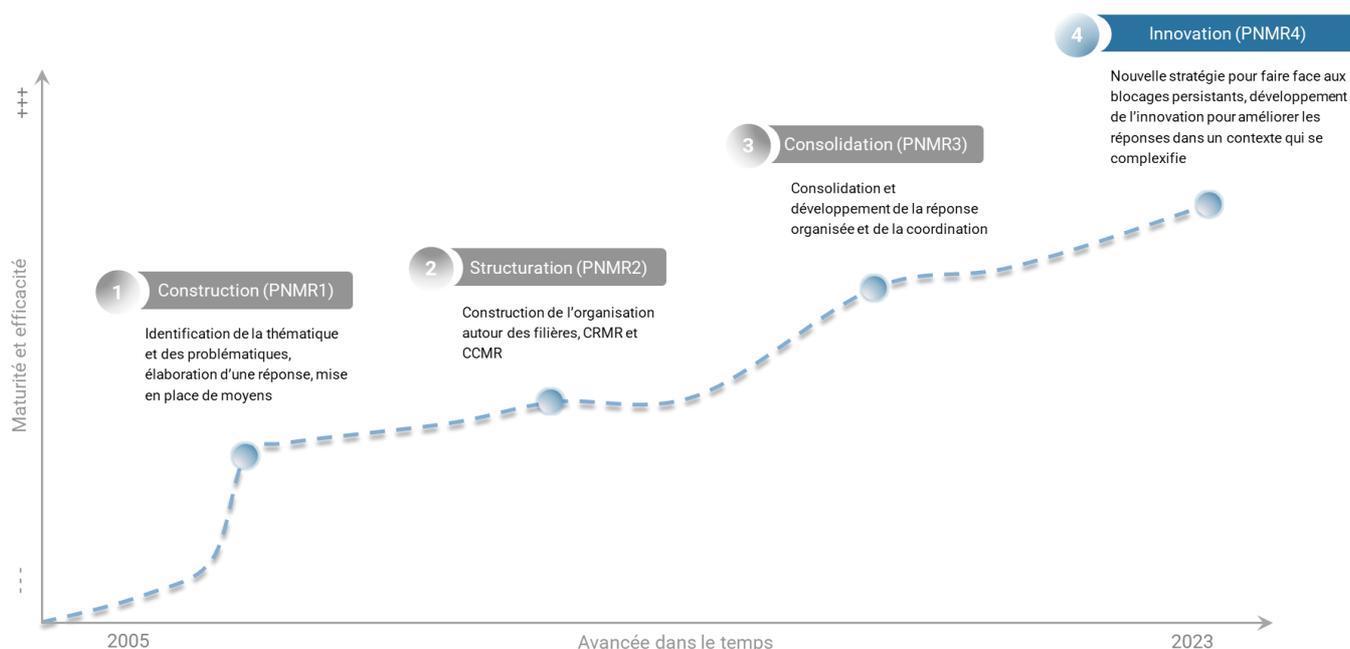


Figure 4. Schématisation de la trajectoire stratégique des différents PNMR. Source : HCSP

Si la stratégie organisationnelle d'agrégation des maladies rares s'est révélée pertinente pour répondre à certaines des ambitions affichées par le PNMR3, **plusieurs impasses ont émergé du fait même de cette stratégie**, lorsque les hétérogénéités se révèlent :

- Au niveau diagnostique (besoin de changement de paradigme pour continuer à réduire l'errance diagnostique, notamment sur la place du diagnostic néonatal.) ;
- Au niveau de l'accès aux traitements (besoins de rénover les modèles existants, notamment pour prendre en compte les spécificités de l'ultra rare<sup>2</sup>) ;
- Au niveau territorial avec la nécessité de construire des stratégies européennes pour la gestion de la donnée, la recherche et les essais cliniques et thérapeutiques, l'accès aux thérapies (par exemple, la conduite de projets de recherche sur le dépistage néonatal aux coûts très importants pourrait être questionnée lorsque les actions sont déjà validées dans d'autres pays européens).

La résolution de ces 3 problématiques semble nécessiter une planification stratégique sur un temps plus long que la durée actuelle du plan. Le fait de poser une vision prospective à 10 ans dans le champ des maladies rares **pourrait être pertinent pour engager une réflexion de fond en termes d'évolution de paradigme et d'innovation**. Pourraient ainsi co-exister un **cap stratégique** à 10 ans (revu à mi-parcours, cf. stratégie décennale de lutte contre le cancer) et une **feuille de route opérationnelle** revue tous les 3 à 5 ans et faisant l'objet d'un pilotage et d'un suivi plus fin (indicateurs et moyens financiers). La question de la structuration d'une stratégie européenne sur le dépistage néonatal pourrait être posée et instruite sur la période à venir.

**Recommandation 1** Proposer un cap stratégique à 10 ans pour les maladies rares accompagné d'une feuille de route revue tous les 3 à 5 ans.

<sup>2</sup> Une maladie ultra-rare touche moins d'une personne sur 50 000

2. L'articulation avec l'Europe constitue un levier incontournable pour lever les difficultés auxquelles le modèle français reste confronté

**a) La France peut s'appuyer sur un fort soutien de l'Europe dans la lutte contre les maladies rares**

Les maladies rares **représentent une priorité de santé publique depuis plus de 20 ans** pour la Commission européenne **et le resteront pour la période à venir**. **Les actions pilotées à l'échelle européenne permettent d'amplifier leur impact** (au contraire des actions menées individuellement par les pays membres) : **des cohortes de patients plus importantes** sont touchées, les échanges relatifs aux nouveaux traitements et aux nouvelles molécules se déroulent à une échelle plus large. La mise en place des réseaux européens de référence « *European reference network* » (ERN), qui ont pour but de **renforcer la collaboration entre les pays membres et de permettre aux patients d'avoir accès à de l'expertise et des soins transfrontaliers**, constitue une avancée majeure qu'il convient de poursuivre.

L'union européenne soutient, de manière croissante, la lutte contre les maladies rares. **Deux leviers** principaux sont activés : *UE for Health* permet de soutenir les réseaux européens de référence via des subventions directes et **Horizon 2020** permet de soutenir la recherche et l'innovation, notamment concernant les maladies rares. Les actions financées soutiennent le rapprochement des professionnels de santé à l'échelle de l'Europe (programmes de formation, d'échanges, etc.). **La période se caractérise par un soutien financier de plus en plus conséquent**. Pour la période 2021-2027, plus de 77 millions d'€ seront ainsi accordés aux ERN. En matière de soutien à la recherche, +2,4 milliards ont été investis entre 2007 et 2020 dans plus de 440 projets liés aux maladies rares, au titre des précédents programmes de recherche (programmes cadres et programmes horizons).

**La présidence française du Conseil de l'Union européenne (1<sup>er</sup> janvier au 30 juin 2022) a été bénéfique** pour la place des maladies rares. **Elle a positionné le thème des maladies rares comme une priorité du trio de présidence** qui a abouti à l'organisation de deux conférences. La dynamique a été reprise par les présidences tchèque, puis espagnole, cette dernière ayant planifié une conférence sur les maladies rares qui s'est tenue en octobre 2023.

**b) L'articulation entre la France et l'Europe devrait pouvoir être renforcée en vue d'un passage à l'échelle pour dépasser les limites que rencontre aujourd'hui le système français**

La gouvernance européenne et celles des pays membres sont **a priori construites en miroir** : pourtant, leur périmètre diffère (les ERN n'englobent pas le même périmètre de maladies rares et excluent certaines maladies dites complexes, pourtant prises en charge par les centres français), ce qui contribue à complexifier les travaux, la comparaison et la lisibilité du schéma global.

**L'intégration des ERN à l'échelle nationale reste fragile, hétérogène et peu opérationnelle** : *a priori*, les ERN sont perçus par les filières comme des instances en charge du suivi de la qualité des pratiques plus qu'en appui / soutien opérationnel aux pratiques des filières. La France est certes mature dans l'intégration des ERN dans ses systèmes nationaux par rapport aux autres Etats mais **l'intégration reste encore hétérogène** en fonction des territoires et des filières et invite à identifier des leviers favorisant une intégration accrue et homogène. Les filières françaises n'alimentent que peu ou pas les registres européens portés par les ERN.

**La France devrait pouvoir impulser une véritable politique européenne pour l'accès aux traitements** ainsi que pour la gestion de la donnée qui correspondent à des points de blocages

persistants (faisant déjà l'objet de recommandations lors de l'évaluation par le HCSP du PNMR 2 en 2016<sup>3</sup>).

3. L'organisation de la prise en charge des maladies rares est aujourd'hui mature mais s'appuie sur un écosystème complexe dont la lecture doit être facilitée

**a) La montée en puissance des filières, centres de référence et de compétence s'est poursuivie au cours du PNMR 3 avec une couverture complète du territoire et des pathologies concernées**

Le plan a permis de créer **une véritable « communauté des maladies rares »** : au fil des années, il convient de constater les gains en cohérence entre les équipes hospitalières pour le suivi d'une même maladie (importance forte pour le suivi pluridisciplinaire des patients dans le cadre de parcours de soins précis et gradués).

Les filières **permettent de mailler / couvrir toutes les maladies rares** ainsi que l'ensemble du territoire français. La dernière campagne de labellisation des centres (2023) confirme cette dynamique positive qu'il convient de soutenir, notamment d'un point de vue financier. A noter, par ailleurs, que les filières ont su rester très dynamiques et réactives pendant la crise sanitaire Covid-19 en poursuivant un investissement fort, notamment en matière de production des recommandations.

Un soin particulier devra être apporté au fait de s'assurer que l'ensemble des maladies rares restent couvertes (le modèle européen avec la structuration des ERN ne semble pas le permettre).

Il est toutefois possible de relever que **la répartition territoriale des CRMR** demeure très hétérogène, avec 39,7% des CRMR situés en Île-de-France (44% lors de la campagne de labellisation précédente). 61% des CCMR sont situés en Île-de-France (60% lors de la dernière campagne de labellisation). Cette répartition de l'offre traduit le choix qui a été fait de constituer une offre sur la base d'appels à projets et non sur la base d'une analyse des besoins. De fait, la lisibilité de l'offre peut manquer de clarté aussi bien pour les professionnels du premier recours que pour les patients eux-mêmes. Il convient de souligner que cette couverture territoriale correspond à un point de force identifié du modèle français, évitant les difficultés que connaissent les patients et leurs familles dans d'autres pays européens (Royaume-Uni) qui sont parfois obligés de déménager pour se faire soigner dans les centres experts.

**Dans cette logique d'organisation territoriale qui était un des objectifs du PNMR 3, un palier supplémentaire pourrait être proposé en agissant sur 2 leviers :**

- Passer d'une logique d'appel à projets à une logique d'appel d'offres fondée sur l'identification de besoins non couverts (**logique de territorialisation de l'offre suivie par des indicateurs populationnels**) tant pour la création de centres de référence que de compétences ;
- **Développer et pérenniser les consultations délocalisées** et la téléexpertise dans le but de lutter contre l'errance diagnostique en formalisant des conventions inter-établissements.

---

<sup>3</sup> HCSP. Evaluation du plan national maladies rares 2, 2011-2016, <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=558>

***b) Le modèle organisationnel a fait ses preuves malgré certaines attentes des acteurs portant principalement sur l'homogénéisation des modes de gouvernance et des fonctionnements***

Petit à petit, les acteurs ont pu disposer **d'une meilleure connaissance du réseau des maladies rares**, extrêmement importante dans **le suivi pluridisciplinaire des patients**. Cette connaissance, notamment des acteurs de l'amont et / ou de l'aval, permet de soutenir des parcours de soins plus précis, et mieux gradués.

La structuration des filières a repris des modèles inspirés par la prise en charge du cancer (modélisés par les plans cancers successifs) avec un risque lié au fait que les maladies diffèrent grandement et que des contraintes organisationnelles spécifiques doivent être prises en compte.

**Le modèle de gouvernance interne reste hétérogène entre les filières, et les interfaces entre les coordinateurs des filières gagneraient à être renforcées.** Une harmonisation du fonctionnement des filières, fondée sur des retours d'expériences et le partage de bonnes pratiques est à consolider. **Cela s'applique également aux plateformes d'expertise et aux interactions filières / plateformes, qui ne semblent pas encore toujours fluides**, notamment en matière de compréhension du rôle et des responsabilités de chacun. Ceci peut cependant s'expliquer par le choix qui a été fait de vouloir mettre en place une organisation tenant compte des contraintes et réalités territoriales : en effet, les plateformes d'expertise, lors de leur structuration, pouvaient choisir entre une approche plutôt axée sur le médico-social ou sur des activités relevant plutôt de la recherche. Si l'approche territoriale est pertinente et se justifie, un travail de clarification des rôles et missions de chacun sur chaque territoire semble nécessaire.

Les filières rencontrent des difficultés de fonctionnement liées aux **tâches administratives nombreuses et chronophages** : bilan d'activité, saisies informatiques et dont les délais ne prennent pas toujours en compte les contraintes qui pèsent déjà sur les équipes. Ces contraintes sur la ressource (temps disponible) peuvent freiner la mise en place des organisations ciblées par les plans. Si les temps de RCP sont salués et reconnus de tous (intérêt pour l'amélioration des prises en charge, pour la montée en compétence des professionnels), leur multiplication interroge certains acteurs de terrain qui appellent à une rationalisation sur la base de la pertinence (ne réserver les RCP que pour les prises en charge les plus complexes par exemple).

Les relations entre les CRMR et les CCMR pourraient également être questionnées avec un système « à trois vitesses » ressenti par les acteurs de terrain, notamment dans les CCMR, qui ont parfois des difficultés à se saisir de la complexité des organisations.

Un point d'attention est émis autour du **besoin de stabilité du modèle** ressenti par les équipes de terrain, qui mettent en avant **le coût organisationnel** élevé de la mise en place des organisations décidées au niveau national (conduite du changement lente, chronophage, et qui peut amputer le temps dédié aux activités médicales).

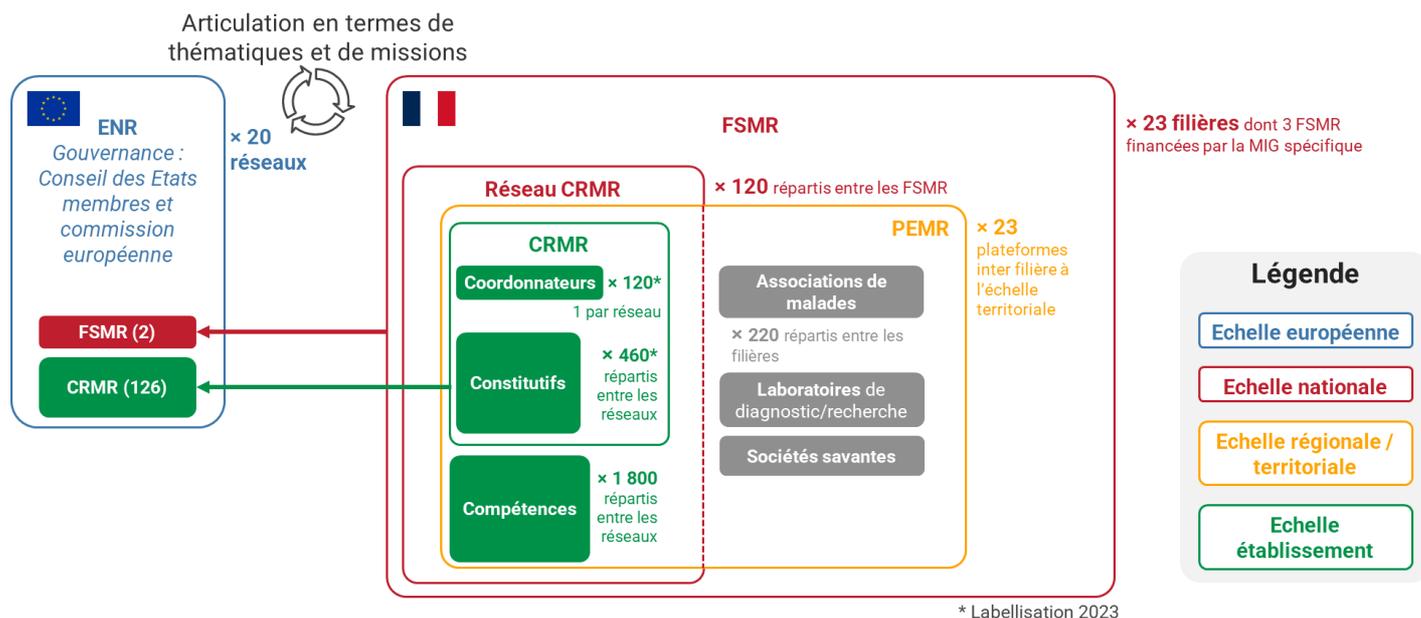
***c) L'écosystème complexe de la prise en charge des maladies rares traduit des organisations expertes mais dont les portes d'entrées gagneraient à être plus facilement identifiables***

La prise en charge des patients atteints de maladies rares repose sur plusieurs types d'acteurs :

- Au niveau national, les 23 filières de santé maladies rares (FSMR) structurent les parties-prenantes de ce champ. Chacune des FSMR regroupe plusieurs réseaux de centres de référence maladies rares (CRMR). Un réseau est constitué de plusieurs CRMR, avec un centre coordonnateur par réseau et plusieurs centres constitutifs, et de centres de

ressources et compétences (CRC) ou centres de compétences (CCMR), rattachés fonctionnellement au CRMR. Un CRMR rassemble une équipe hospitalière hautement spécialisée ayant une expertise avérée pour une maladie rare ou un groupe de maladies rares. Les FSMR sont également constituées d'associations de malades, de laboratoires de diagnostic/recherche et de sociétés savantes ;

- De manière transversale aux filières, les plateformes d'expertise maladies rares (PEMR) créent du lien entre les CRMR, CRC/CCMR, associations de malades, laboratoires de diagnostic/recherche et sociétés savantes à l'échelle territoriale (généralement régionale). Leur modèle d'intervention s'appuie sur les ressources existantes à l'échelle de chaque territoire et s'adapte donc à celles-ci ;
- Au niveau européen, les 20 réseaux européens de référence maladies rares (ERN) structurent l'expertise européenne sur les maladies rares. Chaque ERN repose sur un pays coordinateur et sur des prestataires de soins nationaux (*HCP, pour Healthcare Providers*). Les prestataires de soins au niveau français sont des CRMR, cependant les 460 CRMR ne sont pas tous intégrés, seuls 126 font partie d'un des ERN ;
- Les thématiques des FSMR ne sont pas les mêmes que celles des ERN, mais il est prévu qu'elles soient cohérentes et que les deux dispositifs soient construits « en miroir ». Les liens ne sont pas automatiques entre les deux : seules 2 FSMR (cardiogen et FAVA-MULTI) sont membres d'ERN mais la France est le pays le plus représenté au niveau des coordinateurs.



Abréviation : FSMR : Filières de santé maladies rares ; CRMR : Centres de référence maladies rares ; CCMR : Centres de compétence maladies rares ; MIG : Missions d'intérêt général ; PEMR : plateformes d'expertise maladies rares.

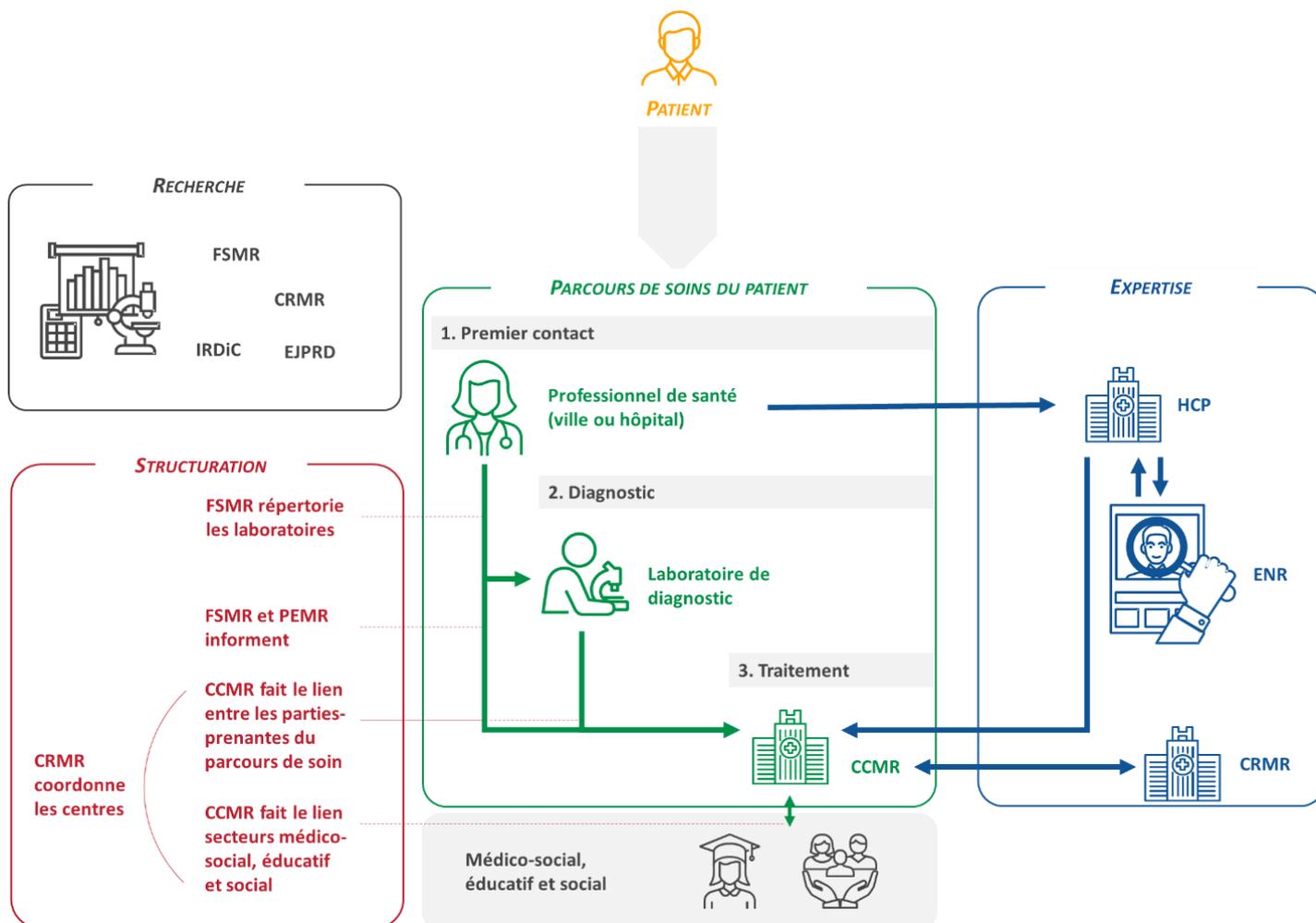
Figure 5. Cartographie des acteurs de l'écosystème "Maladies rares". Source : Travaux du GT

Le tableau ci-dessous précise les rôles et fonctions de chacun de ces acteurs / dispositifs :

Tableau 1. Rôles et fonctions des acteurs par dispositifs

| DISPOSITIF | MISSIONS   | ROLE DANS LE PARCOURS PATIENT  |
|------------|--|--|
| CRC/CCMR   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prise en charge de proximité et suivi du patient</li> <li>• Coordination du parcours de soins (ville-hôpital)</li> <li>• Maintien du lien avec le réseau</li> <li>• Enseignement et formation (optionnel)</li> </ul>  | <p>Equipe hospitalière qui prend en charge le patient, une fois le patient fléché vers le groupe de maladies rares du CCMR :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fait le lien avec les acteurs du premier contact patient (professionnels de santé hospitalier ou de ville).</li> <li>• Fait le lien avec les parties-prenantes du parcours du patient des secteurs médico-social, éducatif et social.</li> <li>• Suit les recommandations des PNDS</li> <li>• Fait appel à l'expertise du CRMR si besoin.</li> </ul>                       |
| CRMR       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Coordination du réseau de soin (si coordonnateur)</li> <li>• Prise en charge (proximité et recours)</li> <li>• Expertise sur la/les maladies rares</li> <li>• Recherche</li> <li>• Enseignement et formation</li> </ul>   | <p>Equipe hospitalière hautement spécialisée ayant une expertise avérée pour une maladie rare ou un groupe de maladies rares :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apporte son expertise pour un patient en cas de besoin</li> <li>• Prend en charge un recours de patient</li> </ul>   |
| FSMR       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amélioration de la prise en charge</li> <li>• Continuum entre recherche fondamentale et clinique</li> <li>• Enseignement, formation et information</li> </ul>   | <p>Le FSMR structure le parcours patient (de la liste des laboratoires de diagnostic jusqu'à l'offre médico-sociale, ...) mais n'est pas en lien avec le patient.</p>  |
| PEMR       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amélioration de la visibilité des centres</li> <li>• Formation et information</li> <li>• Soutien de l'innovation</li> <li>• Renforcement des liens transverses</li> <li>• Implantation de la BNDMR</li> <li>• Lien entre les centres et les établissements</li> </ul>   | <p>Pas de liens avec le patient mais facilite la prise en charge.</p>  |
| ENR        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amélioration des soins cliniques</li> <li>• Garantie de la participation des principales parties prenantes, y compris les patients et les associations de patients</li> <li>• Développement des activités de recherche ainsi que des essais cliniques pour améliorer la compréhension de la maladie</li> <li>• Mise en place de nouveaux systèmes informatiques pour permettre la collaboration clinique</li> </ul> | <p>L'ERN n'est pas accessible directement par le patient mais il peut être concerté pour avis d'expert :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le médecin traitant ou le médecin expert dirige le patient vers un HCP</li> <li>• L'HCP peut demander l'avis et l'expertise de l'ERN</li> <li>• La prise de contact se fait via le CPMS, un logiciel clinique qui permet aux prestataires de soins de santé de l'ensemble de l'UE de collaborer virtuellement pour diagnostiquer et traiter les patients atteints de maladies rares</li> </ul> |

En centrant l'organisation sur le parcours patient, les rôles des différents dispositifs, expliqués ci-dessus, s'illustrent de la manière suivante :



Abréviation : FSMR : Filières de santé maladies rares ; CRMR : Centres de référence maladies rares ; CCMR : Centres de compétence maladies rares ; IRDiC : International Rare Diseases Research Consortium; PEMR : plateformes d'expertise maladies rares ; EJPRD : Européen Joint Programme on Rare Diseases ; HCP : Healthcare providers (offreurs de soins) ; ENR : European référence networks (réseaux européens de référence maladies rares)

Figure 6. Schématisation du rôle et responsabilité des acteurs de l'écosystème Maladie Rare. Source : Travaux du groupe de travail

|                         |   |
|-------------------------|---|
| <b>Recommandation 2</b> | Rendre plus lisible le schéma organisationnel (cartographie nationale et locale) et de gouvernance de l'ensemble de la chaîne de prise en charge des maladies rares (acteurs du soins - des filières aux professionnels de ville, plateformes d'expertise, de la recherche, acteurs institutionnels intervenant dans le dépistage et l'accès aux traitements – ANSM, HAS, de l'innovation, ...) |
| <b>Recommandation 3</b> | Objectiver l'efficacité de l'organisation actuelle (atteinte des objectifs), identifier les pistes d'optimisation et s'assurer que les liens se font de façon fluide (clarté des « porte d'entrée » sur les territoires, lien équipes soins – recherche, Europe ...)  |

***d) Le rôle de la mission maladies rares de la DGOS est largement salué et devrait être encore renforcé dans l'optique d'un PNMR4***

La mission maladies rares propose un **accompagnement de qualité**, salué par les acteurs de terrain qui reconnaissent **l'investissement déployé pour les soutenir dans leurs travaux au quotidien**.

Elle joue un rôle très important dans la gouvernance nationale : **un travail de proximité avec les acteurs**, une attention particulière portée à la transparence et à l'intégration des associations de patients.

Elle apparaît néanmoins fragile (organisation personnes-dépendantes, ressources limitées) et devrait pouvoir proposer un suivi plus fin du plan (financier et indicateurs). Son positionnement doit correspondre au niveau d'ambition affiché pour le PNMR. A ce titre, le HCSP regrette que la recommandation faite lors de l'évaluation du PNMR2 (recommandation 38 : Mettre en place une structure de pilotage opérationnel du plan, spécifique et interministérielle et non directement rattachée à une direction d'un ministère) n'ait pas été mise en œuvre pour renforcer cette politique.

**Recommandation 4**

Mettre en place une structure de pilotage opérationnel du plan, spécifique et interministérielle et non directement rattachée à une direction d'un ministère (maintien de la recommandation)

***e) Les dynamiques régionales autour des maladies rares restent à renforcer, notamment au regard de l'implication des ARS***

Lors de son évaluation du PNMR2, le HCSP préconisait (recommandation 43) **d'impliquer les ARS dans la gouvernance du plan** « de façon à renforcer l'articulation entre pilotage national et mise en œuvre régionale ».

Plusieurs constats ont pu être posés quant aux dynamiques territoriales liées au PNMR3 :

- **La place des maladies rares dans les Projets Régionaux de Santé** (PRS 2 – étudiés pour la période 2018 – 2022, les PRS3 n'étant pas encore publiés au moment de cette évaluation) **est hétérogène entre les régions**, sur 6 régions étudiées :
  - 1 région (Martinique) en a fait un parcours de santé spécifique ;
  - 2 régions (Bretagne et Occitanie) font du diagnostic et du parcours patient atteint d'une maladie rare une priorité ;
  - 3 régions (Hauts-de-France, Ile-de-France, PACA) fixent des objectifs sur les maladies rares en termes d'activité de soins de génétique et/ou de diagnostic prénatal.
- **Les ARS renvoient généralement vers le niveau national** pour l'organisation du parcours de santé maladies rares mais s'approprient les dispositifs en vigueur en fixant des résultats attendus/objectifs sur l'usage et le recours aux dispositifs. Par exemple :
  - La région Ile-de-France se donne comme objectif 100% de laboratoires collaborant avec plusieurs Filières de santé labellisées par la DGOS pour les maladies rares ;
  - La région PACA fixe comme objectif que l'ensemble des enfants concernés soient orientés vers les centres spécialisés des maladies rares ;
  - La région Bretagne prévoit la labellisation des nouveaux centres de référence maladies rares.

- Certaines régions (HDF et Martinique) montrent une volonté de construction de parcours de santé autour des maladies rares :
  - En HDF, un souhait d’inscrire l’éducation thérapeutique du patient dans les parcours de soins et de mettre à disposition des outils territorialisés de parcours de soins y compris pour les maladies rares ;
  - En Martinique, un objectif de pérennisation des moyens pour le parcours maladies rares, et notamment des moyens humains avec le lancement d’un DU spécifique aux maladies rares.

Tableau 2. Présentation des objectifs et actions prévues dans le cadre des schémas régionaux de santé (SRS) d’un échantillon d’ARS (Source : HCSP sur la base de l’analyse des SRS).

| ARS             | Stratégie / objectifs concernant les maladies rares au sein des SRS 2017-2022/23  |
|-----------------|---|
| IDF             | <p>Au sein de la partie dédiée à la génétique : 100% de laboratoires collaborant avec plusieurs Filières de santé labellisées par la DGOS pour les maladies rares</p> <p>Considère que la stratégie maladie rare relève de politiques nationales : « Les prélèvements voyageant et la génétique postnatale concernant le plus souvent des maladies rares, l’offre de soins s’analyse plutôt au niveau national qu’au niveau régional. » (source : SRS)</p>  |
| Occitanie       | <p>Le diagnostic maladie rare est une priorité du SRS avec pour objectifs :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Réduire le nombre de patients en situation d’errance diagnostique</li> <li>• Réduire le délai d’obtention d’un diagnostic</li> <li>• Réduire les zones de rupture des soins après le diagnostic</li> </ul>   |
| PACA            | <p>Renvoi vers le national : « En fonction des pathologies, du volume de personnes concernées ou de la technicité nécessaire, les soins de référence sont organisés au niveau infra régional (ex : filières gériatriques), régional (ex : réseau périnatalité) ou national (ex : maladies rares). »</p> <p>Pour le diagnostic prénatal, un résultat attendu est que les enfants concernés soient orientés vers les centres spécialisés des maladies rares.</p> <p>Un autre sur l’errance diagnostic, et l’accès aux expertises en s’appuyant sur les réseaux, les filières et les centres de références existants</p>   |
| Hauts-de-France | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Structurer, sur l’ensemble de la région l’accès aux soins et à l’accompagnement des enfants présentant une pathologie (rare) dépistée</li> <li>• En période néonatale (surdité, maladies métaboliques) au regard des modifications de ces dépistages à partir de mars 2018.</li> <li>• Elaboration et la mise à disposition d’outils territorialisés de parcours de soins /pathologie chronique, y compris des maladies rares est à viser.</li> <li>• Au sein du parcours de prise en charge, un objectif dédié à l’ETP a été fixé.</li> <li>• L’examen des caractéristiques génétiques est maintenu dans les sites le pratiquant déjà, conformément au PNMR3</li> </ul> |

|                          |  |
|--------------------------|--|
| <p><b>Bretagne</b></p>   | <p>Assurer un égal accès au diagnostic génétique et améliorer le parcours des patients atteints de maladies rares :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Structurer la gradation de l'offre en génétique médicale et améliorer le parcours du patient</li> <li>• Maintenir l'offre et la qualité des laboratoires réalisant les examens des caractéristiques génétique</li> </ul> <p>En oncogénétique et maladies rares : labellisation des nouveaux centres de référence maladies rares dans le cadre du 3e Plan national maladies rares,</p> |
| <p><b>Martinique</b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Parcours de santé maladies rares (car considéré comme une problématique de santé publique importante pour le territoire) : connaissance et prise en charge des maladies rares, consolider / pérenniser les RH et financement, Mettre en œuvre les recommandations du PNMR (dépistage, dossier médical partagé, ...)</li> <li>• Projet de lancer un DU sur les maladies rares</li> </ul>   |

Les ARS jouent un rôle dans la sélection des CRMR (elles sont membres du comité de suivi de la labellisation du PNMR3) mais ne se prononcent que sur les CRMR associés à un établissement de leur région alors que les réseaux se constituent généralement à un niveau national (CRMR constitutifs situés dans des régions différentes).

Certains acteurs parmi les personnes auditionnées ont émis le souhait **qu'un référent « maladies rares » soit systématiquement identifié au sein des ARS** pour faciliter les échanges et la coordination entre les différentes parties prenantes intervenant ou devant intervenir davantage dans la prise en charge globale et graduée des patients atteints de maladies rares (lien avec les opérateurs de prévention ou d'ETP, avec les acteurs du champ médico-psycho-social, ...).

4. La stratégie d'investissement conséquente dans les maladies rares doit permettre de sécuriser les acteurs de la prise en charge de façon pérenne grâce à un suivi renforcé et à des circuits simplifiés

**a) Le financement du PNMR3 est principalement consacré au fonctionnement des centres de référence**

L'existence du plan et le niveau de financement associés constituent **un facteur différenciant** de la France en Europe puisque sa mise en œuvre a constitué un investissement important et croissant. En effet, un financement par Missions d'Intérêt Général (MIG) permet chaque année d'attribuer environ **147,6M€ par an sur la durée du plan** : en 2023, en lien avec le Ségur de la Santé, l'intégration de la revalorisation du point d'indice des fonctionnaires et la prolongation d'un an du PNMR 3, **175M€** supplémentaires ont été accordés. La ventilation s'effectue autour de trois postes principaux : le soutien aux centres de référence (dont le financement repose sur une part fixe permettant le fonctionnement minimal des centres et une part variable dépendante du niveau d'activité déclaré), le soutien aux filières santé maladies rares et le soutien aux actions et appels à projets du plan. Cette ventilation donne lieu à 3 circulaires budgétaires par an (la première concerne les deux premiers postes de dépenses tandis que la deuxième et la troisième concernent le dernier poste de dépenses). De manière générale, entre 76% (2019) et 82% (2022) de ces financements sont consacrés aux centres de références maladies rares, soit au total

130 687 265€ en 2022, ou environ 276 294€ en moyenne pour chacun des 473 CRMR labellisés<sup>4</sup>.

Toutefois, seulement **1/4 des actions du plan font l'objet d'un suivi financier**, qui demeure très partiel (pas de suivi pluriannuel, avec absence d'explication lorsque les financements alloués à une action évoluent fortement d'une année sur l'autre).

**Le plan s'appuie peu, de manière générale, sur des évaluations médico-économiques et d'efficacité** (diagnostic néonatal, ...) ou sur la **recherche de modèles économiques innovants** respectant les contraintes liées aux maladies rares (pour le financement de la recherche, de l'accès aux thérapies, dans des logiques de partenariats public / privé) et qui pourraient être des « expérimentations » / précurseurs pour d'autres champs que les maladies rares.

***b) Les circuits de financement en France et en Europe (hétérogénéité, pérennité / soutenabilité et rapidité) varient et gagneraient à être pluriannuels***

**Les circuits de financement peuvent varier en fonction des établissements** qui portent les CRMR. Une hétérogénéité de gestion des CRMR est par exemple constatée avec des coûts de gestion (support) qui peuvent représenter de 0% à 30% du financement annuel des CRMR en fonction des centres et des établissements qui les accueillent. Ainsi, des mécanismes de suivi ou de contrôle (*par les filières ? par les plateformes d'expertise ? par la mission maladie rares ?*) de ces circuits pourraient sembler pertinent dans le cadre du PNMR4.

**Certains acteurs regrettent de ne pouvoir se projeter davantage sur des engagements financiers pluriannuel** (par exemple pour la base Orphanet, ou pour le recrutement de postes nécessaires à la conduite de certains projets, ...) et/ou les délais de déblocage de certains fonds (qui ralentissent là encore le développement de certains projets).

Un point d'interrogation est soulevé quant à **la pérennité des financements des PNDS** : Protocole national de diagnostic et de soin (qui se multiplie) et **des programmes d'ETP** (qui se développent et traitent parfois de sujets communs, sans mise en commun systématique).

La soutenabilité du financement des plateformes d'expertise ainsi que leur efficacité (valeur ajoutée ramenée au coût) restent à démontrer dans le cadre du PNMR4.

***c) L'adéquation entre les objectifs et les ambitions du plan et les moyens (organisationnels et humains) pourrait être revue vers plus de cohérence***

**Certaines priorités du plan semblent faire l'objet d'un sous-financement** (exemple : financement limité des plateformes relais vers le médico-social) au regard des ambitions affichées dans le PNMR3.

**Recommandation 5**

Proposer un suivi pluriannuel des financements attribués aux actions prioritaires du PNMR4

<sup>4</sup> Données issues des différents rapports et bilans d'activités du PNMR3 fournis par la DGOS

**d) L'évolution des dépenses liées à la prise en charge des maladies rares doit être anticipée au regard de l'émergence des nouveaux traitements et des extensions d'indications**

Le rapport « Charges et produits » 2023 de la CNAM fait état **d'une augmentation importante des dépenses** liées à plusieurs groupes de maladies rares<sup>5</sup> entre 2015 et 2021 :

- Les maladies métaboliques héréditaires (MMH) ou l'amylose : 864 M€ pour 2021, dépenses moyennes +9,5% par an par rapport à 2015 ;
- La mucoviscidose : 529,3 M€ pour 2021, dépenses moyennes +18,6% par an par rapport à 2015 ;
- L'hémophilie ou les troubles de l'hémostase graves : 738,7 M€ pour 2021, faible évolution de la dépense moyenne.

Les dépenses sont principalement liées aux médicaments délivrés en ville, poste de dépenses qui explique l'évolution de la dépense moyenne individuelle expliquée, selon la CNAM, par **des élargissements d'indication et la commercialisation de nouveaux médicaments** (par exemple les thérapies géniques). Ces évolutions rapides montrent l'importance d'adopter, dès les travaux concernant le prochain plan maladies rares, une réflexion autour de la soutenabilité du système à moyen et long termes.

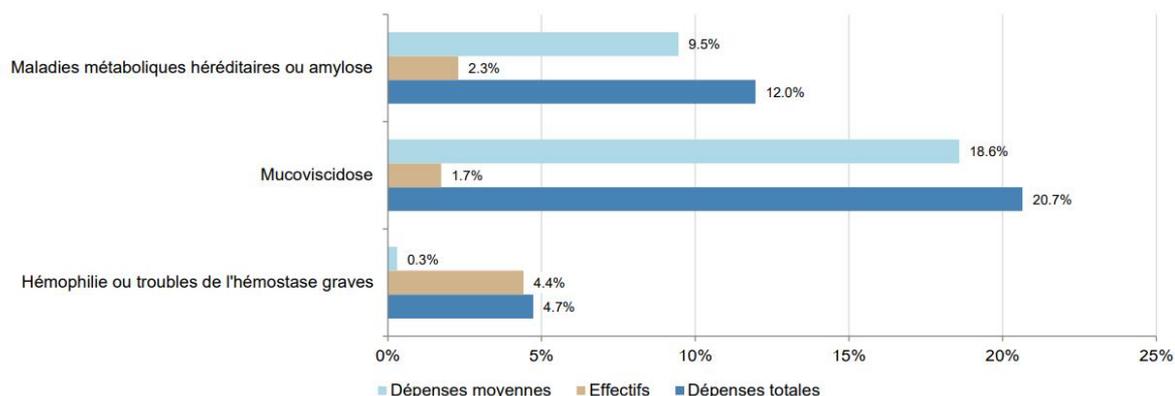
Tableau 3. Dépenses totales remboursées en 2021 pour chaque maladie rare. Source : CNAM

|                             | MMH ou amylose<br>(N = 123 389) |                  | Mucoviscidose<br>(N = 9 216) |                  | Hémophilie ou troubles de<br>l'hémostase graves<br>(N = 60 159) |                  |
|-----------------------------|---------------------------------|------------------|------------------------------|------------------|---|------------------|
|                             | dépense<br>(M€)                 | part du<br>total | dépense<br>(M€)              | part du<br>total | dépense<br>(M€)   | part du<br>total |
| <b>Total</b>                | 864,4                           | 100%             | 529,3                        | 100%             | 738,7   | 100%             |
| dont soins de ville         | 576,2                           | 67%              | 500,0                        | 94%              | 661,5   | 90%              |
| soins de médecins           | 14,0                            | 1,6%             | 0,79                         | 0,15%            | 7,5   | 1,0%             |
| médicaments                 | 504,4                           | 58%              | 463,9                        | 88%              | 630,4   | 85%              |
| dont hospitalisations       | 270,7                           | 31%              | 27,0                         | 5,1%             | 63,4  | 8,6%             |
| dont prestations en espèces | 17,5                            | 2,0%             | 2,3                          | 0,43%            | 13,9  | 1,9%             |

Champ : tous régimes - France entière

Source : Cnam (cartographie - version de juin 2023)

<sup>5</sup> Ces trois groupes de maladies rares ne représentent qu'une partie des maladies rares, les données ne sont pas présentées pour l'ensemble des maladies rares dans le rapport de l'assurance maladie



Champ : tous régimes - France entière  
 Source : Cnam (cartographie - version de juin 2023)

Figure 7. Taux de croissance annuelle des dépenses individuelles moyennes et totales remboursées entre 2015 et 2021 pour chaque maladie rare. Source : CNAM

**e) Le cadre de prise en charge hors autorisation de mise sur le marché (AMM) doit évoluer pour limiter les disparités territoriales identifiées**

Le premier PNMR (2005 – 2008) a permis la création d’une cellule nationale des maladies rares visant la centralisation de la prise en charge des prestations liées aux maladies rares de la Caisse nationale d’Assurance Maladie (CNAM). Cette cellule a notamment pour fonction de dresser un bilan annuel renseignant la volumétrie et les typologies de traitements et de prestations intervenant dans le champ des prescriptions dites « hors AMM ». Ces cas de prises en charge exceptionnelles sont actuellement financés par le Fonds national d’action sanitaire et sociale (FNASS) de la CNAM. Des impasses et iniquités de prise en charge à l’échelle du territoire ont pu être observées dès lors que cette enveloppe au sein du FNASS était épuisée, ou en fonction des arbitrages opérés par les caisses locales. La modification progressive des sources de financement de ces prises en charge exceptionnelles doit être poursuivie pour limiter les situations d’inégalités d’accès aux soins existantes à ce jour.

**5. Une bonne articulation avec le plan « France Médecine Génomique » a permis de nombreuses réalisations communes malgré quelques fragilités qui demeurent**

Si l’articulation entre les deux plans a pu être difficile initialement en raison de la nécessité à faire cohabiter deux « mondes » différents, elle semble aujourd’hui bien fonctionner et a permis la conduite de travaux en commun, par exemple :

- Des travaux sont en cours concernant le séquençage à haut débit pour les maladies rares suite à la saisine sur les Référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) par la DGOS ;
- Des recherches sont également réalisées sur les tests génétiques, comme les puces à ADN ou les microsatellites.

Le plan France Médecine Génomique (PFMG) a permis plusieurs avancées notables qui ont des retombées pour la prise en charge des patients atteints de maladies rares :

- Le développement de techniques de séquençage haut débit dans des contextes d’urgence;
- La montée en puissance du fonctionnement des plateformes génomiques (notamment grâce à l’arrivée de chargés de parcours génomiques), qui permettent de réduire l’errance

diagnostique (il est aujourd’hui possible de retrouver une cause pour environ 80% des patients suspectés d’être atteints d’une maladie génétique grâce aux avancées technologiques) ;

- La mise en place de Réunion de Concertation Pluridisciplinaires (RCP) de génomique :
  - La structuration des RCP pré-indication souhaitées par les responsables (biologistes) des plateformes a pu sembler difficile. Elles sont aujourd’hui de deux types : 1) des RCP d’indication nationales ou régionales pour des pathologies définies ; 2) des RCP généralistes, organisées généralement à l’échelle régionale (traitant environ 25% des cas) ;
  - Pour faciliter l’organisation des RCP, la DGOS a décidé de financer plus de 50 postes d’assistants de prescription ou de chargés de parcours génomiques (apport d’une aide considérable pour faciliter le remplissage du dossier et la discussion en RCP).

Plusieurs difficultés demeurent néanmoins mais ne sont pas directement imputables au PNMR 3 dans la mesure où elles relèvent directement des choix opérés pour le plan France Médecine Génomique

- Les plateformes SeqOIA et AURAGEN ne peuvent effectuer les validations fonctionnelles (qui doivent être effectuées dans les laboratoires de génétique, voire de biochimie ou d’immunologie) dans le cadre de l’identification des variants causaux (enjeu fort) ;
- L’interprétation des données est réalisée par des groupes d’experts par maladie avec lesquels des conventions ont été établies, et les délais de diagnostic diffèrent en fonction des maladies. Par exemple, le déficit intellectuel met en jeu plusieurs centaines de gènes (qui ne sont pas tous connus) avec des délais très longs. Ces délais font l’objet d’une évaluation sur la plateforme SeqOIA ;
- La plateforme SeqOIA est basée à Paris tandis que la plateforme AURAGEN est basée à Lyon. Ce découpage territorial, issu de l’appel d’offres initial, ne semble pas pertinent pour les acteurs qui auraient suggéré plutôt des plateformes thématiques. De même, les plateformes ne fonctionnent pas tout à fait en miroir comme prévu initialement (ainsi le logiciel e-prescription de l’indication n’est pas le même entre les deux plateformes). Puisque les plateformes ne sont pas thématiques, il est difficile de faire correspondre les plateformes aux expertises pour l’interprétation : or il est indispensable que l’interprétation des variants soit effectuée par celles et ceux qui connaissent les pathologies. En synthèse, il apparaît que le positionnement des deux plateformes n’a pas tenu compte de l’organisation mise en place – de manière efficace – pour le diagnostic génétique en France ;
- Par ailleurs, les délais d’accès aux plateformes continuent de constituer un point de difficulté.

#### Recommandation 6

Réduire les délais et temps d’attente pour les résultats des plateformes génomiques (en lien avec l’IA) en simplifiant l’ensemble de la chaîne et les circuits de fonctionnement

## **B. Une réduction de l'errance diagnostique qui doit se poursuivre autour du développement de l'information et la sensibilisation des professionnels et du grand public, ainsi que du dépistage néonatal**

Cette sous-partie met en avant l'ensemble des évolutions ayant permis, sur la période, de structurer et de faire évoluer les pratiques en matière de repérage et de diagnostic des maladies rares. La mise en œuvre de la stratégie définie dans le PNMR 3 s'accompagne du renforcement du déploiement des différents acteurs intervenant dans le champ des maladies rares et d'un contexte réglementaire, médicale et technologique très favorable ayant largement contribué à l'objectif de réduction de l'errance et de l'impasse diagnostiques. Cette partie met également en lumière différents leviers qui pourraient être mobilisés sur la période à venir pour continuer d'améliorer le repérage, le dépistage et les diagnostics en matière de maladies rares notamment dans un contexte où le recours aux nouvelles technologies va s'imposer comme un impératif.

### **1. Le développement de l'information et de la communication vers le grand public contribue à renforcer le « pouvoir d'agir » des patients et à réduire l'errance diagnostique**

Le PNMR 3 a continué de soutenir les dispositifs permettant de mieux informer et communiquer sur les maladies rares auprès du grand public. Les différents canaux permettent non seulement de délivrer des informations fiables mais également de faire participer les patients eux-mêmes. C'est notamment le cas du site [maladiesraresinfo.org](http://maladiesraresinfo.org).

Ce site est référencé en deuxième position sur la plupart des moteurs de recherche lorsque le terme « maladies rares » est entré pour une recherche. Le site propose différents canaux d'informations gratuits : un numéro vert, un e-mail, mais également la possibilité **de témoigner et d'échanger avec d'autres personnes concernées**. À ces trois fonctionnalités s'ajoutent des informations sous la forme d'articles et de vidéos. La figure ci-dessous propose une illustration des thèmes abordés (non exhaustif) et **du dynamisme du forum proposé sur le site** : les derniers contenus datent de l'été 2023, tandis que le thème « Isolement et maladies rares » contient à lui seul 430 messages. Les problématiques relatives **à la parentalité** et **à la vie professionnelle** sont les plus abordées et vont dans le sens **du besoin de renforcement d'une offre d'accompagnement médico-psycho-sociale** pour les personnes concernées. Le forum propose également **des entrées de conversation par type de maladie, ouvrant un champ très large d'information et de moyens de communication pour les usagers**. Ces modalités d'échanges « directes » encouragent directement l'utilisateur ou ses proches à se renseigner de manière proactive et / ou à se constituer en tant qu'aidant en partageant conseils ou expériences à d'autres usagers.

Tableau 4. Tableau du site [maladiesraresinfo.org](http://maladiesraresinfo.org) - Source : Site Maladies rares

| THÈMES GÉNÉRAUX  |  | STATISTIQUES                |
|--|--|-----------------------------|
|  <b>Les aidants familiaux</b>   |  | Sujets: 4<br>Messages: 26   |
|  <b>Education thérapeutique</b>   |  | Sujets: 1<br>Messages: 20   |
|  <b>Questions génétiques</b><br>Ne sont abordés ici que les problèmes de transmission et d'hérédité d'une maladie. Pour les autres questions utiliser le forum propre à la maladie. |  | Sujets: 13<br>Messages: 42  |
|  <b>Isolement et maladies rares</b>   |  | Sujets: 26<br>Messages: 430 |
|  <b>Emprunts bancaires et maladies rares</b>  |  | Sujets: 2<br>Messages: 7    |
|  <b>Parents d'enfants malades</b><br>Vos témoignages  |  | Sujets: 20<br>Messages: 89  |
|  <b>Scolarisation et maladies rares</b>   |  | Sujets: 7<br>Messages: 48   |
|  <b>Vie professionnelle et maladies rares</b>  |  | Sujets: 9<br>Messages: 58   |
|  <b>Remboursement des frais médicaux</b>  |  | Sujets: 8<br>Messages: 33   |
|  <b>Perte d'un enfant</b>   |  | Sujets: 2<br>Messages: 3    |
|  <b>Prise en charge du handicap</b><br>MDPH et conseil général  |  | Sujets: 4<br>Messages: 14   |

Le site [maladiesraresinfo.org](http://maladiesraresinfo.org) contribue à réduire l'errance diagnostique en étant un outil d'aide à l'orientation : par téléphone, mais également en référant les associations de patients utiles, les filières pouvant concerner les usagers. Tous ces modules encouragent l'utilisateur ou ses proches à être acteur de leur prise en charge **et constitue un levier en faveur de la réduction de l'errance diagnostique.**

Au-delà de l'information et de la communication, **la période est marquée par une place de plus en plus importante consacrée à la valorisation et la mobilisation du savoir des patients.** En effet, la place consacrée **au savoir expérientiel** est de plus en plus importante, notamment en matière de prise en charge des handicaps rares. Les enfants et adolescents peuvent devenir patients partenaires : un programme spécifique leur est consacré afin qu'ils deviennent de réels partenaires des parcours de soins. Leur mobilisation est un gage d'autonomie et de meilleur-être pour les patients concernés qui bénéficient de réponses relatives à des questions sociales, psychologiques.

**De même, le patient trouve de plus en plus sa place dans des instances stratégiques :** des représentants de patients siègent au comité des médicaments orphelins de l'Agence européenne des médicaments (depuis 1999) mais également au comité pédiatrique, au comité pharmacovigilance et au conseil scientifique. Le développement des patients traceurs contribue également à leur conférer **une place stratégique au service de l'évolution des connaissances** nécessaires à l'évolution des modalités de prise en charge.

Enfin, le renforcement du « pouvoir d’agir » se traduit également dans les dispositifs d’écoute portés par Eurordis<sup>6</sup> qui déploie un baromètre<sup>7</sup> européen au sein duquel 20 000 familles sont inscrites. Chaque enquête proposée recueille entre 5000 et 15 000 réponses et constitue un réel outil de mesure de l’expérience du patient en Europe. Ici, le passage à l’échelle européenne est un gage de valeur ajoutée dans la mesure où il permet d’ouvrir une réflexion à un panel plus large d’usagers et donc de disposer d’enseignements plus représentatifs.

#### Recommandation 7

Poursuivre la diffusion large d’une information en pérennisant les services actuels (maladies rares infos services, ...) en restant vigilant sur l’articulation avec les sources d’information existantes en santé (santé.fr, ...) et la lisibilité / compréhensibilité de l’action

#### 2. La sensibilisation des professionnels de santé de première ligne doit être renforcée pour faciliter le repérage et l’orientation vers les circuits de diagnostic et de prise en charge des maladies rares

Les résultats d’une enquête réalisée auprès du Collège de médecine générale<sup>8</sup> et portant sur la connaissance des médecins généralistes concernant les maladies rares invitent à poursuivre les efforts en matière de sensibilisation et de formation. En effet, sur les 1360 généralistes ayant répondu à l’enquête :

- 37% déclarent ne pas avoir le réflexe de penser aux maladies rares ;
- 28% indiquent ne pas savoir où trouver les informations nécessaires ;
- La plupart exprime le besoin de disposer de ressources pratiques et de formation sur le rôle du médecin généraliste dans ce parcours.

Ces résultats illustrent le fort besoin d’aller vers cette population pour les sensibiliser au parcours de prise en charge existant et d’inclure d’autres professionnels tels que les pédiatres qui devraient être (lorsque accessibles) les relais privilégiés du médecin généraliste en cas de suspicion d’une maladie rare.

Dans le cadre de l’action 1.1 du PNMR 3 visant à inciter à la prise en charge de toutes les personnes suspectes ou atteintes de maladies rares dans les réseaux des CRMR, différents dispositifs et actions prometteurs à destination des médecins généralistes ont été mis en œuvre sur la période passée. À titre d’exemple, en 2019, une première convention tripartite de partenariat entre 19 filières de santé maladies rares, le Collège de la médecine générale et maladiesraresinfo.org a été signée. Cette convention a permis de réaliser des communications à grande échelle (> 40 000 contacts), notamment grâce à la participation au congrès de médecine générale en 2019 (environ 3700 personnes présentes) dont l’ouverture était consacrée au thème suivant « **Des maladies rares, pas si rares que ça** ». Pour augmenter l’impact de ces interventions, les filières ont par ailleurs ciblé **les internes en médecine générale** (participation au congrès ISNAR-IMG<sup>9</sup>) et **les jeunes médecins installés et remplaçants** (congrès REAGJIR-MG<sup>10</sup>).

<sup>6</sup> EURORDIS-Rare Diseases Europe est une alliance non gouvernementale d’organisations de patients et d’individus actifs dans le domaine des maladies rares, qui promeut la recherche sur les maladies rares et le développement commercial de médicaments orphelins.

<sup>7</sup> Rare Barometer Voices

<sup>8</sup> Enquête sur les maladies rares, 2020, <https://www.cmg.fr/wp-content/uploads/2020/10/Resultats-enquete-MG-sur-les-Maladies-rares-2020.pdf>

<sup>9</sup> De 2019 à 2021

<sup>10</sup> En 2019

De même, dans le cadre de ce partenariat, **des productions ont été réalisées : fiches pratiques** relatives à la prise en charge des maladies rares, **fiche ressources** concernant les adresses ressources. Une nouvelle convention bipartite entre le Collège de médecine générale et les 23 filières a été signée pour la période 2021-2023 et contribue à prolonger les efforts et initiatives déployés sur la période.



Figure 8. Exemple de visuels réalisés à destination des professionnels de santé. Source : COPIL FSMR 2023

Par ailleurs, **des informations et outils d'aide au diagnostic** à destination des professionnels de santé sont disponibles **sur différents canaux** : maladiesrareinfo.org, Orphanet, les sites des filières, voire des plateformes d'expertises maladies rares. **La multiplication des sources d'information**, l'hétérogénéité des informations partagées (des résumés sur un même thème peuvent être rédigés à plusieurs reprises, différemment) et le manque de coordination entre les acteurs qui communiquent auprès des professionnels peuvent constituer une limite. Le **modèle du site d'information unique pour les usagers** semble être une piste de communication plus efficace en ce qu'elle intègre et rassemble toutes les sources d'informations utiles et évite la dispersion des messages.

En matière de formations à destination des professionnels de santé : celles-ci sont liées aux centres de référence, tandis que des programmes plus spécifiques tels que des diplômes universitaires sont élaborés par les enseignants des différentes filières. L'enjeu principal consiste à **renforcer la formation initiale** de sorte à mieux toucher les **professions paramédicales** qui se doivent d'apporter des réponses structurées aux patients et de jouer un rôle dans le parcours d'information et d'orientation. Leur rôle de proximité auprès des usagers ou de leur proche représente un vrai levier en matière de sensibilisation et d'information.

Notons par ailleurs que la thématique « maladies rares » **n'est pas développée en tant que telle dans le Développement professionnel continu (DPC)** : il est possible de la retrouver par d'autres biais mais **elle demeure absente de la formation continue pour toutes les spécialités.**

|                  |  |
|------------------|--|
| Recommandation 8 | Standardiser et organiser les informations concernant les maladies rares à destination du public et des professionnels pour en augmenter la portée et l'efficacité |
| Recommandation 9 | Former les médecins généralistes ou les professionnels de premier recours à la connaissance de la structuration des prises en charge des                           |

|                   |   |
|-------------------|---|
|                   | maladies rares (connaissance des filières, des centres, ...) en vue de réduire l'errance diagnostique   |
| Recommandation 10 | Former les professionnels à l'utilisation des outils, des ressources et des sites d'information disponibles   |
| Recommandation 11 | Renforcer les actions à destination des professionnels de la petite enfance, de l'enfance et l'adolescence, notamment les pédiatres   |
| Recommandation 12 | Lister les besoins en formation des nouveaux métiers liés aux maladies rares (bio-informaticien, ...), conseillers en génétiques (master en cours de création), médiateurs en santé |
| Recommandation 13 | Renforcer la formation autour de l'annonce et de la médiation en santé  |

3. La stratégie de dépistage néonatal qui s'est professionnalisée depuis plusieurs années doit être interrogée à l'aune des attentes des acteurs de terrain, des évolutions techniques et technologiques et des pratiques européennes

**Les pratiques du dépistage néonatal se sont professionnalisées et ont évolué positivement, notamment depuis 2018 et la réorganisation complète du dépistage néonatal<sup>11</sup>.** La dynamique s'accroît et accompagne le dépistage de nouvelles pathologies : 13 au lieu de 6 avant le plan national maladies rares. De même, la conduite de pilotes, selon leurs résultats, pourrait amener à l'élargissement du périmètre de dépistage néonatal dans les années à venir. Le contexte est d'autant plus favorable que de nouvelles techniques émergent et se développent (la biologie moléculaire en première intention, le séquençage haut-débit à l'horizon 2035) et que les techniques s'effectuent progressivement à moindre coût. Pourtant, il convient de souligner qu'en France, le processus permettant d'ajouter une nouvelle maladie rare dans le programme de dépistage néonatal reste très long<sup>12</sup>.

A titre d'exemple, le dépistage de l'amyotrophie spinale infantile (SMA) n'est pas intégré. Il s'agit pourtant d'une maladie génétique homozygote récessive touchant 100 à 110 nouveau-nés en France chaque année. Une soixantaine d'entre eux développe une forme très sévère (type I), dans laquelle les bébés ne survivent pas au-delà de 24 mois dans 95 % des cas du fait d'une atteinte respiratoire très forte. Face à cela, trois thérapeutiques (Zolgensma® : onasemnogene abeparvovec, Spinraza® : nusinersen et Evrysdi® : risdiplam) sont disponibles actuellement et changent véritablement les parcours de vie des enfants s'ils sont traités de manière précoce.

Ce dépistage systématique est pourtant en place en Allemagne, Autriche, Belgique, Croatie, Danemark, Estonie, Lettonie, Lituanie, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal mais aussi, en Russie, Turquie et en Ukraine. La Slovénie et la Suède doivent le généraliser cette année. D'autres pays ont par ailleurs mis en place des dépistages dans certaines de leurs régions : l'Espagne, l'Italie, la Hongrie, et la République Tchèque. La France est donc en retard par rapport à la plupart des autres pays européens.

Autre avancée majeure en faveur du dépistage néonatal (DNN) : **depuis le 01 août 2020**, l'Assemblée nationale, dans le cadre de **la révision des lois de bioéthique<sup>13</sup>**, a adopté un amendement autorisant **le recours à un test génétique pour le dépistage néonatal**. Avant cette

<sup>11</sup> Arrêté du 22 février 2018 relatif à l'organisation du programme national de dépistage néonatal recourant à des examens de biologie médicale

<sup>12</sup> Critères d'évaluation pour l'intégration de nouvelles maladies au programme national du dépistage à la naissance, HAS, validé par le collège le 16 mars 2023, [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-03/guide\\_methodologique\\_depistage\\_neonatal.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-03/guide_methodologique_depistage_neonatal.pdf)

<sup>13</sup> Loi de bioéthique promulguée en 2021, article 27

révision, le dépistage néonatal ne pouvait être réalisé qu'à partir de marqueurs biochimiques (test de Guthrie), rendant impossible l'identification des maladies rares monogéniques induites par la mutation d'un gène spécifique et pour lesquelles les marqueurs n'existent pas.

En France, la HAS a la possibilité **de s'autosaisir sur la mission d'évaluation** : un travail **de veille scientifique est mené** sur le sujet pour **suivre les maladies qui réuniraient l'ensemble des critères et interroger l'évolution du diagnostic**.

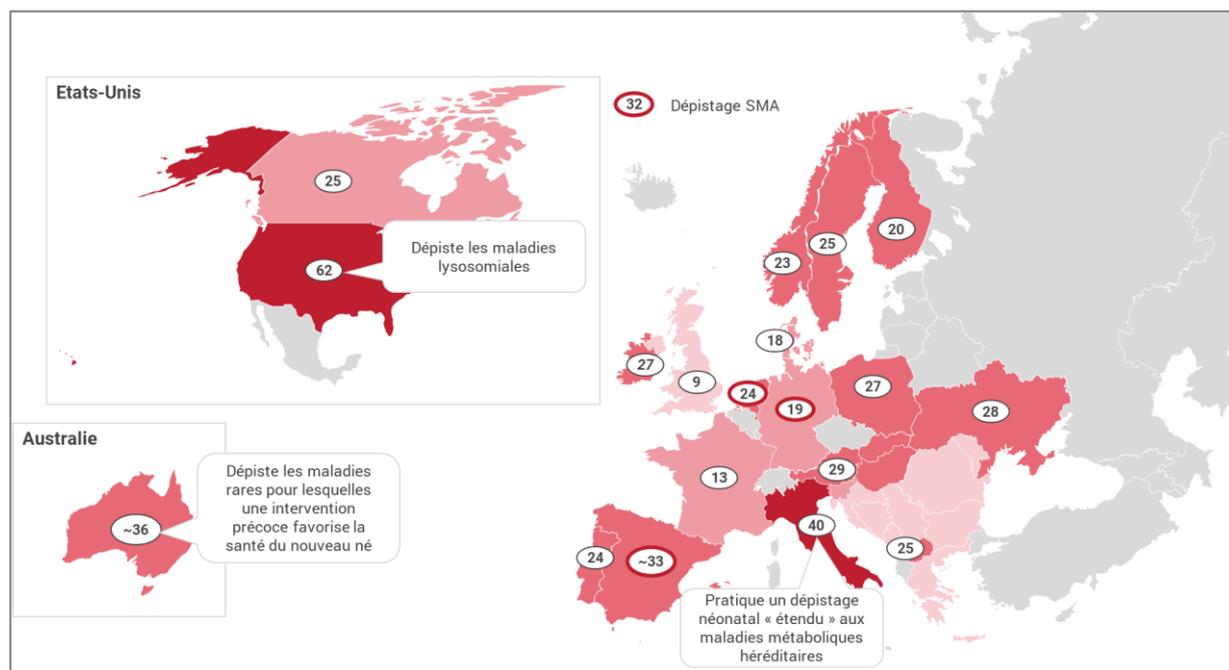


Figure 9. Cartographie du périmètre du DNN à l'échelle internationale. Source : HCSP

Cependant, si ces avancées sont prometteuses, en France, le programme national de dépistage néonatal **ne prévoit que la détection et la prise en charge de 13 maladies graves** de l'enfant. Avec 13 maladies, **ce programme fait partie des spectres de dépistage néonatal les moins larges d'Europe**, comme le montre le schéma ci-dessus.

L'ensemble des pays mettent en œuvre les critères de Wilson et Jungner **pour la prise de décision sur les maladies à dépister** dans le cadre du dépistage néonatal. Ainsi, ils utilisent **les mêmes critères généraux** : maladie, traitement, examen de dépistage, efficacité et efficience du programme, planification/mise en place du programme, suivi et contrôle qualité, acceptabilité et aspects éthiques (regroupements de critères utilisés par la HAS<sup>14</sup>). Or, ces critères n'aboutissent pas systématiquement à une même liste de maladies dépistées entre les pays car les façons d'analyser les sous-critères divergent et leur traduction dépend des ressources et des processus de dépistage / infrastructures / capacité de développement d'une nouvelle technique des pays.

L'écart pourrait en fait être lié à **la position des états sur la notion de « bénéficiaires »**. La France, comme l'Allemagne, le Danemark ou le Royaume-Uni, considèrent que le dépistage néonatal **doit viser en premier lieu l'intérêt du nouveau-né et que « l'intérêt des familles, celui des professionnels de santé et celui de la société sont dans l'ensemble d'une importance secondaire »** 1. Les Etats-

<sup>14</sup> Dépistage néonatal, Critères d'évaluation pour l'intégration de nouvelles maladies au programme national du dépistage à la naissance, HAS, 2023

Unis et le Canada considèrent que les bénéficiaires sont les enfants et les familles et l'Espagne et l'Australie : les enfants, les familles et la société.

|                   |   |
|-------------------|---|
| Recommandation 14 | Réviser le périmètre des dépistages en élargissant les critères d'évaluation pour plus de pathologies dépistées   |
| Recommandation 15 | Réaliser un inventaire des maladies qui à ce jour mériteraient une approche en termes de dépistage, même si elles ne sont pas traitables, du fait que des actions de prévention et d'accompagnement peuvent tout de même être mises en œuvre. |

### C. Les parcours de prise en charge des patients se sont améliorés (PNDS, accès aux traitements, ...) mais pourraient mieux structurés grâce à une meilleure coordination avec le champ médico-social

Cette troisième sous partie détaille l'ensemble des leviers mis en œuvre au service du renforcement de l'efficacité de la stratégie maladies rares : la qualité de la production des différents PNDS, la structuration de programmes dédiés à l'accompagnement des publics en transition entre l'âge enfant et l'âge adulte et les investissements réalisés notamment en matière d'éducation thérapeutique du patient. Cette sous-partie présente également les freins qui pèsent encore sur la fluidité des prises en charge, dont certains génèrent des attentes fortes (la meilleure coordination des interventions des acteurs des différents champs) et d'autres ne sont pas directement imputables au PNMR 3 (contraintes relatives à l'accès aux traitements). De manière générale, la qualité des prises en charge des personnes atteintes de maladies rares a connu une vraie amélioration sur la période passée et doit continuer à mobiliser, sur les territoires, les ressources clés.

#### 1. Les modalités de prise en charge des patients atteints de maladies rares ont gagné en fluidité mais pourraient encore s'améliorer pour couvrir de nouveaux besoins et réduire les délais de prise en charge

La structuration des parcours de prise en charge des maladies rares témoigne du rôle essentiel des soignants et notamment des infirmiers de coordination et confirme le besoin de renforcer la formation des professionnels paramédicaux de proximité, dont ceux intervenant dans le champ de la parentalité, de la petite enfance et de l'enfance. La formation à l'annonce diagnostique et au suivi des personnes et de leur famille constitue une forte priorité pour la période à venir.

La question centrale des dispositifs d'accompagnement à mettre en place pour soutenir **la transition de l'âge enfant vers l'âge adulte** a été traitée sur la période passée, mais gagnerait à l'être davantage en renforçant la coordination entre les sphères médicales, administratives, sanitaires, sociales et médico-sociales et en donnant aux CCMR les moyens d'y contribuer. En effet, la coordination entre les différents secteurs est aujourd'hui jugée insuffisante et ne permet pas, à l'échelle des territoires, de simplifier et fluidifier les parcours de prise en charge des personnes atteintes de maladies rares

**Les prises en charge ont également été facilitées par la production des PNDS**, encouragés par des financements et par un indicateur spécifique sur le nombre de PNDS rédigés dans le cadre de la labellisation. En effet, selon le rapport stratégique 2022 relatif à la mise en œuvre du plan, la dynamique de production des PNDS est avérée depuis le début du PNMR 3 : suite au premier appel à projets en 2019, **124 nouveaux PNDS ont été finalisés**, 39 sont encore en cours de

rédaction. Le 2e AAP 2020 a retenu 97 projets. Il concernait aussi bien les nouveaux PNDS (87 candidatures retenues) que les PNDS à actualiser parmi ceux déjà publiés (10 candidatures retenues). Les acteurs soulignent **la qualité des PNDS produits** et affirment qu'il s'agit d'outils précieux pour les praticiens, **ayant un impact clinique fort au quotidien**.

2. [Des dispositifs au service de l'amélioration des prises en charge des patients émergent et doivent être consolidés](#)

Le **développement de la télémedecine** (la téléconsultation et surtout la téléexpertise) a permis de fluidifier la prise en charge des patients (notamment depuis l'entrée dans le droit commun au remboursement de ces deux actes).

De même, différents dispositifs ont permis de soutenir l'amélioration de la qualité de vie du patient, telle que **la réduction du reste à charge concernant les solutions d'amélioration des capacités fonctionnelles** ou encore le remboursement de certains implants prothétiques. L'ensemble des dispositifs permettant de lutter contre les inégalités sociales et territoriales en santé et contribuant à renforcer l'accès aux soins des personnes atteintes de maladies rares doit continuer à être développé.

Enfin, les programmes d'éducation thérapeutique (ETP) structurés notamment par les filières représentent une vraie opportunité pour les patients et leur proche de devenir acteurs de leur prise en charge. L'ETP s'adresse aux patients mais également à leurs parents : certaines filières ont recours à des plateformes en ligne permettant de dispenser des modules d'e-ETP. Cette solution, complémentaire aux séances en présentiel, apporte une réponse nouvelle aux patients et permet également de réduire les coûts relatifs à la mobilisation des différents professionnels. La question de la structuration d'une plateforme commune aux filières, hébergeant des programmes socles d'ETP et des modules spécifiques aux pathologies pourrait permettre de mieux faire connaître l'ETP, de mutualiser les moyens qui y sont consacrés, et de soutenir l'homogénéité des pratiques des filières. Cependant, il convient de noter que les programmes restent, à date, très orientés vers les soins et peu vers les aspects fonctionnels (handicap) et gagneraient à être élargi en ce sens.

3. [L'accès aux traitements s'est fortement amélioré dans le cadre des PNMR successifs, mais le modèle français souffre de contraintes qui freinent le développement de nouveaux traitements pour le territoire français](#)

***a) Le PNMR3 a permis de renforcer fortement l'accès aux traitements et aux essais thérapeutiques pour les patients atteints de maladies rares***

A travers la mise en place et l'organisation des filières maladies rares, le PNMR3 a permis de renforcer l'égal accès aux soins pour l'ensemble des patients atteints de maladies rares.

La réforme de l'accès précoce a notamment favorisé l'accès rapide aux innovations thérapeutiques, et la modélisation et la mise en place de processus post essais cliniques (RCP, protocoles HAS, avis ANSM, ...) ont permis d'accélérer l'accès aux médicaments présumés innovants.

Par ailleurs, la France est l'un des pays dans lesquels les thérapies géniques sont les plus accessibles, notamment en termes d'équité d'accès.

La mise en place de l'Observatoire des traitements correspond à une avancée importante, et ce même si le bilan reste mitigé à ce stade puisque les remontées des filières restent encore incomplètes et gagneraient à être consolidées sur le quatrième plan. Les travaux portés par

l'observatoire semblent également se focaliser sur les prescriptions hors AMM alors qu'ils pourraient être élargis à d'autres thématiques.

***b) Le recueil de données en vie réelle constitue toujours un axe de progression***

L'importance de disposer de données en vie réelle fait l'objet d'un consensus clair entre l'ensemble des acteurs rencontrés et interrogés dans le cadre de l'évaluation du PNMR3. L'intégration des données dédiées dans le set de données minimum (SDM-MR)<sup>15</sup> de la BNDMR constitue une avancée réelle, qu'il faudra poursuivre. La question des outils à mettre en place pour suivre l'ensemble des données en vie réelle quel que soit l'industriel concerné constitue un enjeu important pour le PNMR 4, avec la nécessité de disposer d'une vision structurelle plutôt que par produit.

***c) La France perd en attractivité pour les industriels souhaitant développer de nouvelles thérapies ou de nouveaux produits***

La France se heurte encore à des contraintes réglementaires et organisationnelles (processus longs et complexes d'obtention des agréments nécessaires à l'introduction de nouvelles thérapies, notamment génériques) qui freinent l'accès aux essais thérapeutique (cf. processus d'obtention des autorisations de mise sur le marché<sup>16</sup>). Ces difficultés sont souvent des facteurs de renoncement de la part des industriels.

Ces contraintes impactent directement l'attractivité du pays en matière de développement des thérapeutiques et mériteraient d'être levées et traitées à l'échelle européenne. Une difficulté supplémentaire a été identifiée autour de l'opportunité, pour des industriels, de mettre en place des essais thérapeutiques spécifiques aux populations enfants sur le territoire, y.c. lorsque les essais sur des populations adultes (âgées de plus de 18 ans) se sont révélées probants.

***d) Le modèle de développement des nouvelles thérapies et produits doit se renouveler dans une optique de partenariat public – privé puisque le modèle actuel ne semble plus pérenne***

Les populations atteintes de maladies rares ne constituent pas, le plus souvent, des cohortes suffisamment importantes pour qu'il soit possible de parler de « marché » dans les standards de l'industrie pharmaceutique. En effet, 84 % des 7 000 maladies rares ont une prévalence inférieure à 1 sur 1 million. De moins en moins d'investisseurs sont prêts à engager, conscients des limites des compensations financières et commerciales, voire se retirent du marché européen, faute d'un nombre de patients suffisant. Un nouveau modèle se doit d'être pensé pour éviter une impasse dans le développement de thérapies innovantes.

Des modèles de partenariats publics / privés pourraient être imaginés, par exemple *via* la constitution de fonds spécifiques permettant de partager le risque (en termes de développement) pour le traitement des maladies ultra-rares et sans modèle commercial ou avec un marché limité.

---

<sup>15</sup> Le SDM-MR a été défini au niveau national en 2013 à la suite d'un long processus qui s'est appuyé sur une revue de la littérature puis sur l'expertise de professionnels de santé des 131 centres de référence maladies rares et d'un groupe de travail ministériel. Il est amené à évoluer chaque année pour prendre en compte les demandes des utilisateurs suite à l'avis du comité scientifique de la BNDMR.

<sup>16</sup> Les Entreprises du Médicament, Le parcours du médicament : <https://www.leem.org/100-questions/parcours-du-medicament>

Ces réflexions pourraient également amener davantage de lien entre les filières et les acteurs de l'industrie pharmaceutique ainsi que les équipes de recherche (sur des sujets de repositionnement de certains médicaments par exemple).

Elles pourraient également s'accompagner de réflexions quant à la méthode d'évaluation des traitements dans le champ des maladies rares, qui présentent des caractéristiques spécifiques.

***e) Un cadre de prescriptions compassionnelles dont les apports sont largement reconnus mais qui doit être réaffirmé***

**Les acteurs rencontrés s'accordent à dire qu'il est nécessaire de mieux encadrer les usages hors AMM concernant les prescriptions compassionnelles.** Les filières restent par ailleurs très hétérogènes dans leur capacité à fournir des données permettant de mettre en place des dispositifs de prescription compassionnelle. L'instauration du cadre compassionnel en 2022 a permis de **démultiplier ces prises en charges exceptionnelles** et de passer de quelques dizaines de cas en 2020 - 2021 à 227 demandes mentionnées dans le bilan 2022 (dont 198 avis favorables, s'appuyant sur une forte expertise médicale : centres experts, annuaires d'experts compétents).

Par ailleurs, un point d'attention fort est émis autour des thérapies géniques qui pourraient faire l'objet d'une demande de prise en charge hors AMM – pour des montants extrêmement élevés (jusqu'à 2,5 millions d'euros pour le coût unitaire d'une thérapie) – ce risque est avéré pour la drépanocytose (AMM européenne accordée).

4. Malgré des avancées notables, la coordination entre les sphères sanitaires et médico-sociales doit encore progresser pour aller vers une prise en charge globale et intégrée du patient (organisation des prises en charge médico-psycho-sociales)

Malgré des évolutions encourageantes, le prochain plan national maladies rares doit consacrer **une place plus importante à l'anticipation des problématiques médico-psycho-sociales que pourraient rencontrer le patient et ses proches aidants** et à la mise en place **d'un dispositif coordonné autour du patient** et de ses besoins, pour sortir d'une vision purement sanitaire de la prise en charge. Une place plus importante devra être faite aux acteurs de la pédiatrie. Le rôle des plateformes d'expertise maladies rares qui justifient d'un positionnement intéressant à l'échelle locale (inter-filière) doit être recentré **vers la facilitation des liens entre les secteurs d'une part et entre les acteurs d'autre part**. De même, la mobilisation d'acteurs dédiés au parcours (notamment des assistants sociaux et / ou professionnels socio-éducatifs) semble constituer un enjeu central.

Pour cela, il est nécessaire de renforcer **la connaissance réciproque** entre les réseaux de prise en charge sanitaires, les centres de référence et l'ensemble du dispositif handicap rare. **Des liens doivent être consolidés entre les acteurs de l'autonomie à l'échelle locale** : les acteurs saluent le développement de conventions entre les centres maladies rares et les ESSMS mais soulignent l'hétérogénéité des pratiques et le manque de coordination entre les acteurs. Les équipes relais handicap, lorsqu'elles existent, semblent pertinentes mais les moyens attribués sont insuffisants. Enfin, **la problématique de l'inclusion scolaire** des personnes en situation de handicap associé à une maladie rare semble peu adressée et doit faire l'objet d'une attention particulière pour les années à venir.

Un soutien plus fort doit également être accordé **à la simplification des démarches relatives aux handicaps liés à une maladie rare** : un projet de formulaire spécifique est travaillé avec la MDPH et doit permettre de soulager les usagers et leurs proches en matière de démarches liées à l'ouverture (ou la réouverture) de leurs droits. A ce titre, les conditions et critères (notamment la durée d'ouverture des droits) restent à préciser et doivent être harmonisées entre les territoires.

5. Les maladies rares dans l’environnement du système de santé actuel : des fragilités systémiques à prendre en compte pour faire face aux tensions actuelles et à venir

Les tensions qui pèsent actuellement sur le système de santé ne seront pas résolues d’ici la fin du prochain plan national maladies rares 4 : or, elles ont un impact très fort sur la prise en charge des maladies rares. Le PNMR 4 devra nécessairement être structuré à partir de ces contraintes systémiques :

- Un système de soins sanitaire qui perd en attractivité ;
- Une carence importante des IDE générée par (1) 10% des étudiants qui n’accèdent pas à la deuxième année, ce chiffre ayant été multiplié par 3 entre 2011 et 2021<sup>17</sup> (2) une durée moyenne dans la profession qui oscille entre 17,5 et 21,5 années<sup>18</sup> ;
- Un manque de reconnaissance et d’attractivité du métier de conseillers en génétique et des biologistes.

Le recours aux professionnels paramédicaux et socio-éducatifs, encore peu formés au suivi des patients atteints de maladies rares, représente un enjeu pour la période à venir. La place de certains métiers pourrait être questionnée : médiateurs en santé, coordonnateur de parcours, notamment pour contribuer au développement de programmes d’aide et de soutien aux familles encore fragiles, qui pourraient être portés par le recours à ces nouvelles compétences.

Une sous-densité des biologistes, notamment séniors, qui implique d’interroger les autres types de relais pouvant être mobilisés (notamment les nouvelles technologies) et, de manière plus générale, les leviers permettant de renforcer l’attractivité du métier (positionnement complexe, rémunération peu attractive, multiplicité des outils d’interprétation impliquant de se former à différents instruments, pour un nombre de cas très limité).

|                              |   |
|------------------------------|---|
| <b>Recommandation<br/>16</b> | Identifier les pistes permettant d’accélérer l’accès aux thérapeutiques pour limiter les pertes de chance (exemple : reconnaissance de consensus scientifiques européens pour éviter de refaire des études, modèles de développement des molécules public / privé...) |
| <b>Recommandation<br/>17</b> | Interroger l’organisation des soins afin de libérer du temps médical dans un contexte de forte tension sur les ressources humaines et de complexification de certaines tâches (administration de nouveaux médicaments, ...) et de difficultés d’accès aux soins       |

**D. La place de l’innovation et du numérique dans la prise en charge des maladies rares : de l’impératif de prendre en compte toutes les évolutions prévisibles, notamment technologique, pour penser le PNMR 4**

<sup>17</sup> DREES, *Les étudiantes en formation d’infirmière sont trois fois plus nombreuses à abandonner en première année en 2021 qu’en 2011*, mai 2023 [https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2023-05/ER1266\\_MAJ.pdf](https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2023-05/ER1266_MAJ.pdf)

<sup>18</sup> IGAS, *Evolution de la profession et de la formation infirmières, 2022* (estimation à partir de l’étude « Carrière des aides-soignants et des infirmiers : durée d’exercice en Ile de France », Défi métiers, CARIF OREF francilien, décembre 2020) [https://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2022-030r\\_-\\_rapport\\_infirmiere.pdf](https://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2022-030r_-_rapport_infirmiere.pdf)

Cette sous-partie s'intéresse plus spécifiquement à la manière dont le PNMR 3 a contribué à répondre à un impératif fort concernant la meilleure intégration, anticipation et prise en charge des évolutions et problématiques technologiques et numériques dans le parcours des personnes atteintes de maladies rares. En effet, en lien avec les fragilités systémiques qui pèsent sur le système de santé français de manière générale, la question de la place accordée au bon usage du numérique et des nouvelles technologies a été questionnée dans le cadre de l'évaluation tout comme celles des leviers mobilisés pour soutenir des parcours de soins équitables, fluides et simplifiés aussi bien pour les patients, leurs proches mais également les professionnels de santé qui gravitent autour d'eux.

1. [La gestion des données \(collecte, exploration\) et de leur partage reste confrontée à des difficultés d'ordre technique et réglementaire](#)

Malgré un mouvement de convergence notable des outils numériques utilisés par les professionnels intervenant dans la prise en charge des maladies rares (autour de BaMaRa, d'outils de RCP communs, etc.), un constat de fragmentation des données demeure. Si cette fragmentation des données dans le champ des maladies rares correspond au reflet des problématiques générales liées au numérique en santé (difficulté d'interopérabilité entre les nombreux systèmes d'information hospitaliers, ...), le faible volume de données disponibles en fait une problématique prioritaire.

Par ailleurs, il existe de nombreuses bases de données. Ces dernières constituent un gisement de connaissances qui pourrait être encore mieux exploité au service de l'amélioration de la prise en charge et de la lutte contre l'errance diagnostique. Dans ce sens, il est nécessaire de disposer d'une cartographie exhaustive de ces bases de données.

Cette fragmentation entraîne par ailleurs une difficulté pour les filières françaises à alimenter les registres européens (ERN). Cette difficulté n'est pas propre à la France, puisque peu de pays européens ont pu commencer à alimenter les registres des ERN. Ceux-ci ne montrent pas tous le même niveau de maturité, et la France pourrait jouer en ce sens un rôle de *leader* en matière de numérique au niveau européen dans l'optique de construire une politique harmonisée de la gestion des données liées aux maladies rares. Le niveau européen constitue une échelle pertinente pour disposer d'un volume de données satisfaisant pour faciliter leur exploitation.

Aux **problématiques techniques d'interopérabilité** s'ajoutent également des **contraintes réglementaires** liées à la collecte des données qui complexifient l'exploitation des données. Le recueil du consentement des patients est nécessaire pour chaque utilisation qui en est faite (cf. finalités de traitements du RGPD). Devant la difficulté éprouvée à recontacter l'ensemble des patients le cas échéant, la mise en place d'un régime de non-opposition à la réutilisation des données par la mise en place d'un registre national des refus pourrait constituer une solution (à l'instar de ce qui est pratiqué pour les greffes).

2. [Un développement de la BNDMR qui s'est accéléré au cours du PNMR3 à poursuivre en lien avec les outils numériques émergents \(Health Data Hub, MonEspaceSanté\)](#)

Une **nouvelle dimension a été donnée à la BNDMR** dans le cadre du PNMR3. Celle-ci a été largement implémentée, son set de données minimum (SDM-MR) enrichi, et le développement des liens avec les dossiers patients informatisés (DPI) évitant la re-saisie de données se poursuit. Si des avancées demeurent possibles sur cette question de l'interopérabilité avec les outils usuels des professionnels, la BNDMR compte à ce jour environ **1,3 millions de patients** pour lesquels sont renseignés une **60aine de données** constituant le « **set de données minimum** » dont la collecte

exhaustive est effectuée par les centres de références (qui disposent d'un financement dédié). La collecte des données par les centres de compétence est quant à elle plus hétérogène.

La BNDMR travaille également dans le cadre du PFMG à la mise en place **d'un SDM génétique** qui recueille un certain nombre d'items tels que le génome de référence, la position génomique, la variation nucléotidique, la classe de la variation, la séquence protéique de référence ou encore la variation protéique.

**Différentes études ont pu être menées grâce aux données issues de la BNDMR**, en les croisant notamment avec le SNDS (même si le croisement des données soulève encore plusieurs difficultés d'ordre réglementaire ou technique). La BNDMR participe par ailleurs à un **projet européen** (initiative au sein du programme EU4Health disposant d'un budget d'env. 1 m€) sur la question de l'utilisation de la donnée.

En termes de lutte contre l'errance diagnostique, la BNDMR permet désormais de **réattribuer des diagnostics** non référencés sur certains dossiers patients et contribue ainsi à identifier d'éventuels nouveaux diagnostics.

La **saisie des données dans BaMaRa** reste **complexe** pour certains acteurs interrogés qui mettent en avant la nécessité de poursuivre le travail d'interopérabilité avec les dossiers patients informatisés des hôpitaux et la question de la **valorisation du temps passé à remplir la base** (et à la possibilité d'y dédier des personnels de façon transverse) reste un sujet prégnant.

La mise en place du **Health Data Hub** (HDH) doit pouvoir faciliter les échanges de données, et notamment le chaînage des données de la BNDMR et des données de l'assurance maladie au travers du SNDS (Système national des données de santé). Le déploiement du HDH connaît néanmoins des difficultés liées à **l'hébergement de ses données**. Dans l'attente, le HDH engage des travaux projet par projet, avec un **coût humain important** qui **ne permet pas de s'inscrire dans des délais compatibles avec un calendrier de valorisation industrielle ou de recherche des données recueillies dans le champ des maladies rares**.

Dans le cadre du PNMR 4, la question d'une **structuration nationale des registres** doit être explorée (les maladies rares pourraient constituer un « **proof of concept** » en la matière).

La question de la **qualité**, de la **pertinence** et de la **complétude des données** est d'autant plus importante qu'il s'agit d'une **condition préalable** à la **mobilisation de l'intelligence artificielle**.

Par ailleurs, une stratégie pour le recueil, la structuration et l'analyse de **données en vie réelle** a été demandée par certains des acteurs rencontrés lors des auditions menées.

|                          |  |
|--------------------------|--|
| <b>Recommandation 18</b> | Poursuivre le développement des outils numériques dans une logique systémique de convergence des outils en lien avec le <i>Health Data Hub</i> et MonEspaceSanté |
| <b>Recommandation 19</b> | Poursuivre l'interopérabilité de ces outils avec les dossiers patient informatisés (DPI) des établissements  |

3. [L'investissement dans l'ensemble des technologies permettant de lever les contraintes pesant sur l'accès au diagnostic, au dépistage et sur la prise en charge doit se poursuivre, notamment autour de l'intelligence artificielle](#)

L'IA ouvre des perspectives intéressantes rendues possibles grâce au **croisement d'un très grand nombre de données avec des éléments phénotypiques** (utiles notamment pour réduire l'errance

**diagnostique** en repérant des parcours de soins semblables ou comparables et identifier des probabilités qu'un patient soit atteint d'une maladie rare).

**L'impact de l'utilisation de l'IA sur les métiers** (et notamment les métiers particulièrement en tension sur le champ des maladies rares : biologistes, ...) reste incertain et pourrait être identifié et anticipé dès l'élaboration du PNMR4. Une réflexion prospective sur la mise en place de formations spécifiques (IA et *machine learning* par exemple pour les biologistes hospitaliers) reste à conduire, en s'inspirant de ce qu'ont pu faire certains pays européens en la matière (Pays-Bas, Belgique, ...). De même, l'intégration dans les organisations des nouvelles compétences et métiers liés aux évolutions technologiques (bio informaticiens, conseillers en génétique, techniciens spécialisés, ...) devra être pensée et accompagnée sur la période à venir.

En matière de prospective, les associations (Eurordis, ...), doivent être associées à **l'identification de scénarios relatifs aux futures tendances à anticiper**. Par exemple, Eurordis, a coordonné **le projet Rare 2030**, une étude prospective participative sur la situation des personnes vivant avec une maladie rare en Europe. Dans ce cadre, plus de 130 experts ont été mobilisés, dont des patients, des experts des maladies rares, des représentants et des membres de la société civile. **Cela illustre le dynamisme et l'engagement fort de la société civile en Europe et en France.**

**Recommandation 20**

Anticiper et objectiver l'impact de l'innovation en général et de l'intelligence artificielle en particulier sur la prise en charge des maladies rares (y compris sur les évolutions organisationnelles à prévoir : formation, ...) et l'évolution des pratiques et des métiers.

## E. Synthèse des constats et recommandations

Sur la base de ces constats, le schéma ci-dessous présente une appréciation générale des principaux enseignements de l'évaluation quant au modèle organisationnel mis en place par les plans maladies rares successifs au service des parcours patients. Il ajoute des éléments d'appréciation au schéma présenté en début de rapport.

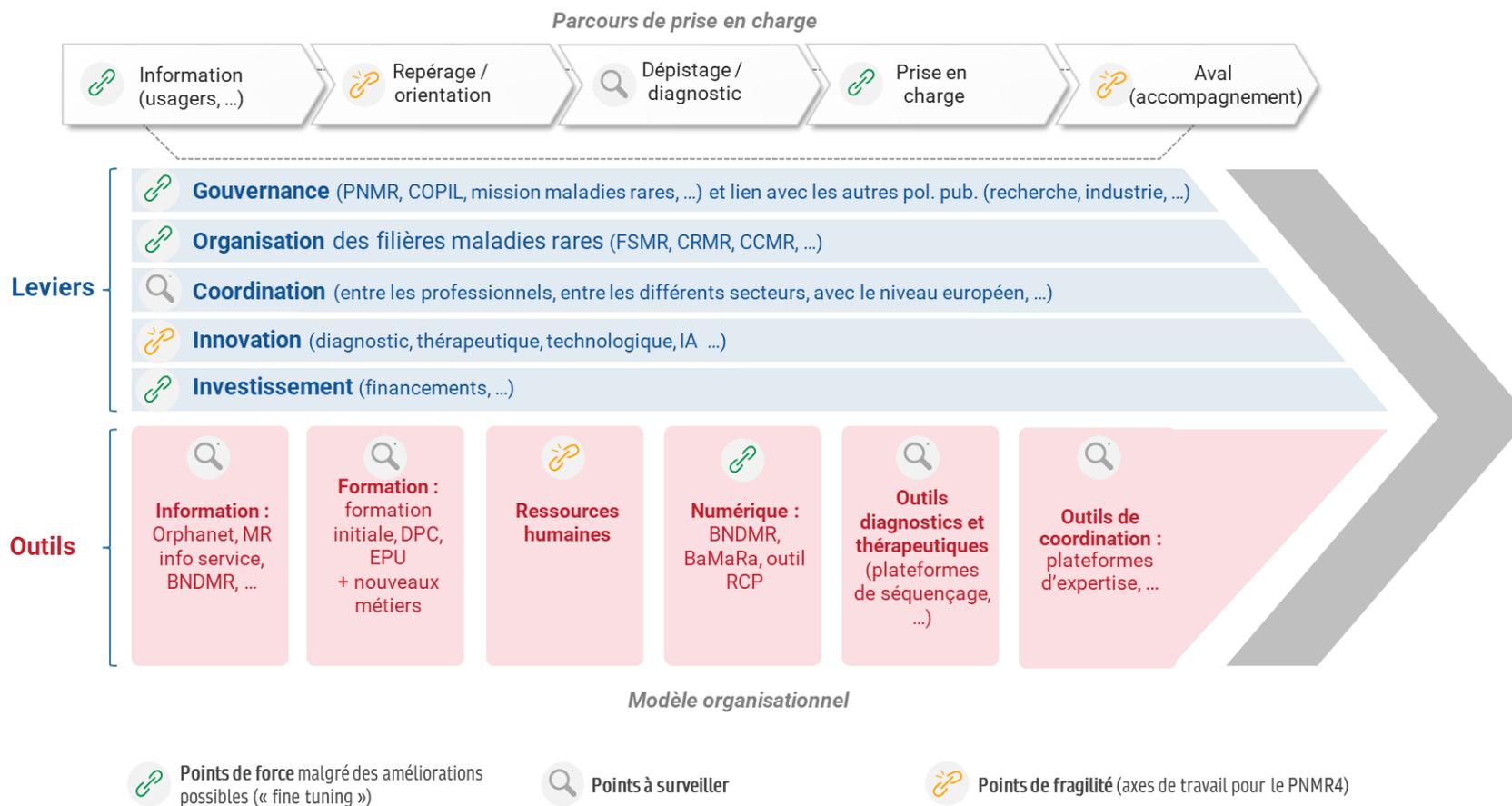


Figure 10. Schéma présentant les principaux points de force et points de fragilités du système de prise en charge des maladies rares.

Ces constats ont permis au HCSP de formuler les recommandations suivantes. Elles s'ajoutent aux recommandations structurelles et prospectives formulées en commun avec le HCERES :

Tableau 5. Ensemble des recommandations

|     |   |
|-----|---|
| #1  | Proposer un cap stratégique à 10 ans pour les maladies rares accompagné d'une feuille de route revue tous les 3 à 5 ans.  |
| #2  | Rendre plus lisible le schéma organisationnel (cartographie nationale et locale) et de gouvernance de l'ensemble de la chaîne de prise en charge des maladies rares (acteurs du soins - des filières aux professionnels de ville, plateformes d'expertise, de la recherche, acteurs institutionnels intervenant dans le dépistage et l'accès aux traitements – ANSM, HAS, de l'innovation, ...) |
| #3  | Objectiver l'efficacité de l'organisation actuelle (atteinte des objectifs), identifier les pistes d'optimisation et s'assurer que les liens se font de façon fluide (clarté des « porte d'entrée » sur les territoires, lien équipes soins – recherche, Europe ...)  |
| #4  | Mettre en place une structure de pilotage opérationnel du plan, spécifique et interministérielle et non directement rattachée à une direction d'un ministère  |
| #5  | Proposer un suivi pluriannuel des financements attribués aux actions prioritaires du PNMR4  |
| #6  | Réduire les délais et temps d'attente pour les résultats des plateformes génomiques (en lien avec l'IA) en simplifiant l'ensemble de la chaîne et les circuits de fonctionnement  |
| #7  | Poursuivre la diffusion large d'une information en pérennisant les services actuels (maladies rares infos services, ...) en restant vigilant sur l'articulation avec les sources d'information existantes en santé (santé.fr, ...) et la lisibilité / compréhension de l'action   |
| #8  | Standardiser et organiser les informations concernant les maladies rares à destination du public et des professionnels pour en augmenter la portée et l'efficacité  |
| #9  | Former les médecins généralistes ou les professionnels de premier recours à la connaissance de la structuration des prises en charge des maladies rares connaissance des filières, des centres, ...) en vue de réduire l'errance diagnostique   |
| #10 | Former les professionnels à l'utilisation des outils, des ressources et des sites d'information disponibles   |
| #11 | Renforcer les actions à destination des professionnels de la petite enfance, de l'enfance et l'adolescence, notamment les pédiatres   |
| #12 | Lister les besoins en formation des nouveaux métiers liés aux maladies rares (bio-informaticien, ...), conseillers en génétiques (master en cours de création), médiateurs en santé   |
| #13 | Renforcer la formation autour de l'annonce et de la médiation en santé  |
| #14 | Réviser le périmètre des dépistages en élargissant les critères d'évaluation pour plus de pathologies dépistées   |
| #15 | Réaliser un inventaire des maladies qui à ce jour mériteraient une approche en termes de dépistage, même si elles ne sont pas traitables, du fait que des actions de prévention et d'accompagnement peuvent tout de même être mises en œuvre.   |
| #16 | Identifier les pistes permettant d'accélérer l'accès aux thérapeutiques pour limiter les pertes de chance (exemple : reconnaissance de consensus scientifiques européens pour éviter de refaire des études, modèles de développement des molécules public / privé...) études, ...)  |
| #17 | Interroger l'organisation des soins afin de libérer du temps médical dans un contexte de forte tension sur les ressources humaines et de complexification de certaines tâches (administration de nouveaux médicaments, ...) et de difficultés d'accès aux soins   |

|     |   |
|-----|---|
| #18 | Poursuivre le développement des outils numériques dans une logique systémique de convergence des outils en lien avec le <i>Health Data Hub</i> et MonEspaceSanté  |
| #19 | Poursuivre l'interopérabilité de ces outils avec les dossiers patient informatisés (DPI) des établissements   |
| #20 | Anticiper et objectiver l'impact de l'innovation en général et de l'intelligence artificielle en particulier sur la prise en charge des maladies rares (y.c. sur les évolutions organisationnelles à prévoir : formation, ...) et l'évolution des pratiques et des métiers. |

### III. ANNEXES

---

- Saisine
- Guide d'entretien
- Liste des personnes auditionnées (dont 3 ateliers)
- Composition du groupe de travail
- Lexique
- Sources documentaires

# ANNEXE N° 1 : SAISINE

---



**GOVERNEMENT**

*Liberté  
Égalité  
Fraternité*

**Anne-Sophie LAPOINTE**

Cheffe de projet mission maladies rares  
Direction générale de l'offre de soins  
Ministère de la santé et de la prévention  
Tél. 06 32 38 15 46  
Mél. : [anne-sophie.lapointe@sante.gouv.fr](mailto:anne-sophie.lapointe@sante.gouv.fr)  
D-22-010917

Paris, le 09 octobre 2022

**Anne PAOLETTI**

Directrice scientifique, secteur biologie santé  
Direction générale pour la recherche et l'innovation  
Ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation  
Tél. 01 55 55 90 30  
Mél. : [anne.paoletti@recherche.gouv.fr](mailto:anne.paoletti@recherche.gouv.fr)

Messieurs les Présidents,

Le troisième plan national maladies rares (PNMR3) a été lancé le 4 juillet 2018. Ce plan interministériel est piloté par le ministère de la santé et de la prévention et plus spécifiquement par la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS), en étroite coordination avec la Direction Générale de la Recherche et de l'Innovation (DGR) du ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche. Initialement programmé pour une durée de 5 ans, il a été prolongé d'un an et arrivera à échéance fin 2023. Cette lettre de saisine a pour objet de solliciter le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) et le Haut Conseil de l'Évaluation de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur (HCERES) afin d'évaluer les actions du PNMR3.

Les deux premiers plans nationaux maladies rares ont concentré leurs efforts sur la structuration de l'offre de soins et le soutien aux actions de recherche. Le premier plan (2005-2008) a permis la mise en place d'une architecture organisant la prise en charge des patients par la création et le développement de centres de référence maladies rares (CRMR). Son évaluation a été conduite par le HCSP. Le deuxième plan (2011-2016) a permis la labellisation des filières de santé maladies rares (FSMR) et la création de la Banque Nationale des Données Maladies Rares (BNDMR). Il a été évalué par le HCSP pour les aspects liés à la prise en charge du patient, et par le HCERES pour les aspects liés à la recherche.

Monsieur Didier Lepelletier  
Président  
Haut conseil de la santé publique  
14 avenue Duquesne  
75350 Paris 07 SP

Monsieur Thierry Coulhon  
Président  
Haut Conseil de l'évaluation de la recherche  
et de l'enseignement supérieur  
2 rue Albert Einstein  
75013 Paris

14, avenue Duquesne – 75350 Paris 07 SP – Tél. 01 40 56 60 00

[solidarites-sante.gouv.fr](http://solidarites-sante.gouv.fr)

21 rue Descartes – 75005 Paris – Tél 01 55 55 10 10

[enseignementsup-recherche.gouv.fr](http://enseignementsup-recherche.gouv.fr)

Les rapports remis respectivement en décembre 2015 et mai 2016 par le HCERES et le HCSP ont souligné les progrès apportés par le PNM2. La prise en charge des patients a bénéficié d'améliorations notables. L'errance diagnostique, principal problème identifié lors du premier plan national maladies rares, a diminué : l'effort d'information, le développement du site Orphanet, l'effort de formation des professionnels à la prise en charge des maladies rares ont contribué à cette amélioration. Le bilan en terme de recherche du PNM2 a également présenté de nombreuses avancées, notamment concernant la recherche académique, les essais cliniques et la recherche translationnelle.

Les rapports d'évaluation ont néanmoins pointé certaines insuffisances et inquiétudes. Par conséquent, plusieurs recommandations en vue du PNM3 ont été formulées. Les comités avaient estimé indispensable que la gouvernance du plan soit placée à un haut niveau et qu'elle bénéficie d'un aval et d'un suivi politique actif. D'autres points ont été soulevés, notamment concernant la nécessité de clarifier les missions des Filières de santé maladies rares (FSMR), des centres de référence maladies rares (CRM) et des centres de compétence maladies rares (CCMR) pour gagner en efficacité et consolider l'architecture ainsi créée. Concernant les bases de données, il avait été recommandé de continuer à structurer et à déployer la BNDMR tout en permettant son interopérabilité avec d'autres bases de données. Du point de vue de la recherche, le rapport du HCERES avait souligné l'importance de réaliser des études sur les implications psychologiques, sociologiques et sociétales des maladies rares au bénéfice des patients et de tendre vers une investigation clinique plus performante. Le troisième plan a pris en compte ces diverses recommandations pour construire ses 11 axes.

Nous souhaitons désormais vous confier la tâche d'évaluer les actions du PNM3. Lors de l'évaluation du PNM2, le HCSP a eu déjà l'expérience d'une évaluation conjointe avec l'HCERES en toute indépendance et en respectant les méthodologies propres à chacun. Pour 2023, un comité mixte composé de représentants des deux hauts conseils (présidents, vice-présidents, secrétariat général, autres membres...) sera mis en place pour faire une synthèse commune des deux évaluations distinctes soin et recherche qui ont leur propre méthodologie d'évaluation. Les conclusions de ce comité mixte permettront la rédaction d'un rapport unique de recommandations. Nous vous laissons le soin de constituer ce comité mixte soin et recherche composé d'experts indépendants incluant des membres internationaux. Il devrait être constitué majoritairement de cliniciens, de chercheurs spécialistes des maladies rares, de médecins de santé publique et de représentants d'associations de patients dans le champ des maladies rares.

Dans le domaine des maladies rares, l'offre de soins et la recherche sont étroitement liées avec des objectifs partagés, la qualité de la recherche ayant un retentissement direct sur la qualité des soins. Cette évaluation conjointe du PNM3 par le HCSP et le HCERES permettrait d'avoir une vision croisée sur l'apport de cette complémentarité soins/recherche.

Cette évaluation aura pour objectif d'évaluer les aspects liés à la prise en charge diagnostique des patients et thérapeutique, à la collecte des données de santé, à la formation et l'information mais également à l'accompagnement à l'autonomie.

Pour la recherche, il conviendrait d'analyser l'impact des différentes actions réalisées notamment la mise en œuvre au sein du programme prioritaire de recherche (PPR) maladies rares du PIA3 et le renforcement de la recherche translationnelle dans l'appel à projet générique de l'Agence nationale de la recherche (ANR).

Il conviendrait également de mesurer l'impact des réalisations françaises au niveau européen, la France étant considérée comme moteur dans la politique européenne des maladies rares. Par ailleurs, certaines actions menées au plan européen, peuvent avoir des conséquences directes sur la prise en charge des patients et la recherche nationale (réseaux européens de référence, ORPHANET, European Joint Program, actions conjointes...).

Une attention particulière pourrait être aussi portée sur les efforts demandés en matière de gouvernance du plan et de pilotage des actions, de coordination entre les secteurs sanitaire et médico-social, de structuration des FSMR et de déploiement de la BNDMR.

L'objectif de cette évaluation est également de dégager les grands axes de la politique devant être poursuivie pour les années à venir dans ce domaine très sensible et complexe des maladies rares et qui mobilise de nombreuses associations de patients et de familles.

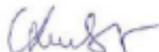
Anne-Sophie Lapointe, cheffe de projet de la Mission Maladies Rares à la DGOS (Ministère de la santé et de la prévention), et Anne Paoletti à la DGRI (Ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation) se tiennent à votre disposition pour vous apporter toute information utile sur ce dossier.

Nous souhaiterions une remise du rapport conjoint pour le deuxième semestre 2023.

Dans l'attente de votre réponse, nous vous prions d'agréer, Messieurs les Présidents, l'expression de notre sincère considération.

La Directrice Générale de l'Offre de Soins

par intérim



Cécile LAMBERT

Direction Générale de la Recherche et de l'Innovation  
La Directrice Générale



Claire GIRY

## ANNEXE N° 2 : GUIDE D'ENTRETIEN

---

### Trame pour l'audition - Saisine relative à l'évaluation du troisième plan national maladies rares (PNMR3)

*La personne auditionnée comme toute personne apportant son concours au Haut Conseil de la santé publique (HCSP) susceptible d'avoir un lien d'intérêts privé ou public constitutif d'un conflit d'intérêts avec l'objet de la saisine en informe le président de séance.*

*La personne auditionnée est également **soumise à une obligation de confidentialité**, qui couvre non seulement ce qui lui a été confié au cours de l'audition, mais aussi ce qu'elle a vu, entendu ou compris.*

*Le HCSP s'engage à préserver le caractère confidentiel des informations données et propos tenus par l'intéressé dans le cadre de la présente audition.*

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) et le Haut Conseil de l'Évaluation de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur (HCERES) ont été saisis par la Direction générale de l'Offre de Soins (DGOS) et par la Direction générale de la Recherche et de l'Innovation (DGRI) du ministère de l'Enseignement supérieur, et de la Recherche et de l'innovation (MESRI), le 9 octobre 2022 afin d'évaluer les actions du troisième plan national maladies rares (PNMR3).

Cette évaluation a pour objectif d'évaluer les aspects liés à la prise en charge diagnostique des patients et thérapeutique, à la collecte des données de santé, à la formation et l'information mais également à l'accompagnement à l'autonomie. Elle devra également mesurer l'impact des réalisations françaises au niveau européen, la France étant considérée comme moteur dans la politique européenne des maladies rares. Une attention particulière devra aussi porter sur les efforts demandés en matière de gouvernance du plan et de pilotage des actions, de coordination entre les secteurs sanitaire et médico-social, de structuration des FSMR et de déploiement de la BNDMR.

L'objectif de cette évaluation est également de dégager les grands axes de la politique devant être poursuivie pour les années à venir dans ce domaine très sensible et complexe des maladies rares et qui mobilise de nombreuses associations de patients et de familles.

Afin de répondre à cette saisine, un groupe de travail (GT) *ad hoc* a été constitué, composé d'experts membres ou non du HCSP, sous le pilotage de Franck Chauvin, ancien président du HCSP et PU-PH de santé publique, et de Stéphanie Gentile, membre de la Commission spécialisée « Système de santé et sécurité des patients » du HCSP (<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/personne?clef=1497>). Il est demandé au HCSP de produire un rapport conjoint avec le HCERES pour le deuxième semestre 2023.

**Date de l'audition :**

**Nom(s) et qualité de la ou des personne(s) auditionnées :**

Présentation de la personne auditionnée, de ses fonctions et missions, et de ses éventuels liens d'intérêts en rapport avec la saisine.

.....

**1. En quoi avez-vous/votre institution contribué à la réalisation des cinq objectifs stratégiques du PNMR3 ?**

- Permettre un diagnostic rapide pour chacun, afin de réduire l'errance et l'impasse diagnostiques ;
- Innover pour traiter, pour que la recherche permette l'accroissement des moyens thérapeutiques ;
- Améliorer la qualité de vie et l'autonomie des personnes malades ;
- Communiquer et former, en favorisant le partage de la connaissance et des savoir-faire sur les maladies rares ;
- Moderniser les organisations et optimiser les financements nationaux.

**2. En quoi le PNMR3 vous/votre institution a aidé à contribuer aux cinq objectifs stratégiques mentionnés ci-dessus ?**

3. De votre point de vue, ou de celui de votre institution, comment appréciez-vous l'impact de la politique de la France au niveau européen ?

De votre point de vue, ou de celui de votre institution, comment appréciez-vous l'impact de la politique européenne sur la prise en charge des patients porteurs de maladies rares en France ?

4. De votre point de vue, ou de celui de votre institution, comment appréciez-vous la gouvernance du plan et le pilotage des actions qui ont été mis en place dans ce plan ?

De votre point de vue, ou de celui de votre institution, la gouvernance du plan et le pilotage des actions qui ont été mis en place dans ce plan ont-ils apporté une amélioration et vous ont-ils été utile.

5. De votre point de vue, ou de celui de votre institution, comment appréciez-vous la coordination entre les secteurs sanitaires et médico-social ?

De votre point de vue, ou de celui de votre institution, en quoi le plan a-t-il amélioré la coordination entre les secteurs sanitaires et médico-social ?

## ANNEXE N° 3 : PERSONNALITES AUDITIONNEES

---

**Rebecca AMMAR**, Responsable Santé publique du LEEM.

**Shahram ATTARIAN**, neurologue, coordinateur des Centres de Référence des Maladies Neuromusculaires PACA-Réunion-Rhône-Alpes et Centre de Référence SLA « *European Reference Network for Rare Neuromuscular diseases* », coordinateur de la filière Filnemus.

**Hélène BERRUE-GAILLARD**, Présidente de l'Alliance maladies rares, présidente de Maladies Rares Info Services.

**Clémentine BODY**, Directrice Projets transverses et International à l'Agence de l'innovation en santé (AIS).

**Thomas BOREL**, Directeur Recherche, Innovation, Santé Publique & Engagement sociétal du LEEM.

**Gilles BRABANT**, membre du conseil national de l'Alliance maladies rares.

**Patrick CAYER-BARRIOZ**, chargé de mission au bureau du médicament de la Direction générale de la Santé (DGS).

**Brigitte CHABROL**, pédiatre, coordinatrice du centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, membre du comité du PNMR 3.

**Christian COTTET**, Directeur général de l'AFM-Téléthon.

**Pascal CLISSON**, bénévole de la délégation régionale Grand Est de l'Alliance Maladies Rares.

**Valérie DENUX**, Directrice Europe et innovation de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

**Christophe DUGUET**, Directeur des Affaires publiques de l'AFM-Téléthon.

**Chantal ERAULT**, conseillère auprès de la Direction générale de la cohésion sociale (DGCS).

**Pierre GABACH**, adjoint à la Direction de l'Amélioration de la Qualité et de la Sécurité des Soins, chef du service des bonnes pratiques professionnelles à la Haut Autorité de Santé (HAS).

**Paul GIMENES**, Directeur de l'Alliance maladies rares.

**Marc HANAUER**, Directeur adjoint et directeur technique d'Orphanet.

**Isabelle HUET-SALVETAT**, Responsable médicaments à l'Alliance maladies rares.

**Marc HUMBERT**, coordonnateur du Centre de Référence Pulmotension et de la filière RespiFIL

**Anne-Sophie JANNOT**, Directrice médicale de la Banque nationale de données maladies rares (BNDMR)

**Marie-Christine JAULENT**, Directrice de Recherche INSERM.

**Marine JEANTET**, Directrice générale de l'Agence de la biomédecine (ABM).

**Roman KHONSARI**, Directeur médical du Health Data Hub.

**Hélène LE BORGNE**, chargée de mission pour la Direction générale de la Recherche à la Commission européenne.

**Yann LE CAM**, Directeur général d'Eurordis.

**Céline LUSTREMAN**T, cheffe de projet de la filière RespiFIL.

**Dominique MARTIN**, Médecin-conseil national de la Caisse nationale de l'Assurance Maladie (CNAM).

**Patricia MINAYA-FLORES**, cheffe du service évaluation en santé publique, évaluation des vaccins au sein de la Direction évaluation et accès à l'innovation de la Haut Autorité de Santé (HAS).

**Hervé NABARETTE**, Directeur adjoint affaires publiques à l'AFM-Téléthon.

**Frédérique NOWAK**, Coordinatrice opérationnelle du Plan France Médecine Génomique 2025.

**Sylvie ODE**NT, professeure de génétique médicale au CHU de Rennes, coordinatrice du centre de référence CLAD-Ouest, co-pilote du PNMR 3.

**Jean-Philippe PLANÇON**, Vice-président de l'Alliance Maladies Rares.

**Jean-Yves POUGET**, ancien membre de comité consultatif de labellisation des PNMR 1 et PNMR 2, responsable du volet « prise en charge » du PNMR 3, ancien président du comité de suivi de labellisation des centres.

**Ana RATH**, Directrice d'Orphanet.

**Catherine RAYNAUD**, Présidente du Comité Maladies Rares du LEEM.

**Arnaud SANDRIN**, Directeur opérationnel de la Banque nationale de données maladies rares (BNDMR).

**Camille SCHURTZ**, responsable accélération des process réglementaires et de l'accès aux marchés de l'Agence de l'innovation en santé (AIS).

**Gwenaëlle SEBILO**, Secrétaire générale du Groupement National de Coopération Handicaps Rares (GNCHR).

**Céline SIMONIN**, coordinatrice de Maladies Rares Info Services.

**Caroline STALENS**, responsable du Département santé publique et recherche médicale à l'AFM-Téléthon.

**Philippe TANGRE**, médecin-conseil au département des maladies chroniques.

**Christel THAUVIN**, responsable adjointe de la Direction opérationnelle du Plan France Médecine Génomique 2025.

**Elisabeth TOURNIER-LASSERVE**, neurologue, responsable de l'unité mixte de recherche INSERM dédiée aux maladies cérébro-vasculaires, Vice-présidente du volet « recherche » du PNMR 3.

**Michel TSIMARATOS**, Directeur général adjoint chargé de la politique médicale et scientifique de l'Agence de la Biomédecine (ABM).

**Véronique WASBAUER**, conseillère principale chargé des maladies non transmissibles à la Direction générale de la santé et de la sécurité alimentaire de la Commission européenne.

## ANNEXE N° 4 : COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

---

### Personnalités qualifiées :

Franck CHAUVIN, co-pilote.

Stéphanie GENTILE, co-pilote, Commission spécialisée Système de santé et sécurité des patients (Cs-3SP).

Pascal BARAT, Commission spécialisée santé des enfants et des jeunes – approche populationnelle (Cs-SEJAP).

Pascal CATHEBRAS, Commission spécialisée Déterminants de santé et Maladies non-transmissibles (Cs-DSMNT).

Philippe FRAISSE, Commission spécialisée Système de santé et sécurité des patients (Cs-3SP).

Véronique GILLERON, Présidente de la Commission spécialisée Système de santé et sécurité des patients (Cs-3SP).

Frédéric MAUNY, Commission spécialisée Risques liés à l'environnement (Cs-RE).

Assistance à maîtrise d'ouvrage : Cabinet CMI Stratégies.

### Secrétariat général du HCSP :

Catherine BILGER, adjointe à la Secrétaire générale, coordinatrice de la Commission spécialisée Système de santé et sécurité des patients (Cs-3SP).

Natapy ATTOUMANI, stagiaire.

Daphné DESMORIAUX, stagiaire.

## ANNEXE N° 5 : LEXIQUE

---

AAP : Appel à projet

ABM : Agence de la biomédecine

AFM : Association française contre les myopathies

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AMR : Alliance maladies rares

ANR : Agence nationale pour la recherche A

ANSM : Agence national de sureté et de sécurité du médicament

APHM : Assistance publique hôpitaux de Marseille

APHP : Assistance publique hôpitaux de Paris

ARS : Agence régionale de santé

BNDMR : Banque nationale des données maladies rares

CCMR : Centre de compétence maladie rare

CNAM : Caisse nationale d'assurance maladie

CNEDIMTS : Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé

CNSA : Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie

CPTS : Communautés professionnels territoires de santé

CPDPN : Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal

CRC : Centre de ressources et de compétences

CRMR : Centre de référence maladie rare

CSIS : Conseil stratégique des industries de santé

DGOS : Direction générale de l'offre de soins

DPI : Dossier patient informatisé

DNN : Dépistage néonatal

DPC : Développement professionnel continu

DU : Diplôme universitaire

ETP : Education thérapeutique du patient

ERN : European reference network

ESMS : Etablissements et services médico-sociaux

HAS : Haute autorité de santé

HCERES : Haut Conseil de l'Evaluation et de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur  
HCSP : Haut conseil de la santé publique  
IA : Intelligence artificielle  
IDE : Infirmière diplômée d'état  
FSMR : Filière santé maladie rare  
FNASS : Fonds national d'action sanitaire et sociale  
GT : Groupe de travail  
HCP : Healthcare providers  
HDH : Health data hub  
LEEM : Les entreprises du médicament  
MIG : Missions d'intérêt général  
MDPH : Maison départementale des personnes handicapées  
OMEDIT : Observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique  
PEMR : Plateforme d'expertise maladies rares  
PFMG : Plan France Médecine Génomique  
PIA : Plan investissement d'avenir  
PNDS : Protocole national de diagnostic et de soin  
PNMR : Plan national maladie rare  
PPR : Programme prioritaire de recherche  
PRS : Plan régional de santé  
RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire  
RGPD : Règlement général sur la protection des données  
RIHN : Référentiel des actes innovants hors nomenclature  
SDM : Set de données minimum  
SMA : Amyotrophie spinale infantile  
SNDS : Système national des données de santé  
SRS : Schéma régional de santé

## ANNEXE N° 6 : SOURCES DOCUMENTAIRES

---

La présente évaluation s'est majoritairement appuyée sur :

- Les auditions d'experts ou d'acteurs parties prenantes du système des maladies rares menées par le groupe de travail ;
- Les ateliers de travail thématiques organisés, ayant permis de mettre en perspective les constats de l'évaluation et de se projeter sur des recommandations stratégiques ayant trait à la prospective ;
- Les documents fournis par la mission « Maladies rares » au sein de la DGOS, et notamment :
  - Les différents rapports et bilans d'activités annuels portant sur la mise en œuvre du PNMR3 ;
  - Les données financières de suivi de cette mise en œuvre ;
  - Les documents de présentation utilisés lors des journées et COFIL des filières de santé maladies rares.
- L'analyse de données budgétaires fournies par la CNAM (rapports charges et produits, ...) ;
- L'analyse des documents de programmation des politiques régionales de santé (échantillon de projets régionaux de santé) ;
- Des documents fournis par des acteurs institutionnels intervenant dans la prise en charge des maladies rares (HAS, ANSM, ...) sur des thèmes clefs de l'évaluation (DNN, ...) ;
  - DREES, *Les étudiantes en formation d'infirmière sont trois fois plus nombreuses à abandonner en première année en 2021 qu'en 2011*, mai 2023 [https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2023-05/ER1266\\_MAJ.pdf](https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2023-05/ER1266_MAJ.pdf)
  - <sup>1</sup> IGAS, *Evolution de la profession et de la formation infirmières, 2022 (estimation à partir de l'étude « Carrière des aides-soignants et des infirmiers : durée d'exercice en Ile de France », Défi métiers, CARIF OREF francilien, décembre 2020)* [https://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2022-030r\\_-\\_rapport\\_infirmiere.pdf](https://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2022-030r_-_rapport_infirmiere.pdf)
- Les documents fournis par les acteurs auditionnés (livres blancs, ...) ;
- Des publications scientifiques, notamment autour du DNN :
  - Audrain M, Thomas C, Durand-Zaleski I. Protocole DEPISTREC : « Evaluation de l'utilité clinique et médico-économique du dépistage néonatal généralisé des Déficits Immunitaires Combinés Sévères (DICS) par quantification des TRECs sur cartes de Guthrie ». Résultats à 18 mois de suivi. Nantes: Centre hospitalier universitaire; 2018
  - Thomas C, Durand-Zaleski I, Frenkiel J, Mirallié S, Léger A, Cheillan D, et al. Clinical and economic aspects of newborn screening for severe combined immunodeficiency: HAS
    - Évaluation a priori de l'extension du dépistage néonatal au déficit immunitaire combiné sévère par la technique de quantification des TRECs en population générale en France • janvier 2022 117 DEPISTREC study results. Clin Immunol 2019;202:33-9.

**Rapport rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du Haut Conseil de la santé publique ; aucun conflit d'intérêt identifié.**

Validé le 13 novembre 2023 par la Commission spécialisée « Système de santé et sécurité des patients » (Cs-3SP) du HCSP ; 14 participants sur 22 membres ; vote : pour : 14, abstention : 0, contre : 0

**Haut Conseil de la santé publique**

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

[www.hcsp.fr](http://www.hcsp.fr)

# RAPPORT D'ÉVALUATION DU PLAN NATIONAL MALADIES RARES 3

## VOLET RECHERCHE

**Octobre 2023**

# TABLE DES MATIÈRES

---

|   |           |
|---|-----------|
| <b>INTRODUCTION .....</b>   | <b>62</b> |
| <b>GÉNÉRALITÉS ET MÉTHODE.....</b>  | <b>63</b> |
| <b>AXE 1 : RÉDUIRE L'ERRANCE ET L'IMPASSE DIAGNOSTIQUE .....</b>  | <b>64</b> |
| <i>Action 1.3.....</i>  | <i>64</i> |
| <i>Action 1.7 : Constitution d'un registre national dynamique de personnes en impasse diagnostique confié aux CRMR avec appui des FSMR à partir de la BNDMR.....</i>  | <i>68</i> |
| <b>AXE 3 : PARTAGER LES DONNEES POUR FAVORISER LE DIAGNOSTIC ET LE DÉVELOPPEMENT DE NOUVEAUX TRAITEMENTS.....</b>   | <b>69</b> |
| <i>Action 3.1 : déploiement de la BNDMR dans les CRMR en lien avec les SI hospitaliers</i>  | <i>69</i> |
| <i>Action 3.2 : Accompagner la collection des données clinico-biologiques, de cohortes et de registres pour leur constitution, leur utilisation et leur valorisation.....</i>   | <i>72</i> |
| <i>Action 3.3 : Mise en place des conditions de la réutilisation des données recueillies au travers des outils d'e-santé pour la recherche sur les MR.....</i>  | <i>74</i> |
| <i>Action 11.4 : Renforcer le rôle de RaDiCo dans l'intégration des données de recherche pour les maladies rares .....</i>  | <i>75</i> |
| <b>AXE 4 : PROMOUVOIR L'ACCÈS AUX TRAITEMENTS DANS LES MR .....</b>   | <b>77</b> |
| <i>Action 4.2 : Créer un observatoire des traitements placé au sein des comités consultatifs multidisciplinaires d'évaluation dans chaque filière de santé maladies rares.....</i>  | <i>77</i> |
| <i>Action 4.3 : Générer des connaissances en vie réelle pour renforcer la connaissance des médicaments bénéficiant d'une AMM pour une ou plusieurs indications dans le traitement de maladies rares et mettre en place une organisation nationale du suivi en vie réelle des médicaments.....</i> | <i>80</i> |
| <b>AXE 5 : IMPULSER UN NOUVEL ELAN A LA RECHERCHE.....</b>  | <b>82</b> |
| <i>Action 5.1 : Créer un groupe de coordination de la recherche.....</i>  | <i>82</i> |
| <i>Action 5.2 : Piloter la construction de l'EJP et coordonner la participation des équipes françaises.....</i>   | <i>84</i> |
| <i>Action 5.3 : Développer la recherche en sciences humaines et sociales .....</i>  | <i>86</i> |
| <i>Action 5.4 : Lancement d'un programme français de recherche sur les impasses diagnostiques en lien avec les initiatives européennes UDNI et Solve-RD .....</i>   | <i>88</i> |

|  |            |
|--|------------|
| Action 5.5 : Développer les dispositifs de soutien à la recherche clinique existants.....  | 88         |
| Action 5.6 : Prioriser la recherche translationnelle sur les maladies rares .....  | 90         |
| <b>AXE 6 : FAVORISER L'EMERGENCE ET L'ACCES A L'INNOVATION .....</b>   | <b>91</b>  |
| Action 6.1 : Création d'un groupe de coordination de l'innovation sur les maladies rares.....  | 91         |
| Action 6.2 : accompagner l'accès au marché de l'innovation pour les MR .....   | 93         |
| Action 6.3 : mettre en place des dispositifs spécifiques pour les MR s'agissant de la recherche et du développement .....  | 94         |
| <b>AXE 10 : RENFORCER LE ROLE DES FILIERES DE SANTE MALADIES RARES.....</b>  | <b>96</b>  |
| Action 10.1 : Attribuer des missions complémentaires aux FSMR par rapport à leurs missions actuelles.....  | 96         |
| Action 10.2 : Structurer le COPIL des FSMR.....  | 96         |
| Action 10.4 : Renouvellement des FSMR .....  | 98         |
| Action 10.5 : Consolider les moyens de fonctionnement des FSMR .....   | 98         |
| Action 10.6 : Encourager les établissements de santé à mettre en place des plateformes d'expertise maladies rares pour renforcer l'articulation inter-filières au sein des établissements siège de plusieurs centres labellisés..... | 99         |
| <b>AXE 11 : PRECISER LE POSITIONNEMENT ET LES MISSIONS D'AUTRES ACTEURS NATIONAUX MALADIES RARES .....</b>   | <b>101</b> |
| Action 11-1 : Poursuivre et amplifier la contribution des associations de malades et leurs proches à la définition et à la mise en œuvre de la politique en faveur des maladies rares. ....  | 101        |
| Action 11.2. Conforter ORPHANET dans son rôle et pérenniser son financement. ....  | 102        |
| Action 11.3. Rapprocher la Fondation Maladies Rares des alliances de Recherche .   | 104        |
| <b>ANNEXES .....</b>   | <b>105</b> |
| I. .... Lettre de saisine adressée au président du HCSP et au président du Hcéres par la DGOS et la DGRI.....  | 105        |
| II.Lettre de mission adressée au président du comité d'experts par le président du Hcéres.....   | 108        |
| III.Composition du comité d'experts.....   | 109        |
| IV.Liste des principaux documents étudiés par le comité d'experts .....  | 110        |
| V.Liste des personnalités auditionnées par le comité d'experts : .....   | 111        |

|  |            |
|--|------------|
| VI.Note rédigée par l'équipe de pilotage du PFMG d'Aviesan à la demande et à l'attention des membres du comité d'experts Hcéres d'évaluation du PNMR3 – Juillet 2023 ..... | 112        |
| VII.Rapport de l'OST .....   | 115        |
| <b>1. Constitution du corpus Maladies rares.....</b>   | <b>118</b> |
| <b>2. Publications scientifiques dans le domaine des maladies rares .....</b>  | <b>118</b> |
| <b>3. Spécialisation des pays dans la recherche sur les maladies rares.....</b>  | <b>121</b> |
| <b>4. Mesures de l'impact scientifique des publications sur les maladies rares .....</b>   | <b>123</b> |
| <i>Annexe. Données et méthodologie .....</i>   | <i>126</i> |
| <b>GLOSSAIRE .....</b>   | <b>132</b> |

# INTRODUCTION

Après deux plans nationaux, qui ont permis des avancées majeures dans le domaine des maladies rares, un troisième plan a été lancé en 2018 pour conforter ces avancées et le rôle de la France en tant que leader européen dans ce domaine.

Les maladies rares posent des défis spécifiques en termes de recherche.

Le présent rapport s'est attaché tout particulièrement, conformément à la demande des deux ministères concernés, à évaluer : le renforcement des bases de données pour accroître le potentiel de recherche ; la possibilité pour chaque patient d'accéder à un diagnostic plus rapide ; les dispositifs mis en place pour encourager l'innovation et la rendre accessible, et le rôle de la France dans la dynamique européenne.

Il est nécessaire de rappeler, concernant cette évaluation, que la période sous revue (2018-2022) a été dominée, à partir de février 2020, par la survenue de la pandémie de Covid-19, dont les conséquences négatives sur la mise en œuvre des politiques de santé publique, de soins et de recherche ont été bien documentées.

## GÉNÉRALITÉS ET MÉTHODE

Ce rapport a vocation à présenter le résultat de l'évaluation effectuée par le comité d'experts mis en place par le Hcéres sur le volet recherche du troisième Plan National Maladies Rares (PNMR 3) (voir ANNEXES 1, 2 et 3), afin de guider les actions du quatrième Plan National Maladies Rares (PNMR 4) dont le lancement est prévu le 29 février 2024 (Journée internationale des maladies rares). Parallèlement, le volet sanitaire est évalué par un comité d'experts mis en place par le HCSP.

L'évaluation du volet recherche s'est appuyée sur l'examen de plusieurs documents (ANNEXE 4) et sur l'audition de nombreuses personnalités par les membres du comité (ANNEXE 5), soit en présentiel, soit en distanciel, lors de 9 séances d'audition effectuées durant l'été 2023.

Le PNMR 3 est organisé selon 11 axes comportant une cinquantaine d'actions, **dont une trentaine relèvent au moins en partie du volet recherche**. Afin de répartir le travail au sein du comité en fonction des compétences de ses membres, chaque membre a été invité à se pencher plus particulièrement sur un groupe de 4 à 8 actions réunies thématiquement. Les résultats de l'évaluation sont présentés par axe. Pour des raisons de cohérence thématique, les résultats de l'évaluation de l'action 11.4 sont présentés au sein de l'axe 3.

Parallèlement, l'OST a accepté de se livrer à une étude bibliométrique visant à évaluer la production scientifique, mais aussi les éléments de valorisation de la recherche imputables au PNMR 3.

Afin de répondre à la demande ministérielle d'aboutir, autant que possible, à des recommandations conjointes soins-recherche susceptibles d'être traduites en actions cohérentes dans le cadre du PNMR 4, les deux processus d'évaluation distincte du volet soins et du volet recherche ont inclus un regard croisé sur les premières versions du rapport produit par chacun des deux comités et deux réunions de travail communes au comité du Hcéres et au comité du HCSP se sont tenues le 30 août 2023 et le 27 septembre 2023. Elle a permis d'établir le sommaire du rapport conjoint et une introduction commune, de conduire à un même repère visuel concernant l'évaluation (**vert, lorsque l'action a été réalisée de façon satisfaisante sur la durée du plan ; orange, lorsque l'action a été conduite de façon partielle sur la durée du plan ; rouge, lorsque l'action n'a pas pu être engagée ou l'a été de façon très limitée**), et d'aboutir à l'identification conjointe de perspectives nouvelles.

# AXE 1 : RÉDUIRE L'ERRANCE ET L'IMPASSE DIAGNOSTIQUE

## Action 1.3

- Définir et organiser l'accès aux plateformes de séquençage à très haut débit du Plan France Médecine Génomique (PFMG 2025) ;
- Définir et mettre en place un dispositif d'accès encadré aux plateformes nationales du PFMG 2025 pour le diagnostic des maladies rares en s'appuyant sur la mesure 6 de ce plan et sur la mise en place de réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) d'amont et d'aval du séquençage à très haut débit, en impliquant directement les CRMR et les laboratoires de génétique moléculaire.

### Remarques préliminaires

Ce paragraphe est à mettre en relation avec le rapport du HCSP qui analyse ce point de façon détaillée dans son premier chapitre « Gouvernance et organisation des prises en charge relatives aux maladies rares » au paragraphe « Concernant l'articulation avec le PFMG ».

La note concernant l'action 1.3 rédigée par l'équipe de pilotage du PFMG d'AVIESAN, figure in extenso en ANNEXE 6. Le présent rapport n'en souligne que les points clés sous l'angle de l'évaluation du volet recherche du PNMR3.

### Constat relatif à l'action 1.3

#### Une démarche bien engagée pour permettre l'accès aux plateformes de séquençage à très haut débit du PFMG, qui demande à être finalisée

Le Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG) initié en 2016, qui vise à la mise en œuvre d'un parcours de soin structuré autour de la médecine génomique, s'inscrit dans un **continuum soin-recherche**. Dans le domaine des maladies rares, **les actions du PNMR3 se déploient en lien étroit avec celles du PFMG**, à la fois en termes de gouvernance, de pilotage et de pratique sur le terrain. Concernant les questions d'organisation, des échanges réguliers ont permis aux différents comités de pilotage d'AVIESAN, du PFMG et des filières, ainsi qu'à la DGOS, de se coordonner de manière dynamique.

Une réunion de copilotage a eu lieu tous les 15 jours entre l'équipe de pilotage d'AVIESAN et la DGOS, en présence de la cheffe de projet de la mission maladies rares, de l'adjointe au chef du bureau Recherche clinique et Innovation et du Conseiller médical auprès de la Directrice générale de la DGOS. Ces derniers participent au Comité de Pilotage (COMOP) mensuel du PFMG, de même que des représentants de la DGRI. La représentante d'AVIESAN participe au comité de pilotage trimestriel des filières de santé maladies rares (FSMR) et aux journées scientifiques des FSMR et de sociétés savantes pour présenter les actions du PFMG, notamment les modalités d'accès aux données (CAD) dans le cadre de la recherche.

Il faut noter toutefois que le démarrage du CAD a été très lent : si la décision sur son modèle d'organisation a été prise en janvier 2020, la création du GIP-CAD a été publiée le 30 novembre 2022, et la première assemblée générale a eu lieu le 27 mars 2023. Les premiers recrutements, dont celui du directeur général, ont été lancés en mai 2023 et, en octobre 2023, la nomination du directeur général n'a pas encore été annoncée. Bien que le conseil scientifique, chargé d'évaluer les demandes d'accès aux données de séquences pour projets de recherche, ait commencé à se réunir, il semble qu'aucun accès n'ait encore été effectif.

Après l'annonce, en juillet 2017, de la création de deux plateformes ex-nihilo, le démarrage des activités de séquençage a été lent, en raison des complexités de la mise en place de ces plateformes, des lourdeurs initiales des modalités de prescription puis de la pandémie. Toutefois, plus de 4000 comptes-rendus diagnostiques maladies rares ont été rendus en 2022 et l'augmentation prévue en 2023 est de 50 %. Cette activité devrait bénéficier, en 2024, de l'achat de séquenceurs plus puissants et rapides pour des coûts unitaires par séquence génomique moindres. A ce jour, **le séquençage de génome a été prescrit chez environ 17.500 patients** atteints de maladies rares auprès des LBM-FMG, qui ont déjà rendu **9.000 comptes-rendus** aux prescripteurs.

Il faut ajouter à cela : le projet pilote Defidiag, qui assure le séquençage de 1275 trios parents-enfants pour une indication de déficience intellectuelle chez l'enfant ; le projet pilote Popgen de séquençage de 10 250 individus de la cohorte Constances (en population générale), qui est en cours de réalisation et devrait apporter des données de base des variations génétiques dans la population française, utiles pour le diagnostic des maladies rares.

Le PFMG et le CAD ont, par ailleurs, été sollicités ces derniers mois pour être partenaires de deux projets européens en cours de construction :

- le Partenariat Maladies Rares (*Rare Disease Partnership*) qui vise, entre autres, à la ré-analyse des données pour les patients avec un résultat négatif dans le cadre de la recherche, dans le prolongement et le déploiement de l'initiative Solve-RD ;
- le projet *Genome of Europe*, dans le cadre de l'initiative 1+MG, dont l'objectif est de construire un réseau européen de cohortes nationales de référence génomique d'au moins 500 000 citoyens.

L'accès aux plateformes de séquençage a très largement bénéficié de **la mise en place de RCP en amont et en aval du séquençage à haut débit**. Un circuit d'adressage des échantillons vers les deux plateformes (SeqOIA et AURAGEN), selon un découpage Nord-Sud du territoire national, a été créé. Deux campagnes de pré-indications auprès des centres ont été menées dans le cadre du PFMG. Toutes les FSMR ont répondu à l'appel à candidature de la HAS. Chaque pré-indication validée fait l'objet d'une RCP. L'ensemble des FSMR a adopté ce mode de communication et de travail, de manière hebdomadaire, mensuelle ou annuelle, à un niveau régional ou national.

Sur les neuf premiers mois de l'année 2021, le nombre de prescriptions validées en RCP de génomique avait augmenté de plus de 100 % par rapport à l'année 2020. L'accent a été mis sur le nombre de comptes rendus de prescription remis au médecin après séquençage de l'échantillon et validation en RCP de génomique d'aval.

Le déploiement de 24 RCP-FMG-MR génomiques en février 2022 a permis de valider plus de 25 % des prescriptions de pré-indications sans RCP-FMG locales.

Par ailleurs, la DGOS a financé 51 postes de chargés de parcours génomique, répartis sur 36 établissements de santé, les crédits étant versés via une convention avec SeqOIA ou AURAGEN. Fin 2022, 31 chargés de parcours génomique étaient en poste, 13 conventions étaient signées, 6 en cours de signature et 16 en cours de rédaction.

La systématisation des RCP de génomique a permis de constater l'impossibilité d'échanger des données entre les outils mis à disposition (BaMaRa, outil d'e-prescription et outil de RCP), conduisant à des multi-saisies et des multi-authentifications, lourdes pour les médecins. Afin de rendre interopérables les outils utilisés par le prescripteur, des échanges entre la BNDMR, SeqOIA et AURAGEN ont abouti à la réalisation d'un Set de Données Minimales Génomiques (SDM G) soumis pour validation aux FSMR, qui permet de structurer les items principaux du compte-rendu de biologie moléculaire. Le schéma d'architecture technique pour l'interopérabilité entre le SDM de BaMaRa et la e-prescription PFMG (Spice et Hygen) est en cours. Fin 2022,

ce sont 1202 prescriptions PFMG à partir de BaMaRa qui ont été réalisées, dont 180 ont permis l'obtention d'un diagnostic confirmé<sup>19</sup>.

### **Pendant, le SMD-G demande à être finalisé.**

Actuellement, une double saisie est opérée entre les items requis pour la prescription d'analyses moléculaires et le SDM. Les enjeux de demain reposent sur l'analyse fonctionnelle des résultats des tests de biologie moléculaire et surtout sur l'analyse fonctionnelle des variants. Un renforcement net de ce secteur est demandé par les biologistes. Pour le moment, la priorité consiste à collecter le SDM- G auprès de tous les laboratoires de biologie moléculaire (ce jeu de données est décrit ici : (<https://www.BNDMR.fr/le-projet/le-sdm-g-genomique/>)).

### **Des freins importants au développement du parcours de soin structuré autour de la médecine génomique**

On assiste depuis 2018 à une très forte augmentation de la demande de diagnostic moléculaire sans que des moyens supplémentaires aient été apportés aux laboratoires pour leur fonctionnement. Si une cause génétique est suspectée chez des patients en impasse diagnostique, le lien avec le PFMG 2025 souffre d'une insuffisance des capacités d'interprétation des données recueillies à l'issue du séquençage, par manque de moyens humains, aboutissant à un goulot d'étranglement. Le PFMG nécessite en effet le recrutement de biologistes formés au diagnostic moléculaire, crucial pour mener des actions de recherche sur les maladies rares.

Il faut noter que, dans d'autres pays (dont les USA et la Grande-Bretagne, leaders dans le séquençage en diagnostic pour les maladies rares), ce sont des scientifiques (PhD) formés qui sont le plus souvent chargés des interprétations, ce qui est actuellement quasiment impossible en France en raison de la Loi relative à la biologie médicale de 2016. Même si des généticiens cliniciens se forment à ces interprétations, l'augmentation des diagnostics effectués va générer aussi une demande accrue pour des cliniciens prenant en charge les soins et les traitements (et notamment les nouveaux traitements issus de la recherche) des patients concernés alors que, dans plusieurs services de génétique, la pénurie de généticiens cliniciens entraîne des temps d'attente pour les consultations de plusieurs mois.

En outre, le nombre de plateformes de séquençage à haut débit (AURAGEN et SeqOIA), paraît insuffisant.

Dans le cadre d'appels à projets pour résoudre les impasses diagnostiques, certains responsables de projets sélectionnés ont demandé l'accès aux données du PFMG (CAD : données génétiques). Cette demande est en cours d'étude au Ministère<sup>20</sup>. Il faut rappeler que l'accès aux données est essentiel pour la recherche, mais aussi pour résoudre les problèmes d'impasse diagnostique de nombreux patients, pour lesquels il faut pouvoir réanalyser les variants de signification incertaine (VSI).

### **Un positionnement européen et international de la France, qui apparaît plutôt faible dans le domaine des bases de données de séquençage.**

Alors que de nombreuses actions du PNMR 3 reposent sur le séquençage haut débit (PFMG et exomes et grands panels de gènes ayant été effectués dans les laboratoires de diagnostic moléculaire) et les bases de données correspondantes, la France montre certaines faiblesses : manque de bases de données de variants présents dans la population contrôle (ceci pourra être résolu lorsque le projet pilote PFMG Popgen sera finalisé et les données accessibles, et par la participation au projet *Genome of Europe*<sup>21</sup>), et manque d'une base de données de variants interprétés chez les patients avec maladies rares (si une telle base est prévue comme action future du CAD pour les séquençages PFMG, ceci n'est pas acté en rétrospectif pour les

---

<sup>19</sup> 4ème comité stratégique PNMR3 - 13 février 2023

<sup>20</sup> Christelle THAUVIN -ITMO CGGB-INSERM- Réunion du 12 juillet 2023

<sup>21</sup> <https://digital-strategy.ec.europa.eu/en/policies/1-million-genomes>

séquençages dans les laboratoires de diagnostic de CHU ou privés, chaque laboratoire ayant une base de données propre). On peut regretter que la base internationale de données Clinvar<sup>22</sup>, largement consultée par les généticiens français, soit très peu alimentée par des données des laboratoires français alors que ceci serait utile pour l'ensemble de la communauté pour l'interprétation de Variants de signification incertaine souvent associés à des impasses diagnostiques. En janvier 2022, les laboratoires des Etats-Unis avaient soumis plus 1,6 millions de variants, les Pays-Bas en avaient soumis 49 000, l'Allemagne 42000, la Grande-Bretagne 15600, complétés par la base anglaise Decipher largement accessible de 46500 patients, et la France seulement 9800. Le positionnement vis-à-vis des *Personal Genetic Lockers*,<sup>23</sup> de plus en plus évoqués, pourrait constituer une étape ultérieure de développement après la finalisation du SDM-G.

### Recommandations relatives à l'action 1.3

- **Rendre rapidement accessible, pour la recherche, à l'échelle tant nationale qu'européenne, et pour la réanalyse des données de patients en impasse diagnostique, les données issues des plateformes de séquençage à haut débit ;**
- **Recruter des personnels qualifiés pour interpréter les données, en ouvrant les possibilités pour des scientifiques ;**
- **Enrichir le projet de Set de Données Minimal Génomique dans la BNDMR pour permettre de connecter les logiciels des laboratoires avec BaMaRa et éviter les doubles saisies ;**
- **Etablir une cartographie des projets en cours au niveau européen pour en informer les chercheurs et les cliniciens des CHU ;**
- **Encourager l'accès aux données de l'UK Biobank<sup>24</sup>.**

---

<sup>22</sup> Ressource publique internationale soutenue par le NIH, donnant des informations sur les variants génétiques observés dans des gènes cibles pour des maladies génétiques, et alimentée de manière collaborative par des laboratoires de diagnostic privés (Etats-Unis, Allemagne) ou publics (par exemple aux Pays-Bas)

<sup>23</sup> Depuis 2005, plusieurs dizaines d'entreprises privées se sont développées avec, pour objectif commercial, d'offrir au public une grande variété de tests génétiques – les *direct-to-consumer personal genome tests*. Simultanément, une initiative de recherche collaborative sur le séquençage individuel – le *Personal Genome Project* – a vu le jour dans les murs de l'université de Harvard, puis sur Internet.

<sup>24</sup> UK Biobank : 500 000 génomes et données phénotypiques extensives associées qui, bien que tournés principalement vers les pathologies communes, peuvent être très utiles pour les maladies rares et l'interprétation de variants génétiques), et sont beaucoup moins utilisés par les chercheurs français que par ceux d'autres pays européens (une étude bibliométrique des participations nationales aux publications utilisant des données d'UK Biobank montre que la France est au 21ème rang en terme de publications par million d'habitants).

## Action 1.7 : Constitution d'un registre national dynamique de personnes en impasse diagnostique confié aux CRMR avec appui des FSMR à partir de la BNDMR

- Construire un registre national interopérable en s'appuyant sur les données de la BNDMR pour les personnes identifiées sans diagnostic dans le SMD (Set Minimal de Données) – début de construction en 2018 – déploiement en 2019 ;
- Aide aux travaux de recherche (axe 5) sur les impasses diagnostiques associé, chaque fois que possible, à des bio-banques déjà existantes (recensées par les FSMR) ou, le cas échéant, à de nouvelles bio banques ;
- Confier à l'observatoire du diagnostic (action 1.4) la production d'un bilan annuel des données colligées et des travaux réalisés à partir de ce registre.

### Constat relatif à l'action 1.7

#### Un projet bien financé qui a donné lieu à des recrutements conséquents

La réduction de l'errance et de l'impasse diagnostiques décrite dans l'action 1.7 a été financée à hauteur de 3 millions d'euros par an pour la durée du plan, un budget de 3,8 millions d'euros ayant été utilisé en 2022.

La constitution d'un registre national dynamique des personnes en impasse diagnostique, à partir de la BNDMR, a fait l'objet de la création d'un groupe de travail chargé de suivre sa réalisation.

A l'été 2020, les Filières de Santé Maladies Rares (FSMR) se sont engagées à réduire l'errance et l'impasse diagnostiques au travers **de lettres d'engagement individuelles**, remises à la DGOS. Elles ont reçu des financements spécifiques pour mener à bien leur plan d'actions.

En 2022, une synthèse de l'avancée de ces projets a montré que :

- Plus de 120 professionnels (surtout des ARC et TEC) ont été recrutés ;
- Les différentes actions (saisie et révision des données, création et révision de documents) se sont bien accélérées.

La quatrième Journée annuelle de l'Observatoire du diagnostic, le 11 octobre 2022, a dressé un bilan après deux années de lancement du projet. Ainsi, **21 FSMR ont avancé de façon satisfaisante dans la mise en place de l'Observatoire**, tandis que deux FSMR sont toujours en phase de mise en œuvre.

#### Des efforts supplémentaires nécessaires pour réduire les impasses diagnostiques via la BNDMR.

Le suivi de l'errance diagnostique dans la BNDMR est possible mais minimal, en raison des difficultés pour l'identification des personnes sans diagnostic dans le SMD. Le nombre d'items est en effet insuffisant (pour la SLA, par exemple, il y a nécessité de recueillir 100 items), dès lors que la mise à jour du diagnostic dépend du résultat du génome. Ce point est abordé à propos de l'action 5.4.

### Recommandations relatives à l'action 1.7

- **Action à poursuivre et à finaliser, en lien avec le développement nécessaire du diagnostic moléculaire et avec l'amélioration indispensable de l'interprétation des variants (problème des variants de signification incertaine) ;**
- **Augmenter les capacités d'interprétation des données post-séquençage ;**
- **Rendre ce programme inter-opérable avec les programmes en cours au niveau européen notamment, s'agissant de la Joint Action des ERN visant à coordonner l'effort européen dans le domaine des cas non diagnostiqués (Projet JARDIN financé par la CE), en s'assurant de l'interopérabilité du projet français avec l'initiative européenne (et non l'inverse) ;**
- **Anticiper la mise en compatibilité des systèmes d'information et la mise en place du HDS européen.**

## AXE 3 : PARTAGER LES DONNEES POUR FAVORISER LE DIAGNOSTIC ET LE DÉVELOPPEMENT DE NOUVEAUX TRAITEMENTS

L'ouverture et l'interopérabilité des systèmes de recueil des données est une priorité pour la recherche sur les maladies rares, au regard du développement qui sera permis par l'intelligence artificielle dans les 10 années à venir. Cet axe devrait être une priorité du PNMR 4 dans son volet Recherche.

### Action 3.1 : déploiement de la BNDMR dans les CRMR en lien avec les SI hospitaliers

- **BaMaRa basée sur un jeu de données minimal (SDM-MR) interopérable avec le DPI déployée dans tous les CRMR ;**
- **Intégration et anonymisation des données au sein d'un entrepôt national MR qui pourra être apparié à d'autres bases de données (SNDS, cohortes, registres...).**

#### Constat relatif à l'action 3.1

La BNDMR a mis en place un système sécurisé ☐ pouvant rassembler les données médicales anonymisées de tous les patients français répertoriés comme étant atteints d'une maladie rare, ce qui a permis de développer un registre national BaMaRa servant de base aux études épidémiologiques sur les MR.

La BNDMR, qui a été créée en 2018 et autorisée en 2019 par la CNIL en tant qu'entrepôt de données de santé conforme au référentiel des entrepôts de données de santé, est aujourd'hui un système très performant, notamment au regard du succès du déploiement de BaMaRa dans les CRMR et de la création d'un Set de Données Minimal Maladies Rares (SDM MR)

#### La création d'un Set de données Minimal Maladies Rares (SDM MR)

L'application BaMaRa permet de recueillir un **Set de Données minimal** (SDM) comportant une soixantaine d'items. Elle est interopérable grâce à l'usage de terminologies médicales alignées sur les standards existants (Orphanet). Le projet a bien avancé grâce à l'opiniâtreté de la BNDMR. Le SDM – MR français a inspiré le set de données minimum européen des ERN.

#### L'application BaMaRa déployée dans tous les CRMR.

**Le recueil des données en mode autonome**, par saisie directe dans l'application, est effectif aujourd'hui pour 100 % des CRMR, qui entrent ainsi leurs données dans la BNDMR via BaMaRa. L'incitation financière explique ce succès car les données transmises servent de base aux indicateurs retenus pour les rapports annuels d'activité transmis sur la plateforme PIRAMIG, qui conditionnent l'attribution des financements MIG. Depuis 2019, le déclaratif est proscrit et les CRMR ont l'obligation de passer par la BNDMR pour pouvoir être financés. **L'exhaustivité est donc atteinte pour les 500 centres de référence**, en charge de 330 000 patients. Le nombre de dossier a été multiplié par 10 en cinq ans (1 400 000 dossiers en 2018 et 1,4 million de dossiers aujourd'hui).

#### Une exhaustivité qui n'est pas atteinte pour les centres de compétence.

Les CCMR, plus hétérogènes et qui, en dépit de leurs demandes, n'ont bénéficié d'aucun financement pour ce travail supplémentaire, ont fait part de leurs difficultés (manque de moyens, manque de coordination) tout au long du plan. Il est d'autant plus regrettable que leurs données ne soient pas utilisées que leur activité est de plus en plus importante.

#### Des données qui ne sont pas complètement homogènes.

Toutes les filières ont développé des guides de codage adaptés et les CRMR déclarent avoir 62 ETP dédiés à la collecte des données (un ARC par équipe). Cependant, ces moyens peuvent sembler insuffisants dès lors qu'une re-saisie est nécessaire pour pouvoir utiliser les données à l'occasion d'études de recherche et que les professionnels, qui saisissent les données, doivent continuer à se former<sup>25</sup>.

### **L'insuffisance du recueil des données en mode connecté, via le DPI.**

A côté de cette réussite du recueil en mode autonome, le recueil des données en mode connecté via le DPI n'est en revanche atteint qu'à hauteur de 40 %.

En cause, les inégalités de performance des systèmes d'information des établissements de santé, dont les niveaux d'avancement sont variables. Le déploiement de l'interopérabilité BaMaRa/DPI est quasi total à l'AP-HP avec le logiciel ORBIS, aux HCL avec COLLEMARA ou au CHU de Lille avec SILLAGE I. En revanche, les hôpitaux qui disposent de logiciels peu fonctionnels sont contraints de pratiquer une double saisie, raison pour laquelle ils préfèrent passer directement par BaMaRa.

En outre, un « *Corner case* » résulte des données relatives aux « patients » vus en anténatal, qui ne remontent pas.

La France n'est, en cela, pas en avance, notamment par rapport au Royaume Uni où les acteurs ont accès à toutes les données du NHS via le DPI.

### **L'appariement entre BNDMR et données de l'Assurance Maladie confronté à des difficultés majeures.**

L'objectif de cet appariement est de permettre l'étude des parcours de soins (consultations, actes de biologie, de kinésithérapie, consommation pharmaceutiques etc...) et de réaliser ainsi des études médico-économiques.

Au sein du PMSI, il est très difficile de repérer les patients maladies rares. Dans la BNDMR, toutes les maladies sont incluses : 6000 maladies rares pour 1, 3 millions de patients. Les nouvelles études se comptent par centaines ou même par milliers.

Le *health data hub* (HDH), créé en 2019<sup>26</sup>, avait vocation à être une plateforme d'hébergement réunissant toutes les bases de données de santé dans un catalogue garantissant un accès unifié et transparent aux données de santé. L'objectif n'a pas été atteint. Le projet est en effet retardé à la suite d'un blocage dû à l'hébergement par Microsoft Azur (entreprise des USA), refusé par la CNIL.

### **L'insertion des données de la BNDMR dans les registres européens de référence (base ERN) peu effectuée.**

En raison du faible nombre de patients atteints de maladies rares et surtout ultra rares, la réflexion doit être menée *a minima* à l'échelle européenne. La dimension européenne est d'autant plus pertinente que la pathologie est rare.

Le tiers du réseau maladies rares porté par les ERN est en France. Les médecins/PUPH français sont très impliqués dans les ERN. Pendant la présidence française de l'UE, la France a été constamment citée en référence dans les maladies rares. La France fait partie du trio/quatuor de tête en Europe et il serait logique que d'autres pays européens s'engagent vers un alignement sur plusieurs des initiatives développées en France.

Cependant, l'insertion des données de la BNDMR dans les ERN n'est que peu effectuée. Quasiment aucune donnée française ne figure dans les ERN. Les CRMR ne réutilisent pas les données de la BNDMR pour les faire remonter dans les ERN.

---

<sup>25</sup> Filière RESPIL : La chargée de mission Parcours de soin et données de santé a dispensé 14 formations BaMaRa auprès des personnels des centres en 2021, afin d'harmoniser les pratiques de codages au sein des centres. Ces formations se sont poursuivies en 2022

<sup>26</sup> Sous forme de GIP comprenant 56 parties prenantes (pour la plupart publiques)

En effet, l'intégration des données BNDDMR détenues par les CRMR nécessite, d'une part, la signature des contrats entre hôpitaux français et les ERN et, d'autre part, le recueil d'un consentement écrit signé par chaque patient. La lourdeur de cette démarche a entraîné l'abandon de la manœuvre par les CRMR. Par exemple, le CRMR de l'hôpital Robert Debré (Pr Alain VERLOES) ne fait remonter aucune information vers le registre européen ITHACA<sup>27</sup>.

Par ailleurs, la commission européenne a créé une nouvelle base de données destinée à recueillir les données de santé européennes (EHDS<sup>28</sup>). Cette initiative constitue une opportunité pour une meilleure synergie entre la France et ses partenaires européens, qu'il convient de saisir.

### Recommandations relatives à l'action 3.1

- **Accentuer le déploiement de BaMaRa dans les CCMR ;**
- **Poursuivre les efforts pour accentuer la conformité des données et recruter des personnels qualifiés pour aider les CRMR dans cette tâche ;**
- **Fixer aux hôpitaux une cible de 70 % pour un recueil des données MR en mode connecté via le DPI et les inciter à améliorer leur SI afin de parvenir à cet objectif ;**
- **Lever les blocages sur l'appariement entre BNDMR et données de l'Assurance Maladie pour permettre des analyses des parcours de soins et médico-économiques rapides ;**
- **Acter le blocage du HDH et relancer la concertation à son sujet ;**
- **Tenter d'accorder les protocoles français de diagnostic et de soins avec les guidelines européennes afin de se mettre en conformité avec les ERN ;**
- **Lever les verrous d'ordre administratif et juridique pour pouvoir intégrer les données françaises sur les maladies rares dans les ERN, notamment en contribuant à la nouvelle base européenne de données de santé (EHDS) ;**
- **Intégrer un mode de consentement des patients plus propice à l'échange des données avec les bases européennes ;**
- **Favoriser l'accès des chercheurs et cliniciens de CHU aux données, leur exploitation étant une incitation à améliorer, sinon poursuivre, la collecte de données.**

---

<sup>27</sup> *Intellectual disability, Telehealth, Autism and Congenital Anomalies* : anomalies congénitales rares et troubles neuro-développementaux rares (déficience intellectuelle et troubles du spectre autistique).

<sup>28</sup> European Health Data Space

## Action 3.2 : Accompagner la collection des données clinico-biologiques, de cohortes et de registres pour leur constitution, leur utilisation et leur valorisation.

- La France participera au travers de l'INSERM à l'« implémentation network » maladies rares de l'initiative Go-FAIR11 qui contribuera à définir les standards d'interopérabilité des entrepôts de données sur les maladies rares ;
- Le développement de la nomenclature ORPHA et des liens avec d'autres terminologies médicales et relatives au handicap sera poursuivi par Orphanet pour en faire la nomenclature de référence ;
- Des entrepôts de données utilisables en recherche, sécurisés et respectant les principes FAIR, seront développés au sein des FSMR autour de projets de recherche innovants. Ils seront ainsi interopérables avec la BNDMR, avec les entrepôts de données maladies rares des ERN, et avec la future plateforme de données de l'EJP maladies rares (EJP MR). Ces projets seront sélectionnés en deux vagues au travers d'un appel à projet à destination des FSMR. Une certification « FAIR Data » sera alors rapidement recherchée ;
- Une cellule d'appui au montage des entrepôts de données sera créée en lien avec le programme RaDiCo (Rare Disease Cohorts) dont la plateforme répond aux critères de sécurité, de qualité et d'interopérabilité nécessaires. Elle offrira aux coordinateurs des entrepôts de données un appui méthodologique pour le recueil de données FAIR en lien avec l'« implémentation network » de l'initiative GoFair mentionnée ci-dessus.

### Constat relatif à l'action 3.2

#### Le rôle central de la nomenclature Orpha

Le développement des codes ORPHA et des liens avec d'autres terminologies pour en faire une nomenclature de référence est mené par Orphanet, en collaboration avec la BNDMR. Il a conduit à la structuration et l'évolution de 14 Filières de Santé MR, la création de 20 codes ORPHA, la modification de 21 codes préexistants, et l'ajout de gènes liés à un code ORPHA.

La mise en œuvre de l'interopérabilité entre les entrepôts de données utilisables en recherche, tels que RaDiCo, la BNDMR qui collecte des données de soins, et la plateforme de données de l'EJP, est une action majeure du PNMR 3. A cette fin, l'État a mis en place un **Programme Prioritaire de Recherche (PPR)**, financé à hauteur de 20 M€, avec un **financement de 16 M€ dédié à cette action 3.2.**

Un appel à projets (AAP) « Accélérer la recherche et l'innovation grâce aux bases de données » a été **lancé au 1<sup>er</sup> trimestre de 2021 à destination des FSMR** pour répondre à cet objectif<sup>29</sup>. Le processus d'évaluation des projets a été piloté par l'ANR. Fin 2021, le jury international a retenu **11 projets** sur les 48 déposés (**23 % de taux de réussite**). La durée des projets varie de 5 à 6 ans avec une évaluation à mi-parcours, un bilan de l'ANR est donc attendu courant 2024.

#### L'échec de la migration des données de RaDiCo dans France Cohortes.

Ces bases de données ont vocation à bénéficier d'un hébergement pérenne par France Cohortes et d'une mise à disposition dans un cadre sécurisé conforme au RGPD et aux référentiels du Système National des Données de Santé (SNDS). En 2022, des réunions entre porteurs de projets, ANR et France Cohortes ont eu

---

<sup>29</sup> Accélérer la recherche et l'innovation sur les maladies rares grâce à des projets de recherche ambitieux s'appuyant sur la mise en place de bases de données de qualité, accessibles, interopérables et réutilisables pour les maladies rares.

lieu pour la signature des conventions et la définition des modalités de migration ou installation des bases de données dans France Cohorte.

Le développement de ce point est présenté dans le cadre de l'évaluation de l'action 11.4 ci-dessous.

### **Recommandations relatives à l'action 3.2**

- **Action majeure du plan qui doit être prorogée et renforcée ;**
- **Encourager l'utilisation de la nomenclature ORPHA sur le plan Européen, car ORPHA donne de la visibilité à la recherche et permet d'arriver à de grandes cohortes de suivi de maladies rares ;**
- **Suggérer le passage de la version 10 à la version 11 de l'International Classification of Diseases (ICD), mieux adaptée à l'usage digital ;**
- **Faire une distinction entre les cohortes suivant une stricte méthodologie épidémiologique et les bases de données plus générales ;**
- **L'intégration de RaDiCo dans France Cohortes doit être une priorité.**

## Action 3.3 : Mise en place des conditions de la réutilisation des données recueillies au travers des outils d'e-santé pour la recherche sur les MR

**Tous les outils e-santé prévus dans le cadre de la politique nationale e-santé devront être mobilisés au service des maladies rares, tant pour la recherche dans ce domaine que pour un accès équitable aux soins (cf. axe 7).**

**S'agissant de la recherche, cette action visera à faciliter la mise en place du consentement électronique dynamique, le partage sécurisé des données de soin pour la recherche et le retour des résultats de la recherche aux malades. Préparation de la révision de la loi de bioéthique.**

### Constat relatif à l'action 3.3

Cette action est en cours et a d'ores et déjà permis que des données recueillies soient utilisées pour la recherche.

La base de données a permis des publications de recherche épidémiologique sur les parcours de soin. On dénombre :

- 125 sollicitations de la base à cette fin ;
- 136 demandes d'indicateurs spécifiques ;
- 61 études ;
- 24 publications par l'équipe BNDMR<sup>30</sup>

Le constat fait par l'OST, <sup>31</sup>concernant les publications sur les maladies rares entre 2010 et 2021<sup>32</sup>, indique que la France, dans ce domaine, n'est pas en position de leader. Elle occupe la 7<sup>ème</sup> place dans le monde et la 4<sup>ème</sup> place en Europe derrière l'Italie, l'Allemagne et la Grande-Bretagne. La croissance de ses publications est assez faible (+ 23 %, passant de 1928 en 2010 à 2365 en 2021), alors que la croissance mondiale au cours de la même période est de 74 %. Le délai contraint n'a pas permis à l'OST de faire un travail équivalent sur les brevets.

L'indice de spécialisation<sup>33</sup> des publications françaises place la France au 5<sup>ème</sup> rang dans le monde. Cet indice a augmenté depuis 2016, pour devenir 50 % plus élevé que la part des maladies rares dans le total des publications mondiales en 2021.

L'indice d'impact<sup>34</sup> a progressé pour se trouver 10 % au-dessus de la moyenne mondiale en fin de période, tout comme l'Allemagne, l'Italie et l'Espagne, mais derrière la Grande-Bretagne dont les publications ont un indice d'impact supérieur de 40 % à la moyenne.

---

<sup>30</sup> Audition du 26 juillet 2023

<sup>31</sup> Observatoire des Sciences et Techniques du Hcéres

<sup>32</sup> Voir annexe 7

<sup>33</sup> L'indice de spécialisation mesure le poids relatif de la recherche sur les maladies rares d'un pays par rapport au poids moyen de la recherche sur les maladies rares dans le monde.

<sup>34</sup> L'indice d'impact rapporte le nombre de citations au nombre de publications d'un pays.

Il est difficile d'analyser l'influence que les deux PNMR, qui se sont succédé au cours de ces dix années, ont pu avoir sur ces indicateurs, même si ceux-ci ont tendance à s'améliorer au cours de la deuxième période. Ce constat fait par l'OST mérite aussi d'être considéré à propos de l'Axe 5 du PNMR 3 (voir pages 25 à 33).

### Recommandations relatives à l'action 3.3

- **Poursuivre la structuration des données de santé et en favoriser l'accès à toutes les formes de recherche publiques et privées, notamment par la mise en place du codage ICD11 (incluant le codage spécifique des maladies rares), comme le recommande l'OMS depuis janvier 2023.**

### Action 11.4 : Renforcer le rôle de RaDiCo dans l'intégration des données de recherche pour les maladies rares

- **La cellule d'appui à la structuration des données déployée par RaDiCo sera valorisée : en établissant des liens opérationnels avec la BNDMR ;**
- **En proposant un support technique et éthico-réglementaire pour le montage par les FSMR de nouveaux entrepôts de données interopérables et en étudiant la possibilité d'accueillir ces nouveaux entrepôts sur la plateforme RaDiCo ;**
- **En établissant des liens opérationnels avec la plateforme de données de l'EJP MR et les bases de données des Réseaux Européens de Référence en cours de montage.**

#### Constat relatif à l'action 11.4

**RaDiCo : une infrastructure organisée autour des besoins métiers, performante, flexible, permettant l'ajout ou le retrait de cohortes.**

La Cohorte RaDiCo (pour *Rare Disease Cohorts*) est une plateforme visant à constituer, à des fins de recherche, des cohortes d'envergure nationale et européenne de patients atteints de maladies rares. Mutualisée pour la constitution et le suivi des e-cohortes de patients MR, elle répond aux enjeux spécifiques de ces maladies : peu de patients, dispersion géographique, peu d'équipes, phénotypes complexes, bases de données rares.

Par le biais d'un appel à projet interne lancé en 2014, RaDiCo s'est engagée à soutenir le développement de 13 cohortes maladies rares, en allant de la collecte, la structuration, le management (dont le contrôle qualité) jusqu'à l'analyse des données collectées. Fin 2022, 6 991 patients étaient inclus dans 13 e-cohortes couvrant 67 maladies rares et 180 CRMR. Treize projets de recherche ont été mis en place avec des industriels dans le but d'évaluer l'impact de nouveaux médicaments MR (contrats signés pour 5.9 M€), en utilisant des données en vie réelle (études post commercialisation).

Au regard du respect du RGPD, RaDiCo a été recommandée comme modèle pour la mise en place du SI de France Cohortes.<sup>35</sup> Au niveau national, RaDiCo est désormais recommandé par l'HAS auprès des industriels pour évaluer l'impact des médicaments en vie réelle.

La valorisation des travaux de RaDiCo s'est traduite par 47 publications, la découverte de 7 nouveaux gènes et des contrats de collaboration avec le secteur privé.

A l'échelle européenne, RaDiCo est aussi un acteur-clé de l'EJP-RD coordonné par l'Inserm. Son extension européenne permet de développer des e-cohortes en lien avec les ERNs. Au niveau de la plateforme virtuelle EJP-RD, les investigateurs RaDiCo sont impliqués dans 12 réseaux européens de référence.

Le financement actuel de RaDiCo est assuré, d'une part, par le Plan d'Investissement d'Avenir et, d'autre part, par des partenariats académiques et des partenariats public-privé. Le financement ANR obtenu en

---

<sup>35</sup> Audit effectué en 2019 par Ernst & Young

2012 (1.6 ETP par cohorte) a été réévalué en 2020 (+ 1.8 M € obtenus dans l'objectif de faire migrer RaDiCo vers France Cohortes.

### **Des difficultés diverses, d'ordre juridique et organisationnel.**

Un fonctionnement qui s'est heurté à :

- La baisse des inclusions de patients pendant la pandémie de Covid-19 ;
- La faiblesse du recrutement des personnels et un turnover élevé, surtout dans le secteur des SI ;
- Les obstacles au recours à des prestataires ;
- Les délais élevés concernant l'EJP-RD, en raison des difficultés juridiques ;
- La lenteur de signatures des conventions du fait du grand nombre de partenaires ;
- Le droit d'entrée élevé exigé par INSERM Transfert pour la contractualisation avec les industriels.

### **France Cohortes : un retard important dans l'intégration de RaDiCo.**

L'Inserm a investi dans France Cohortes par l'attribution de 15 postes pérennes.

La migration ou l'installation des bases de données et de RaDiCo dans France Cohortes rencontre des difficultés importantes, qui avaient été évoquées lors de l'écriture du PNMR 3. En raison des différences des systèmes d'information des plateformes, le projet de migration/intégration de RaDiCo<sup>36</sup> dans France Cohortes a pris du retard. L'évaluation prévue fin 2023 a été reportée en 2024. Les délais apparaissent trop serrés, alors que la gouvernance des données ne repose que sur l'équipe en charge de la cohorte et que le coût de la migration pourrait être 10 fois supérieur à l'enveloppe allouée.

Il a été indiqué au comité du Hcéres par le directeur de France Cohortes que la priorité pour cette infrastructure nationale était de proposer des solutions permettant d'industrialiser des pratiques et développer des standards communs pour les grandes cohortes financées dans le cadre du PIA et que le système d'information développé par RaDiCo ne serait pas capable de remplir cette fonction. Ceci pourrait retarder encore plus la poursuite des activités des cohortes qui seraient évaluées positivement pour être intégrées dans France Cohortes.

Les cohortes qui peuvent candidater à rejoindre France Cohortes sont actuellement peu nombreuses (200 environ), l'une des plus à jour étant Vaincre la mucoviscidose (VLM).

### **Recommandations relatives à l'action 11.4**

- **Poursuivre le développement des cohortes et l'inclusion des patients dans les e-cohortes ;**
- **Favoriser le recrutement et la fidélisation de personnels qualifiés, notamment en systèmes d'information, pour rendre interopérables le système de recueil des données de recherche de RaDiCo avec les plateformes françaises et européennes ;**
- **Lever les difficultés concernant l'intégration de RaDiCo dans France Cohortes en clarifiant avec les utilisateurs (responsables des cohortes RaDiCo) les aspects relatifs au système d'information qui sera utilisé, en renforçant la méthodologie épidémiologique de RaDiCo, et en étant aussi réaliste sur ce qu'une cohorte exige en termes de moyens dans la durée.**

---

<sup>36</sup> Notamment ECYSCO

## AXE 4 : PROMOUVOIR L'ACCÈS AUX TRAITEMENTS DANS LES MR

### Action 4.2 : Créer un observatoire des traitements placé au sein des comités consultatifs multidisciplinaires d'évaluation dans chaque filière de santé maladies rares

- Pour détecter des nouvelles molécules d'intérêt, des molécules à repositionner, des preuves de concept intéressantes, des usages hors-AMM pertinents et des approches non-médicamenteuses intéressantes ;
- Pour identifier les dispositifs médicaux innovants permettant d'améliorer la prise en charge et/ou le suivi des malades ;
- Pour identifier des besoins en développement ou investissement ;
- Pour appuyer le développement d'avis destinés à conseiller les malades et les professionnels de santé dans le choix d'objets connectés (un certain nombre pouvant être qualifié de dispositifs médicaux) fiables et médicalement pertinents.

Cette action se déploiera en articulation étroite avec les opérateurs nationaux (ANSM, HAS, CNAMTS, OMEDIT, ARS) mais également avec les opérateurs européens.

#### Constat relatif à l'action 4.2

##### Un observatoire des traitements mis en place dans chaque filière.

Un groupe de travail chargé de l'accompagnement de la mise en œuvre des actions de l'axe 4 du PNMR 3, a été créé en 2020. Il a élaboré en 2021 une note d'information relative aux observatoires des traitements transmise aux centres de référence et aux centres de compétences. La mise en place des actions en liaison avec l'observatoire des traitements a été réalisée par les FSMR au fil de l'année.

Fin 2022, un premier retour d'expérience sur la mise en place des observatoires a donné lieu à un premier recensement des pratiques de prescription hors AMM d'intérêt par les filières. Les premiers constats montrent une forte implication des filières (23 observatoires engagés dans la démarche, 10 ayant transmis des tableaux renseignés) et des retours prometteurs (72 propositions de signalement à l'ANSM en vue de prescription compassionnelle et 46 propositions de repositionnement).

Afin de faciliter l'instruction des cadres de prescription compassionnelle (CPC), des échanges entre l'ANSM et les filières sont à prévoir, éventuellement concrétisés dans un Arrêté.

La HAS a publié **un protocole d'utilisation du recueil des données thérapeutiques**, avec le concours de nombreux acteurs (CNIL, industriels, institutions).

##### Des dispositifs, notamment juridiques, adoptés pour favoriser l'accès compassionnel et les usages hors-AMM pertinents dans les maladies rares.

A l'automne 2019, un groupe de travail, composé de représentants des directions d'administration centrale, de la HAS et de l'ANSM, a été chargé de proposer une mesure dans le cadre du PLFSS pour 2021 pour réformer les dispositifs des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) et des recommandations temporaires d'utilisation (RTU).

Ses travaux, au cours du premier semestre de 2020, ont donné lieu à la prise en compte des spécificités Maladies Rares dans le nouveau dispositif d'accès compassionnel mis en place par la LFSS 2021.

Le groupe de travail a également été associé aux travaux d'élaboration du projet de Décret relatif aux autorisations d'accès précoce et compassionnel de certains médicaments (Décret n° 2021-869 du 30 juin 2021).

Le Décret n° 2022-164 du 11 février 2022 relatif aux cadres de prescription compassionnelle (CPC) prévoit la publication d'un Arrêté□ pour préciser les modalités d'intervention des CRMR dans la procédure de signalement des prescriptions hors AMM et d'élaboration et de suivi des cadres de prescription compassionnelle.

### Quelques exemples d'actions des filières dans le cadre de l'Observatoire des traitements

**FSMR MUCO-CFTR – Étude médico-économique via le retour d'expérience de patients** afin d'évaluer 4 médicaments délivrés via un essai clinique ou un accès compassionnel - Demandes de témoignages auprès des parents/patients et des professionnels de santé□ afin de contribuer à l'évaluation des bénéfices apportés par ces traitements et de permettre leur accès rapide à l'ensemble des patients concernés.

#### **FSMR OSCAR – Création d'outils pour mieux accompagner les prescriptions**

Le groupe de travail « Observatoire des traitements » a permis de révéler des problématiques liées à l'injection d'un traitement administré à des enfants. À la suite des discussions avec les professionnels et experts, le laboratoire a pris conscience de cet effet. Des outils d'accompagnement pour les enfants de 0 à 6 ans ont donc été proposés et leurs réalisations seront effectives en 2022.

**FSMR Neurosphinx – Participation à un projet de cadre expérimental** Expérimentation du cannabis thérapeutique.

Objectif principal : évaluer, en situation réelle, le circuit de prescription et délivrance ainsi que l'adhésion des professionnels de santé et des patients à ces conditions.

Objectif secondaire : recueil des premières données françaises d'efficacité et de sécurité.

Mise en place d'un comité scientifique pluridisciplinaire dont les membres ont intégré le comité scientifique temporaire de l'ANSM dédié à l'expérimentation du cannabis thérapeutique à compter de 2019.

Par ailleurs, une recherche bibliographique a été réalisée pour assurer la **justification de ces usages hors AMM**, en lien avec un médecin référent de chaque centre de référence : elle est utilisée dans le cadre des réunions de concertation pluridisciplinaire et pour argumenter **les éventuelles demandes d'accès dérogatoires au médicament**<sup>37</sup>.

Le Comité maladies rares du LEEM a publié un livre blanc, document d'information, de sensibilisation et de propositions construites autour d'enjeux prioritaires : la recherche, le diagnostic, le développement et la mise à disposition de médicaments innovants ; l'accès à l'innovation ; l'accompagnement des malades ; et la coopération entre les acteurs impliqués dans la prise en charge de ces maladies.

### **Un dispositif encore fragile.**

Les prescriptions compassionnelles restent peu nombreuses (70 signalements HAS et 14 cas de prescription).

Les données sont insuffisamment consolidées et l'incertitude quant à la valeur d'un nouveau traitement persiste. Le recueil des données pour l'accès précoce ou hors AMM requiert des moyens qui n'existent pas aujourd'hui, d'où un goulot d'étranglement lié à la surcharge de travail des cliniciens.

### **Recommandations relatives à l'action 4.2**

- **Renforcer les moyens des CRMR et des CCMR ;**
- **Renforcer les moyens humains destinés aux systèmes d'observatoires du traitement ;**

<sup>37</sup> Observatoire des traitements - MHEMO

- **Assurer une supervision et un suivi de l'instruction des premiers signalements des observatoires par les autorités de tutelle pour accompagner le dispositif et amorcer une dynamique de mise en place d'un cadre de prescription compassionnelle (CPC) dans le traitement des MR ;**
- **Rapprocher les observatoires des traitements des projets d'*Horizon Scanning* de la HAS.**

## Action 4.3 : Générer des connaissances en vie réelle pour renforcer la connaissance des médicaments bénéficiant d'une AMM pour une ou plusieurs indications dans le traitement de maladies rares et mettre en place une organisation nationale du suivi en vie réelle des médicaments

- Favoriser la réalisation d'études médico-économiques ou d'études en vie réelle pour générer et colliger des données pour tous les médicaments disposant d'une autorisation de mise sur le marché pour le traitement d'une maladie rare et certains dispositifs médicaux pertinents. Les appels à projets de type PREPS (Performance sur les systèmes de soins) ou PRME (Programme de recherche médico-économique) pourraient soutenir ce type d'études ;
- Organiser un recueil de données par les CRMR et les CCMR selon une méthodologie permettant le suivi de ces données en vie réelle non plus médicament par médicament mais par pathologie en s'appuyant sur les bases de données, registres et cohortes existantes ;
- Prévoir, pour toutes prescriptions hors-AMM, le recueil d'un set minimal de données par les CRMR afin d'éclairer la pratique. A cette fin, le set minimal de données de la banque nationale de données devra être aménagé dans les meilleurs délais possibles ;
- Garantir l'effectivité  du recueil de données mis en place dans le cadre des RTU et des ATU établies ou délivrées dans le traitement des maladies rares ;
- Exploiter les données recueillies par les malades et familles (ex via dossier communicant maladies rares, via malades experts, via des dispositifs type COMPILIO...) ;
- Pour les dispositifs médicaux, la CNEDIMTS, dans le cadre de son évaluation d'un dispositif ou d'une catégorie de dispositifs peut demander des études complémentaires ou des études en vie réelle.

### Constat relatif à l'action 4.3

Dans le traitement des maladies rares, l'étude des données en vie réelle représente un enjeu important pour améliorer la prise en charge médicamenteuse.

#### **Cette action accuse un retard important.**

Un groupe de travail dédié aux médicaments dans les maladies rares a été créé avec, pour ambition, de **générer des données en vie réelle** afin de renforcer la connaissance des médicaments bénéficiant d'une AMM pour une ou plusieurs indications et de mettre en place une organisation nationale du suivi en vie réelle des médicaments. Ce groupe de travail réunit des FSMR (FAI2R, FILNEMUS, TETECOUI), des institutions (ANSM, AP-HP, CNAM, DGOS, DGRI, HAS) et des associations de patients<sup>38</sup>. Le recueil des données pour les accès précoces ne doit commencer qu'en octobre 2023, soit en toute fin du plan. Concernant les accès précoces, la mise en place du protocole et sa publication ont plutôt bien fonctionné mais les délais de mise en place ont été considérables.

---

<sup>38</sup> En lien avec l'action 4.2 pilotée par la DGS

Le chaînage de la BNDMR avec le SNDS, qui offre de nouvelles opportunités pour l'exploitation et le croisement des données issues de ces bases, notamment celles concernant les traitements, demeure inabouti<sup>39</sup>. Il s'est heurté aux difficultés déjà évoquées à propos du *Health Data Hub* concernant l'action 3.1.

Des solutions sont actuellement développées par la DNS afin de permettre de créer simplement des outils de recueil de PREMs (*patient reported experience measures*) et de PROMs (*patient reported outcome measures*), tels que des questionnaires de qualité de vie ou de suivi de la tolérance. Ces outils seront disponibles, notamment pour faciliter la collecte de données par les centres ou filières de santé maladies rares afin de conduire des études en vie réelle en fournissant un support technique adaptable et sûr.

La création du SDM-T (Set de Données Minimal intégrant un nouveau module « Traitement ») et surtout son utilisation ne sont survenues qu'en fin de plan, alors qu'il était préconisé de l'aménager « dans les meilleurs délais possibles ».

Les centres ont signé une convention de dédommagement pour inciter les médecins à remplir le SDM-T, plus simple que celui utilisé auparavant par les laboratoires, qui en étaient alors responsables. Les centres disposent à présent d'une plateforme unique évitant ainsi les ressaisies. Cette évolution positionne les filières dans le dédommagement des établissements hospitaliers pour le recueil des données de vie réelle dans le cadre du protocole thérapeutique (en lien avec l'accès précoce qui doit être mis en place par les industriels). Les centres de compétence se sont heurtés au défaut de moyens déjà évoqué à propos de l'action 3.1.

La HAS a publié **un protocole d'utilisation du recueil des données thérapeutiques**, avec le concours de nombreux acteurs (CNIL, industriels, institutions) mais les délais de concertation ont été très longs.

Dans BaMaRa a été développé un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (10 accès précoces dans les maladies rares) avec un ARC dédié.

### **Recommandations relatives à l'action 4.3 (en lien avec les recommandations relatives à l'action 11.4 sur le rôle de RaDiCo dans le suivi des médicaments)**

- **Finaliser l'utilisation du SDM-T pour le suivi en vie réelle de tous les médicaments bénéficiant d'une AMM pour une ou plusieurs indications dans le traitement de maladies rares ;**
- **Faire appel à des fonds de l'Assurance Maladie pour financer le développement thérapeutique des maladies ultra-rares hors cadre commercial, en complétant par une contribution de l'industrie pharmaceutique et en adaptant à ce cadre le dispositif d'évaluation du médicament ;**
- **Afin de faire face aux maladies comportant un très faible nombre de patients et de réunir au mieux des preuves cliniques, identifier et intégrer les projets de développement de traitements pour les maladies ultra-rares, tels que le Moonshot.**

---

<sup>39</sup> cf. action 3.1

## AXE 5 : IMPULSER UN NOUVEL ELAN A LA RECHERCHE

### Action 5.1 : Créer un groupe de coordination de la recherche

Ce groupe inclura notamment AVIESAN, l'ANR, les FSMR (groupe Europe et recherche), l'IHU IMAGINE, Orphanet, RaDiCo, la FMR et le MESRI. Il aura pour mission de coordonner la participation des acteurs français des maladies rares aux activités de l'EJP MR, de soutenir la création de consortia, via les filières, pour la soumission de projets collaboratifs aux appels à projets européens ou internationaux (par exemple IMI 40 ou programmation en santé d'Horizon 2020 puis d'Horizon Europe<sup>41</sup> à partir de 2021) d'être force de propositions pour s'assurer de la fluidité de la recherche clinique jusqu'à la recherche fondamentale pour revenir vers le malade ; avec une attention particulière pour le maillon intermédiaire : la recherche translationnelle. Ce groupe rendra un rapport annuel d'analyse de l'activité de recherche dans le domaine des maladies rares.

#### Constat relatif à l'action 5.1

##### Un groupe de coordination de la recherche qui apparaît performant.

Le groupe de coordination de la recherche (GCR), créé en 2019 conformément au plan, apparaît solide, très actif, notamment dans sa contribution au pilotage de l'European Joint Programme on Rare Diseases (EJP RD) et de l'IRDiRC. Il a favorisé le renforcement des liens entre les équipes de recherche françaises et européennes.

Sept réunions ont eu lieu depuis 2019, lesquelles ont permis :

- D'échanger sur les résultats des trois premières années du programme EJP RD ;
- De participer à la définition des objectifs sur le « Partenariat Maladies Rares », projet développé par un groupe d'experts (coordonné par l'Inserm), en lien étroit avec la Commission Européenne (DG-RTD) et, tout particulièrement, à la définition des objectifs du Partenariat et à l'orientation stratégique des priorités scientifiques ;
- D'échanger sur les activités du Comité Maladies Rares du LEEM (Action 5.1) ;
- Ces réunions ont permis aux partenaires impliqués de connaître toutes les opportunités offertes par le programme, en matière de propositions de formation et d'appels à projets internes, afin de renforcer la participation des acteurs de la communauté française des maladies rares.

Les prochaines réunions du Groupe sont planifiées sur la base de 4 réunions annuelles.

##### Le développement des Groupes Miroirs Nationaux (voir action 5.2).

Un des objectifs de l'EJP RD est d'aligner les activités du projet sur les activités nationales de chaque pays bénéficiaire, grâce au développement de Groupes Miroirs Nationaux pour :

- Coordonner la participation des acteurs nationaux aux activités de l'EJP RD ;
- Permettre aux représentants de chaque pays de fournir des informations actualisées aux membres de l'EJP RD en matière de recherche ;
- Et assurer l'alignement entre l'EJP RD et la stratégie nationale Maladies Rares de chaque pays.

**Le GCR-MR fait office de Groupe Miroir National Français, à côté de** trois autres Groupes Miroirs Nationaux au Portugal, aux Pays-Bas et au Royaume-Uni.

<sup>40</sup> Innovative Medicines Initiative : initiative européenne de médecine innovante

<sup>41</sup> Horizon Europe : 9e programme cadre de recherche et d'innovation de la Commission européenne

### Le secrétariat scientifique de l'IRDiRC.

L'Inserm pilote le secrétariat scientifique de l'*International Rare Diseases Research Consortium* (IRDiRC), qui regroupe 60 organisations et des experts scientifiques dont l'objectif est de faire progresser les diagnostics et les traitements MR.

Le secrétariat scientifique structure et accompagne les activités du consortium et assure également un alignement stratégique avec les activités de l'EJP RD. Il gère la communication de l'IRDiRC et participe à la dissémination des recommandations.

En 2022, le secrétariat scientifique a organisé à Paris deux réunions des membres de IRDiRC, ainsi qu'une conférence sur les réseaux de recherche clinique. Il a également soutenu la préparation du congrès RE (ACT) et de la conférence IRDiRC, qui devait se tenir en mars 2023 à Berlin.

Le secrétariat scientifique a participé à 12 groupes de travail et a développé une campagne de communication pour célébrer les 10 ans d'existence de IRDiRC. Un nouveau site internet a été créé, des vidéos éducatives sur IRDiRC ont été préparées et un article scientifique a été publié.

### Recommandations relatives à l'action 5.1

- **Conforter le groupe de coordination de la recherche ;**
- **Dégager des ressources affectées à la mise en synergie entre les études de recherche françaises et européennes ;**
- **Mettre en œuvre des procédures, notamment conventionnelles entre institutions, plus rapides.**

## Action 5.2 : Piloter la construction de l'EJP et coordonner la participation des équipes françaises

L'EJP MR regroupera des activités de financement de la recherche, une plateforme d'échange de données et de services, des formations et une aide à la valorisation de la recherche sur les maladies rares, en lien étroit avec les ERN. Sa coordination sera assurée par l'INSERM. L'ANR contribuera à son activité de financement de la recherche.

### Constat relatif à l'action 5.2

#### Un leadership de la France confirmé dans la construction et la coordination de l'EJP RD.

La France pilote l'EJP RD (créé au sein de l'IT-GGB en janvier 2019), qui coordonne le travail au niveau européen de 105 institutions de 35 pays dont 26 pays membres de l'UE.

Son objectif est de maximiser l'impact de la recherche MR au bénéfice des patients sur la base de quatre piliers, qui ont donné lieu à un bilan en 2022 :

- Le financement de la recherche : un quatrième AAP lancé par l'EJP RD fin 2021 (développement de nouveaux outils et voies d'analyse pour accélérer le diagnostic et faciliter le suivi diagnostique) a retenu 12 à 14 projets multinationaux impliquant 11 à 12 équipes françaises<sup>42</sup>, soutenues par l'ANR à hauteur de 3 M€. Trois projets financés dans le cadre de l'AAP *Rare Diseases Challenges* (dont 2 avec participation française) portant sur la collaboration public-privé pour renforcer les solutions thérapeutiques. Un AAP qui soutient la mise en réseaux et le partage des connaissances dans la communauté MR (15 projets de réseautage dont 7 impliquant des équipes françaises) ;
- La libération du potentiel de données. Cent-dix voies biologiques informatisées pour l'analyse multiomique ont été produites, accessibles sur « wikipathways<sup>43</sup> ». Les approches de réseaux, qui visent à améliorer et à accélérer le diagnostic des maladies rares en combinant plusieurs voies moléculaires et en les testant avec des données multiomiques, progressent et sont entendues pour inclure des informations sur les variants génétiques et les données nutritionnelles ;
- L'alignement des stratégies nationales, européennes et internationales et la cartographie des modèles de données. Les travaux d'EJP RD sur les standards d'inter-opérabilité et de traitement des données continuent d'être référencés comme recommandations à destination des candidats dans les appels à projets, dont ceux de la Commission européenne. L'alignement sur les stratégies nationales, européennes et internationales se répand. En France, la plateforme virtuelle fédérée par l'EJP RD et l'exploitation de ses composants et standards continue d'être mise à profit pour l'alignement des ressources nationales (registres, bases de données, cohortes, hub de santé national) ;
- La formation : 18 cours délivrés, 2 MOOCs sur la recherche translationnelle et sur le diagnostic des MR, 2 cours en ligne dédiés aux jeunes patients ;
- L'accélération de la recherche et des essais cliniques : création d'un groupe de travail transversal, 5 projets financés et 2 webinaires organisés sur des méthodes statistiques pour l'analyse d'études cliniques.

#### Une influence à conserver dans le Partenariat Maladies Rares qui prendra la suite de l'EJPRD

L'EJP RD prendra fin en décembre 2023 et se poursuivra par le partenariat MR (ERDERA) dans le cadre d'Horizon Europe (Septembre 2024). L'INSERM s'est positionné pour coordonner ce futur partenariat qui doit être ambitieux. Un groupe de travail piloté par le MESRI a étudié le « concept paper » de ce futur Partenariat, et a rendu le 31 avril 2022 ses préconisations à la Commission européenne. Le groupe a présenté des propositions sur l'agenda stratégique de recherche et d'innovation (SRIA), étape suivante du projet.

---

<sup>42</sup> A confirmer, la liste finale des projets sélectionnés est en cours de validation

<sup>43</sup> La base de données des voies moléculaires.

La commission a communiqué le travail du groupe d'experts aux différents pays de l'UE en soulignant sa qualité et son intérêt en termes d'objectifs scientifiques.

En conclusion, la contribution de la France à la construction de l'EJP RD, et la participation des équipes françaises à ses réalisations sont notables, conformes au PNMR 3. Son leadership a été confirmé, notamment par la Commission européenne, dans la rédaction du futur partenariat européen.

### **La participation des équipes françaises et leur rôle dans la coordination des projets, limités par un financement de l'ANR inférieur à celui d'autres pays.**

En 2021, le nombre de pays participant à l'EJP RD a régulièrement augmenté, passant de 9 à 23. Pour un coût global des projets multinationaux<sup>44</sup> entre 2011 et 2021, d'un montant de 160 millions d'euros, l'ANR a apporté une contribution de 29 millions d'euros, loin derrière l'Allemagne qui a contribué à hauteur de 49,3 millions d'euros.

Les équipes françaises sont présentes dans plus de 70 % des consortia de recherche financés, alors qu'elles ne sont présentes que dans 60 % des consortia soumis, ce qui démontre un bon niveau de succès des consortia incluant des équipes françaises.

Néanmoins, on constate une diminution des coordinations françaises des projets financés depuis 2018. En cause, une augmentation du nombre de pays participant aux AAP mais aussi le financement limité reçu par les équipes françaises, en particulier par rapport aux équipes allemandes.

La création du groupe de coordination de la recherche a beaucoup aidé à la création de l'EJP RD.

### **L'implication insuffisante des filières.**

Les filières apparaissent moins impliquées dans les réseaux européens de recherche MR, malgré des réunions régulières FSMR/EJP RD.

La dimension européenne s'appuie, au sein des ERN, sur les CPMS<sup>45</sup>, plateformes virtuelles qui permettent aux cliniciens européens d'échanger et de partager leurs données pour diagnostiquer et traiter leurs patients MR, notamment les cas de faible prévalence ou complexes. L'intégration des CPMS dans les filières est très faible.

Les cliniciens, soumis à une forte charge de travail clinique, paraissent réticents à partager leurs données, le temps passé à analyser les données de leurs collègues européens n'étant en outre pas rémunéré. Ils privilégient le soin au détriment de la recherche, notamment dans les RCP en lien avec le PFMG.

L'autonomisation juridique des filières pour leur permettre de contractualiser ne serait pas soutenue par le ministère de la santé, car les FSMR sont avant tout destinées à la coordination des CRMR qui dépendent d'une structure hospitalière dont le statut leur accorde une personnalité juridique (GCS par exemple). Il faut toutefois noter que cette perspective est bien envisagée au niveau européen.

## **Recommandations relatives à l'action 5.2**

- **Conforter la place de la France dans le futur partenariat européen ;**
- **Renforcer l'implication des filières dans les programmes de recherche européens ;**
- **Trouver des solutions pour libérer du temps pour les cliniciens afin qu'ils participent à ces projets de recherche plus activement ;**
- **Ajuster le financement des projets par l'ANR, afin de l'aligner avec celui d'autres pays plus engagés, notamment l'Allemagne ;**
- **Mettre en place les moyens et mesures nécessaires afin d'assurer un déploiement aisé de l'initiative européenne de partage de données (EHDS<sup>46</sup>) lorsqu'elle sera mise en place.**

---

<sup>44</sup> De E-Rare-2, en 2011, à l'EJP RD, en 2021

<sup>45</sup> Clinical Patient Management System

<sup>46</sup> European Health Data Space

## Action 5.3 : Développer la recherche en sciences humaines et sociales

L'évaluation par le Hcéres du PNMR2 soulignait la nécessité de favoriser les collaborations interdisciplinaires dans le domaine des SHS (épidémiologie, sociologie, psychologie, économie de la santé...). Les associations de malades, la Fondation Maladies Rares, les Alliances ATHENA, AVIESAN et la CNSA ont un rôle clé et complémentaire à jouer sur cette action du PNMR3 en articulation étroite avec les CRMR, les filières, l'ANSM et la HAS. Un partenariat est à développer avec des économistes et des spécialistes en organisation de la santé dans le domaine universitaire notamment.

### Constat relatif à l'action 5.3

#### Une action conduite sous l'égide de l'Europe.

Comme mentionné dans l'action 5.2, l'EJP RD a lancé un AAP multinational sur les SHS dans le domaine des maladies rares en décembre 2020. Les projets transnationaux devaient couvrir au moins un des domaines suivants :

- Recherche pour soutenir les services de santé et de soins sociaux afin d'améliorer la santé des patients et la vie familiale de ces patients ;
- Impact économique des maladies rares ;
- Impact psychologique et social des maladies rares ;
- Études traitant de l'impact/du fardeau liés au retard de diagnostic et de l'absence d'intervention thérapeutique ;
- E-Santé dans les maladies rares : utilisation de systèmes technologiques innovants pour les pratiques de soins dans les services de santé et sociaux ;
- Développement et amélioration des méthodes de recherche sur les résultats de santé dans les maladies rares ;
- Effets de la crise pandémique sur le suivi des patients atteints de maladies rares et l'émergence de parcours de soins innovants à cet égard.

L'ANR a participé à cet AAP pour soutenir les équipes françaises. **Douze projets multinationaux** ont été retenus : **au moins un partenaire français est présent dans six d'entre eux et trois autres sont coordonnés par un porteur français pour un montant total d'aide allouée par l'ANR de plus de 2 M€.**

#### Un aboutissement qui reste faible à l'échelon national

Le recrutement de chercheurs en SHS apparaît difficile et mène à s'interroger : est-ce en raison de la posture volontiers critique des chercheurs en SHS qui ne souhaitent pas agir en tant qu'auxiliaires d'autres domaines des sciences ? Est-ce parce que les équipes de recherche en SHS ont déjà leurs axes de recherche et leurs priorités ? Est-ce une question de moyens ?

Leur manque d'intérêt pourrait résulter d'une faible visibilité de leurs travaux dans ces projets Maladies Rares et de leur faible valorisation en termes de problématique scientifique et de carrière. La participation d'équipes SHS a cependant été fructueuse sur certains sujets : SIDA, Covid, Cancer. Les chercheurs en SHS sont naturellement sensibles à la visibilité du sujet.

L'effort le plus conséquent en ce qui concerne la recherche en SHS sur des maladies rares est, depuis 2012, l'AAP annuel de la Fondation Maladies Rares (FMR), qui finance des projets associant obligatoirement, selon un modèle original, des cliniciens spécialistes des maladies concernées (le plus souvent associés à des CRMR), une ou plusieurs équipes interdisciplinaires (sciences de l'éducation, psychologie, anthropologie sociale, sociologie, économie de la santé...) et une ou plusieurs associations de patients, le coordinateur

pouvant être un chercheur en SHS ou un clinicien. Cinquante-quatre projets ont été ainsi soutenus de 2021 à 2022, pour un montant total de 3,7 millions d'euros, et impliquant 194 équipes et 72 associations. La CNSA, qui s'était très impliquée dans le financement de ces projets de 2012 à 2018, a malheureusement décidé de se retirer en 2018 de cette coopération, ce qui a diminué le montant pouvant être attribué pour ces AAP. La Fondation d'entreprise IRCEM a également apporté une contribution financière importante.

Afin de diffuser les résultats de ces approches à un public diversifié, la FMR a édité un livre de 340 pages rapportant, dans ses 12 chapitres, les résultats marquants de 12 projets financés<sup>47</sup>.

La FMR a assuré le secrétariat scientifique du JTC2021 de l'EJP-RD "*Social sciences and Humanities Research to improve health care implementation and everyday life of people living with a rare disease*"

Le plan médecine génomique a mis en place des rencontres SHS et Médecine Génomique, qui se sont tenues en 2022 et 2023 (consacrées en partie à des aspects Maladies Rares). L'industrie pharmaceutique commence à financer des recherches en SHS.

Ce point, d'autant plus important que les associations réclament des recherches en SHS, est évoqué à propos de l'action 11.3.

### Recommandations relatives à l'action 5.3

- **Charger le comité de coordination de réfléchir à des projets susceptibles d'intéresser et de valoriser des équipes de recherche en SHS, et à une répartition équilibrée entre médecins et chercheurs en SHS dans les projets Maladies Rares (co-portage, comme dans l'AAP SHS de la FMR) ;**
- **Identifier les domaines où la collaboration médecins/chercheurs SHS a été un succès pour en faire un élément promotionnel ;**
- **Donner de la visibilité aux travaux en SHS et collecter des données sur la qualité de vie, pour motiver des chercheurs du champ des SHS ;**
- **Encourager la publication des résultats des recherches en SHS sur les MR dans des revues anglophones et médicales afin d'optimiser leurs retombées positives auprès des patients et des personnes de soin à une échelle européenne.**

---

<sup>47</sup> Maladies rares : l'apport des recherches en sciences humaines et sociales (Dir., M. Gargiulo, J.L. Mandel), érès, 2023

## Action 5.4 : Lancement d'un programme français de recherche sur les impasses diagnostiques en lien avec les initiatives européennes UDNI et Solve-RD

Les patients en impasse diagnostique sont ceux pour lesquels aucun diagnostic n'a pu être établi en l'état de l'art, y compris après analyse génomique. Un programme collaboratif de recherche post-génomique à visée diagnostique et thérapeutique sera développé au sein d'un réseau de recherche regroupant les FSMR et des laboratoires de recherche fondamentale. Ce programme s'attachera à comprendre les mécanismes des maladies rares complexes ou non génétiques. Ce programme s'apparente au celui du réseau international UDNI (*Undiagnosed Disease Network International*) et au programme européen « Solve-RD » auxquels il devra être relié.

### Constat relatif à l'action 5.4

**Un impact très limité en raison de moyens insuffisants et d'une absence de collaboration avec les programmes européens.**

Dans le cadre du PPR MR sous l'AAP « Réduire les impasses diagnostiques dans les MR », un AAP a été lancé en 2021 avec un financement de 4 M€ et a permis de sélectionner 9 projets de recherche (sur 97 projets déposés et 60 retenus pour la phase de sélection, soit un taux de réussite de 15 %), sur une durée de 3 ans maximum.

Tous les projets ont commencé. Un suivi a été mis en place avec production de fiches-rapports intermédiaires et finaux qui se calent sur la date réelle de démarrage du projet (versement des financements). Une analyse des rapports sera effectuée par le Comité d'organisation et une réunion d'échanges avec les porteurs sera organisée pour faire un point d'étape.

La réalisation de cette action apparaît laborieuse, en raison notamment d'un manque de moyens (financiers et de problématiques RH). Le taux de réussite des projets (15 %) apparaît faible. De très bons projets n'ont pas été retenus alors qu'un patient sur deux reste aujourd'hui sans diagnostic. La raison paraît en être un défaut de financement, mais également un problème de recrutement des personnels qualifiés par les hôpitaux<sup>48</sup>.

### Recommandations relatives à l'action 5.4

- Trouver des financements pour permettre à de bons projets de recherche sur les impasses diagnostiques d'aboutir, notamment à l'issue d'AAP ;
- Coordonner cette action avec les programmes européens ;
- Inciter à la communication entre les pôles de compétitivité spécialisés et les équipes de recherche ;
- Encourager l'inclusion des variants de signification incertaine observés chez des patients en impasse diagnostique dans des bases de données accessibles nationales ou internationales.

## Action 5.5 : Développer les dispositifs de soutien à la recherche clinique existants

Il conviendra de :

- Renforcer la spécialisation de certains centres d'investigation clinique (CIC) sur les maladies rares et expliciter l'apport des CIC dans la recherche sur les maladies rares auprès des intervenants (praticiens, malades, chercheurs) ;

---

<sup>48</sup> Essai clinique de l'équipe de Mme Dollfuss sur les thérapies géniques qui a échoué par manque d'orthoptiste

- **Faire connaître et renforcer le dispositif OrphanDev, plateforme labellisée F-CRIN dédiée aux maladies rares sise à l'université Aix-Marseille (Orphan Drug Désignation, assistance aux protocoles...) afin d'élargir son périmètre d'action ;**
- **Confier à F-CRIN un rôle de soutien à la recherche clinique en maladies rares en facilitant la sollicitation des CIC, URC et DRC.**

### Constat relatif à l'action 5.5

#### ORPHANDEV, dispositif pivot de soutien à la recherche clinique existante.

ORPHANDEV, plateforme centralisée d'expertises de pointe pour la réalisation d'essais cliniques dans les maladies rares, a pris une dimension nationale en 2021 à la suite de sa labellisation en tant que réseau F-CRIN<sup>49</sup>.

En tant qu'accélérateur de développement de thérapeutiques orphelines, la structure fédère aujourd'hui l'ensemble des opérateurs de recherche clinique, dont les FSMR, la FMR, les industriels en santé, et les CIC, avec lesquels ils travaillent au sein de groupes thématiques et se réunissent en configuration plénière (4 fois en 2021 et 3 fois en 2022) pour traiter les sujets et problématiques transversaux.

ORPHANDEV met en œuvre des projets structurants et travaille en mode projets (dont deux projets européens). Ses travaux s'articulent sur trois axes prioritaires définis par les parties prenantes :

1. **L'opérationnalisation de la recherche clinique** sur les maladies rares, avec plusieurs chantiers relatifs :
  - aux méthodologies des essais cliniques dans les maladies rares pour s'adapter aux spécificités des pathologies (très petits effectifs, dispersion géographique des malades, absence de comparateurs, évolution lente...). Le groupe a été auditionné par la HAS dans le cadre des travaux faisant suite à la saisine du ministre de la Santé du 4 octobre 2021 relative au développement de l'expertise méthodologique et opérationnelle dans de nouveaux types d'essais cliniques ;
  - à l'élaboration et à l'analyse, en lien avec Orphanet, d'un panorama de la recherche sur les maladies rares, de promotion académique, à l'instar de celui que le LEEM a proposé dans le rapport Horizon Scanning pour la recherche à promotion industrielle ;
  - aux travaux et à la concertation avec le CNRIPH en vue d'une meilleure prise en compte par les CPP des spécificités des essais cliniques MR, afin de réduire les délais de rendu des avis et les risques de rejet ;
2. Le développement de **l'utilisation des données et de l'intelligence artificielle** dans les MR. Dans le cadre du Programme Intelligence artificielle et santé du CSF industries et technologies de santé, les travaux s'orientent vers la constitution d'une cellule d'**appui au montage de projets IA et maladies rares**, en lien avec les structures et initiatives existantes sur le numérique en santé.
3. L'accélération de **l'accès aux innovations** (voir sur ce point l'action 6.3)

#### Recommandations relatives à l'action 5.5

- **Effectuer un bilan d'ORPHANDEV en vue de poursuivre le développement, et prévoir les financements attendants ;**
- **Proposer la création d'un centre d'excellence sur la recherche clinique, comme celui concernant le cancer, avec des financements pérennes ;**
- **Lancer des appels d'offre pour les traitements cellulaires et géniques ;**
- **Appuyer la constitution d'une cellule d'appui au montage d'un projet de santé numérique et d'intelligence artificielle, enjeu crucial pour les années à venir.**

<sup>49</sup> French Clinical Research Infrastructure Network : Infrastructure de recherche clinique portée par l'[INSERM](#).

## Action 5.6 : Prioriser la recherche translationnelle sur les maladies rares

La démarche scientifique qui, à partir des malades, permet l'identification des gènes, l'étude de leur fonction et la compréhension des mécanismes impliqués, est particulièrement adaptée aux maladies rares. Cette démarche nécessite une coopération forte entre des équipes cliniques, de génétique et de physiopathologie et de recherche dont les intérêts médicaux et scientifiques sont partagés. Compte tenu des enjeux médicaux et scientifiques ainsi que des compétences que l'on retrouve au sein des CRMR et des FSMR, il est nécessaire de soutenir cette recherche translationnelle. A cet effet, les projets de recherche translationnelle sur les maladies rares feront l'objet d'une priorisation à l'ANR cofinancée par le MSS et le MESRI.

### Constat relatif à l'action 5.6

#### Des avancées significatives de la recherche translationnelle grâce à des financements dédiés.

Afin de prioriser la recherche translationnelle sur les MR, les équipes de recherche impliquées dans les MR ont pu bénéficier d'un budget supplémentaire de 2 M€ par an, redéployé par l'ANR sur 5 ans. Ainsi, depuis 2019, 65 projets de recherche supplémentaires ont été financés.

Les projets ayant bénéficié de la priorité mise sur la recherche translationnelle ne sont pas terminés et leur impact ne peut pas être aujourd'hui mesuré. Néanmoins, la priorité semble avoir joué le rôle escompté en attirant de nombreux postulants vers l'axe recherche translationnelle. Entre 2018 et 2022, le nombre de projets MR soumis a ainsi doublé (passant de 27 à 53) et le nombre de projets financés a été multiplié par sept (passant de 7 à 22).

Ces 22 projets (sur 53 déposés, soit un taux de réussite de 41.5 %) ont été financés à hauteur de 10.2 M€, soit une augmentation de 100 % par rapport à 2021, année où leur montant était de 5,3 M€. Ces projets étant encore en cours, l'ANR n'est pas encore en mesure de mesurer l'impact de cette priorité sur la recherche.

le rôle de l'AFM et de Genethon dans le soutien à la recherche translationnelle, notamment concernant des thérapeutiques innovantes, doit aussi être souligné.

### Recommandations relatives à l'action 5.6

- **Action à poursuivre dans l'attente de l'évaluation de l'ANR.**

# AXE 6 : FAVORISER L'EMERGENCE ET L'ACCES A L'INNOVATION

## Action 6.1 : Création d'un groupe de coordination de l'innovation sur les maladies rares

### Constat relatif à l'action 6.1

#### Un groupe de coordination de l'innovation qui n'a pas abouti.

Selon la représentante de la DGRI, outre la crise sanitaire, l'absence de financement fléché des mesures proposées à l'Axe 6 a pu entraver la réalisation de l'axe 6. Elle a aussi noté ce qu'elle considère être un « manque d'intérêt des industriels », majoritairement concentrés sur l'exploitation des données de santé, et moins sur le lancement de preuves de concepts (POCs).

Pour les acteurs académiques et les associations de malades, une des préoccupations majeures était de transformer les preuves de concept en essais cliniques et d'être plus attractifs auprès des industriels. De l'autre côté, la communauté industrielle souhaitait utiliser les bases de données (BdD) santé pour des projets soutenant leurs propres essais cliniques. Devant ces deux préoccupations légitimes mais dans l'impossibilité d'obtenir des actions concrètes, les travaux sur le livre blanc ont été arrêtés, à peine débutés, ce d'autant qu'a été rappelé par le Comité Maladies Rares du LEEM, l'existence d'un tel Livre Blanc réalisé par leurs soins, avec à peu près les mêmes acteurs et disponible pour tous.

La DGRI n'avait pas de solution à proposer pour faire fructifier les relations entre les deux communautés. C'est pourquoi, elle évoque aujourd'hui la nécessité de penser plus largement un « nouveau modèle économique », notamment en ce qui concerne le repositionnement de molécules, et la réalisation d'essais cliniques, en plein accord avec la représentante de la DGOS.

La présidente du comité MR du LEEM, satisfaite d'avoir été associée à l'élaboration du PNMR 3, a ensuite été déçue par sa déclinaison opérationnelle, beaucoup de ses demandes n'ayant pas abouti. Elle insiste tout particulièrement sur la nécessité d'envisager l'ensemble du cycle de vie du médicament pour rendre le modèle attractif et efficient, de la recherche fondamentale à la production. Ce modèle doit être travaillé collectivement, en y associant les laboratoires pharmaceutiques.

Pour le LEEM, après la dernière réunion de mars 2020, la DGRI a été recontactée, mais n'a pas donné suite. Le comité MR du LEEM n'a pas été réinterrogé quand le projet a échoué. La présidente du comité MR du LEEM insiste sur l'intérêt des industriels et leur volonté d'instaurer une continuité dans le dialogue avec les instances académiques.

L'ARIIS, quant à elle, a répondu<sup>50</sup> que des réunions de préfiguration avaient eu lieu en juin et en octobre 2019, puis que tout s'était arrêté en 2020 en raison du COVID. Elle a indiqué que l'axe 6 était structuré autour d'initiatives déjà mises en œuvre par le comité Maladies Rares du LEEM (Livre Blanc, Congrès Rare), soulignant le point de vue de membres de ce comité que le choix de l'ARIIS pour coordonner, plutôt que celui du CMR LEEM, n'avait pas été le bon.

L'existence du Club POC de la Fondation Maladies Rares a été rappelé par les acteurs. Il semble que sa « productivité » puisse néanmoins être améliorée, peu de projets concrets ayant vu le jour, semble-t-il, depuis sa création en 2017.

Un groupe a bien été composé avec la participation d'AVIESAN, ARIIS, DGRI, Industries de santé (Sanofi, ShireTakeda, Lysogene), LEEM, FMR, chercheurs/médecins académiques impliqués dans les essais cliniques, FSMR, et Alliance MR. Les premières réunions de ce groupe ont permis de proposer la rédaction d'un livre

---

<sup>50</sup> Mail du 10 juillet 2023 - Stéphanie KERVESTIN

blanc sur les nouvelles stratégies d'innovation dans les MR. Ces propositions n'ont pas pu être concrétisées, le groupe ne s'étant plus réuni à partir de 2020, en raison de la crise sanitaire.

Cet objectif du PNMR 3 n'a quasiment pas connu de réalisation concrète. Son pilotage paraît avoir abouti à une mise en veilleuse du projet, les raisons invoquées étant diverses : crise sanitaire de 2020, absence de financements spécifiques, priorités divergentes entre la communauté scientifique académique et le monde des entreprises du médicament.

Le projet est compliqué, très technique. L'échec semble résulter d'une faiblesse de la gouvernance, avec une mauvaise identification des acteurs à réunir autour de la table.

La création d'un groupe de coordination de l'innovation ayant été débuté trop tardivement, (première réunion en 2019), et ayant rapidement tourné court, les actions 2 et 3 de cet axe, sont de facto restées lettre morte. Il semble également qu'un certain nombre d'objectifs du PNMR 3 confiés à la coordination du nouveau groupe étaient déjà développées et pilotées par d'autres groupes de travail. Un travail plus cohérent sera indispensable lors de l'élaboration du PNMR 4 sur ce thème.

### Recommandations relatives à l'action 6.1

- **Mettre en place un groupe plus resserré mais aux compétences plus variées (dont un économiste de la santé), capable d'appréhender la médecine « 6P » ;**
- **Confier le pilotage à un personnalité apte à piloter un groupe aux intérêts convergents mais dont les modèles d'exécution diffèrent ;**
- **Etablir un dispositif qui mette en relation les porteurs de projets POC et les décideurs du monde des entreprises aptes à les développer ;**
- **Analyser le modèle économique existant sur le changement d'échelle entre la POC et l'industrialisation, identifier ses forces, ses faiblesses et faire des propositions pertinentes d'adaptation ;**
- **S'interroger sur la pertinence de l'échelle nationale, à l'heure des développements cliniques internationaux, notamment dans le cas des maladies ultra-rares ;**
- **S'assurer que chaque nouvelle mesure est adéquatement financée.**

## Action 6.2 : accompagner l'accès au marché de l'innovation pour les MR

### Constat relatif à l'action 6.2

**Un accès au marché de l'innovation pour les MR est encore très restreint, malgré des initiatives récentes.**

Sur les 7000 maladies rares identifiées, 84 % ont une prévalence de 1/1000 000 et ne bénéficient d'aucun dispositif commercial.

Un accompagnement à l'accès au marché de l'innovation pour les MR a été initié avec la mise en place, par l'IreSP,<sup>51</sup> d'un portail national des études en santé, France Recherche en Santé Humaine (FreSH), qui vise à :

- Recenser l'ensemble des études de recherche en santé conduites en France (observationnelles et essais cliniques) ;
- Assurer une interopérabilité avec les registres européens et internationaux ;
- Améliorer la visibilité des recherches conduites en France ;
- Promouvoir les collaborations entre équipes de recherche ;
- Faciliter la réutilisation secondaire des données.

L'enregistrement sur ce portail sera obligatoire dans un but d'exhaustivité. Une adaptation de FreSH pour les MR est en cours et Orphanet (voir action 11.2) participe au groupe de travail chargé de définir ses fonctionnalités.

Cependant, le portail FreSH, mis en place par l'IRESP pour répondre à une logique de « science ouverte », est un portail de référence sur l'ensemble des études individuelles en santé. Son objectif, ambitieux mais large, n'est pas directement en cohérence avec l'action 6.2 (accompagnement de l'accès à l'innovation pour le MR), même si l'adaptation de FreSH pour les MR est en cours avec la participation d'Orphanet, pour tenter d'y insérer un item obligatoire MR et un module optionnel de métadonnées MR.

Concernant l'établissement d'une cartographie des dispositifs de soutien à l'innovation en lien avec le Conseil Scientifique des Industries de Santé (CSIS) et le conseil stratégique des filières, l'Agence de l'Innovation a été lancée le 31 octobre 2022, qui pourrait jouer le rôle de guichet unique pour les porteurs d'innovation, avec une possible prise en compte des spécificités MR.

Enfin, le développement et la soutenabilité financière des centres de bio-production de biothérapies de grade pharmaceutique, pourrait s'appuyer sur la stratégie d'accélération en biothérapies et bio-production de thérapies innovantes, annoncée par le Président de la République en juin 2021 avec :

- en amont, un PEPR pour développer la recherche et les biothérapies (80 M€) ;
- la fabrication de démonstrateurs préindustriels (30 M€ sur trois ans) ;
- en aval, l'Agence France Bioproduction<sup>52</sup>, qui correspond au niveau industriel.

### Recommandations relatives à l'action 6.2

- **Porter les problématiques MR d'accès au marché de l'innovation auprès de l'AIS ;**
- **Veiller à l'intégration des MR dans la stratégie d'accélération en biothérapies et bio-production de thérapies innovantes ;**
- **Sortir du cadre académique et accepter l'incertitude pour trouver de nouveaux modèles financiers.**

---

<sup>51</sup> Institut de recherche en santé Publique

<sup>52</sup> Structure de pilotage scientifique et industriel, dont l'objectif est de faire de la France le leader de la bioproduction à l'horizon 2030, objectif au sein duquel les MR sont clairement identifiées.

## Action 6.3 : mettre en place des dispositifs spécifiques pour les MR s'agissant de la recherche et du développement

L'évaluation de cette action, qui entre dans le périmètre de l'axe 6, est à considérer en lien avec l'évaluation de l'action 5.5 (développer le soutien à la recherche clinique existante).

### Constat relatif à l'action 6.3

**Des projets ambitieux de recours aux partenariats public/privé (PPP), sous l'égide d'OrphanDev, pour créer des centres dédiés à l'innovation MR**

L'objectif de l'élargissement **du réseau OrphanDev** était de parvenir à une plus grande transversalité conformément aux préconisations des rapports d'expertise du HCSP et du Hcéres, en constituant un espace de dialogue et de concertation pour décloisonner les sphères industrielles et académiques et accélérer la mise à disposition des innovations pour les malades.

L'accélération de **l'accès aux innovations**, a mobilisé les acteurs industriels, des représentants des filières et des patients en 2021 et 2022, pour proposer une évolution du dispositif d'évaluation des médicaments pour maladies rares, s'appuyant sur le recueil des données de vie réelle et permettant une durée d'évaluation plus longues pour prendre en compte l'évolution lente de certaines pathologies. Ces propositions ont fait l'objet d'une publication dans le *Rare Diseases Orphan Diseases Journal* (RDODJ)<sup>53</sup>. Elles sont en lien avec les avancées proposées par les filières et la BNDMR sur l'observatoire des traitements et la mise en place d'un set minimal de données traitements dans BaMaRa<sup>54</sup>.

Le groupe OrphanDev a participé à l'élaboration d'un projet de préfiguration de **centres labellisés d'investigation dédiés à l'innovation sur les maladies rares**, sur le modèle des CLIPs développés par l'Inca en oncologie. Les travaux menés en collaboration avec Pedstart, FCRIN et la coordination des CIC visent à développer des centres d'excellence, à valence pédiatrique, en partenariat public/privé, capitalisant les certifications et structurations existantes dans les maladies rares. OrphanDev souhaite monter un réseau F-Crin sur les thérapies géniques, plusieurs hypothèses de financement pouvant être envisagées dans le PNMR4.

OrphanDev s'est en outre associé aux travaux du groupe français sur le **partenariat maladies rares concernant** la recherche clinique et les partenariats public/privé. Le modèle unique d'interface public-privé sur l'innovation dans les maladies rares, que constitue le réseau OrphanDev, est une spécificité, plébiscitée par les parties prenantes, qui pourrait notamment être développée en partenariat avec d'autres initiatives similaires extra-nationales. A ce titre, compte tenu de ces avancées, que l'on sait « au milieu du gué », OrphanDev souhaite être l'opérateur moteur des PPP pour la recherche clinique MR en France et en Europe et avoir la responsabilité d'un axe Innovation dans le PNMR 4.

### Un manque de prise en compte des initiatives européennes existantes

Cent cinquante-huit partenariats publics-privés ont déjà été conduits à l'échelon européen sur les maladies rares, sur des thèmes très variés (diagnostic, données, résultats, essais cliniques). Les travaux se déroulent souvent « en silo » alors que la France dans ce domaine représente un terrain fertile dont les expériences pourraient être reprises et, parallèlement, pourrait bénéficier des expériences européennes.

### Recommandations relatives à l'action 6.3

- **Rechercher un modèle économique susceptible de rapprocher le monde de la recherche académique et le secteur industriel (partenariats public-privé (PPP) ;**

<sup>53</sup> <https://rdodjournal.com/article/view/4942>

<sup>54</sup> Voir action 4.3

- **Considérer le développement du médicament maladies rares dans tout son continuum, en considérant les modèles d'attractivité et de partenariat sur tout le champ (recherche fondamentale, accès aux données de santé, essais cliniques, réforme de l'évaluation du médicament pour maladies rare, négociations de prix cohérents avec les prix européens) ;**
- **Travailler avec France Biolead au développement d'outils et d'éléments d'attractivité spécifiques à la bio-production de MI pour les maladies rares ;**
- **Elaborer des recommandations de bonnes pratiques à l'usage des académiques en phase de recherche pré-clinique (avant écriture des protocoles) ;**
- **Faire évoluer, en lien avec les industriels (Leem, FB, EFPIA), la réglementation des médicaments repositionnés, incluant les questions essentielles de prix, de responsabilité et de pharmacovigilance ;**
- **Pour toutes ces recommandations, tenir compte des initiatives Européennes, afin d'éviter les duplications inutiles et d'assurer une représentation de la recherche française dans ces initiatives.**

## AXE 10 : RENFORCER LE ROLE DES FILIERES DE SANTE MALADIES RARES

### Action 10.1 : Attribuer des missions complémentaires aux FSMR par rapport à leurs missions actuelles

**Les missions initiales des FSMR seront étendues en adéquation avec les actions du plan et seront déclinées pour permettre une évaluation individuelle et collective**

**Afin que les missions aient une articulation effective et productive avec les CRMR, il sera institué un comité consultatif multidisciplinaire par filière.**

#### Constat relatif à l'action 10.1

**Une réussite notable des filières en matière d'organisation des soins et de financement des CRMR, mais un rôle très réduit en matière de recherche.**

Lors de la labellisation, les missions initiales des FSMR ont été étendues en adéquation avec les actions du PNM3 et sont déclinées pour permettre une évaluation individuelle et collective.

Chaque FSMR doit repérer les parcours du diagnostic des patients et élaborer des arbres décisionnels. L'objectif est d'avoir à terme une harmonisation des parcours de diagnostic et de soins pour chaque FSMR.

« Les missions de coordination dans le champ des maladies rares sont étendues à d'autres acteurs : Orphanet, RaDiCo, la BNDMR, la HAS, l'ANSM, les différents groupes de travail, le Plan France Médecine Génomique 2025 et l'European joint program-RD. » La réponse du ministère reprend littéralement l'énoncé de l'action 10.1, sans apporter de précisions.

Les auditions menées par le comité ont permis de recueillir des éléments plus concrets et de constater que les filières n'avaient pas vocation à être des structures de recherche et que leur rôle dans ce domaine devait être plus modeste (« le haut de la pyramide ne leur convient pas »).

En matière d'organisation des soins et de financement, le rôle des filières est bien identifié et reconnu. Si les CRMR ont réussi leurs missions, ils le doivent aux filières, qui mettent « de l'huile dans les rouages », notamment en transférant des financements (qui transitent par l'hôpital) dans les CRMR.

En revanche, le rôle des filières en matière de recherche apparaît réduit. Il semble se limiter à des actions de communication et d'animation (web, newsletters) également dévolues aux centres de référence, mais très éloignées des missions opérationnelles de recherche. Eloignées du cœur de la recherche, elles jouent un rôle de facilitation (en aidant à remplir les dossiers d'AAP notamment) et non de coordination ou d'impulsion.

Il faut souligner l'initiative de l'AFM-Téléthon et de la Fondation Maladies Rares de créer un AAP Filières Maladies Rares doté de 1 million € en 2022 sur la thématique « Preuves de concepts thérapeutiques innovants », qui a permis de financer 6 projets soutenus par une ou plusieurs filières MR (44 lettres d'intention avaient été soumises et 15 dossiers complets avaient été présélectionnés). Cet AAP a été renouvelé en 2023 pour le même montant avec 71 lettres d'intentions soumises, 15 dossiers complets sélectionnés et des résultats prévus fin 2023. Ceci montre l'intérêt que les filières ont d'encourager des activités de recherche.

### Action 10.2 : Structurer le COPIL des FSMR

**Le comité de pilotage des filières préexistant évoluera :**

- **Ses réunions seront organisées conjointement par le MSS et le MESRI ;**

- **Les associations de malades ainsi que les acteurs nationaux des maladies rares comme Orphanet, MRIS, RadiCo, la FMR et l'IHU Imagine seront régulièrement invités ;**
- **Les échanges inter-filières seront nourris par le travail de groupes thématiques (Diagnostic, Thérapeutique, Bases de données et Bio-banques, Recherche, Europe, Parcours de soin, Formation) en articulation étroite avec les comités consultatifs multidisciplinaires des filières.**

### **Constat relatif à l'action 10.2**

**Une action mise en œuvre sur la forme, mais dont les résultats, en matière de recherche, demeurent peu visibles.**

Pour répondre à cet objectif, la gouvernance et les missions du comité de pilotage (COPIL) des FSMR ont évolué. Ces réunions sont organisées conjointement par le MSP et le MESRI. Les associations de malades et d'autres acteurs nationaux (comme Orphanet, RaDiCo, la FMR et l'IHU IMAGINE) doivent être régulièrement invités. Les groupes thématiques créés en 2019 soutiennent les échanges interfilières sur différents sujets (Europe, diagnostic, recherche, bases de données et bio banques, parcours de soins, formation et thérapeutique) et sont suivis par le COPIL

Le partage d'expertise, la mutualisation des connaissances et des compétences sont au cœur de ce projet.

L'action 10.2 paraît avoir été mise en œuvre à la lettre, tel qu'indiqué dans le PNMR 3. Cependant son champ est vaste et la réponse apportée l'a également été, couvrant un domaine très étendu (Europe, diagnostic, recherche, bases de données et bio banques, parcours de soins, formation et thérapeutique) sans que le volet recherche transparaisse nettement.

## Action 10.4 : Renouvellement des FSMR

L'échéance du mandat des FSMR s'achevant en 2018, après une évaluation du périmètre des FSMR et de leur cohérence avec les ERN, un nouveau processus de désignation des FSMR au travers d'un projet intégrant la prise en charge sanitaire, médico-sociale, recherche et innovation et formation, porté par un animateur candidat, sera réalisé courant 2018.

### Constat relatif à l'action 10.4

#### Un renouvellement effectué conformément au plan.

La première labellisation des filières de santé maladies rares remonte à 2014. Comme prévu par le PNMR 3, les 23 FSMR ont été labellisées en juin 2019 jusqu'en 2023 par des groupes d'experts (cliniciens, recherche et parcours de soin).

## Action 10.5 : Consolider les moyens de fonctionnement des FSMR

Afin d'assurer leurs évolutions de fonctionnement quant à la mise en œuvre de leurs missions :

- Une convention « Ministère des Solidarités et de la Santé/FSMR/Etablissement hébergeant la FSMR/ARS de rattachement » clarifiera les modalités d'attribution des crédits socles alloués pour leur fonctionnement (hors AAP spécifiques) ;
- Un règlement intérieur socle précisant les membres de droit (représentant des équipes de recherche, représentant des associations...) et les missions sera décliné par FSMR, agrégé des alinéas spécifiques à leur domaine ;
- Des accords de consortiums pourront être mis en place pour clarifier les répartitions des financements, les règles de propriété intellectuelle, mandataire unique etc.

### Constat relatif à l'action 10.5

#### Des moyens de fonctionnement adaptés aux nouvelles missions des FSMR

Les moyens alloués aux FSMR ont été augmentés par le ministère des Solidarités et de la Santé afin qu'elles puissent remplir leurs nouvelles missions. A la suite des revalorisations « Ségur », les filières ont reçu un montant de 1 million d'euros supplémentaire sur 5 ans pour financer les nouvelles missions issues du PNMR 3 (13,7 millions d'euros en 2021 et 13,9 millions d'euros en 2022).

## Action 10.6 : Encourager les établissements de santé à mettre en place des plateformes d'expertise maladies rares pour renforcer l'articulation inter-filières au sein des établissements siège de plusieurs centres labellisés

Les plateformes d'expertise maladies rares regroupent au sein d'un groupe hospitalier universitaire, d'un groupe d'établissements de santé ou d'un groupement hospitalier de territoire, les centres de référence qui organisent le réseau de soins autour de différentes maladies rares, les laboratoires de diagnostic et les unités de recherche ainsi que les associations de personnes malades concernées.

Ces plateformes ont pour objet de partager l'expertise et mutualiser les connaissances et les compétences à un échelon local afin de :

- Améliorer la visibilité des centres labellisés maladies rares ; Soutenir l'innovation diagnostique et thérapeutique et la recherche ;
- Renforcer les liens, entre les centres et les associations de malades ;
- Favoriser l'implémentation de bases de données maladies rares ;
- Faciliter les actions médico-sociales dans les centres.

Les plateformes d'expertise maladies rares n'ont pas vocation à remplacer les structures existantes, comme les centres de compétences ou les filières nationales. Au contraire, elles visent à mieux travailler ensemble à l'échelle des établissements de santé.

### Constat relatif à l'action 10.6

#### Une mise en place progressive des plateformes, dont l'évaluation est encore incomplète.

Grâce à un groupe de travail dédié, des plateformes d'expertise maladies rares (PEMR) ont été mises en place via des appels à projets lancés en août 2019 et avril 2021. Ces PEMR s'appuient sur les centres de référence, les laboratoires de diagnostic et les unités de recherche ainsi que les associations. Elles proposent une offre de recherche et/ou un accompagnement médical et social correspondant à la prise en charge des patients porteurs de maladies rares. Chaque plateforme d'expertise fait partie d'un ou plusieurs CHU, d'un groupe d'établissements de santé ou d'un GHT. Il y a désormais 23 PEMR au total en 2021, avec une progression continue (9 nouvelles PEMR créées en 2021-2022).

En raison des dates des appels à projet (2019 et 2021), les PEMR présentent des états d'avancement différents. De manière générale, les FSMR rapportent avoir mis en place une communication rôdée avec une accessibilité et une visibilité accrue (grâce aux sites internet et réseaux sociaux), ainsi que, pour certaines PEMR, des équipes stables et s'étoffant. Les PEMR ont notamment permis de pérenniser et de renforcer des liens avec les principaux acteurs des territoires. Elles ont pu recenser les besoins des centres labellisés maladies rares (CRMR/CCMR/CRC) et des associations de patients, et ainsi cibler les premières actions (participation au déploiement de BaMaRa, soutien pour des recrutements, organisations d'actions transversales et de rencontres...).

#### Des fragilités d'ordre administratif.

Toutefois, certaines difficultés sont aussi remontées comme les retards et parfois, des erreurs de recrutement, ainsi que l'assimilation parfois compliquée des notions administratives et comptables nécessaires au bon fonctionnement des plateformes d'expertise.

### Recommandations concernant les actions 10.1 à 10.6 :

- Clarifier les missions des différents réseaux (filiales, CRMR, plateformes d'expertises MR, comités de pilotage des filiales, ERN, réseaux de biologistes) afin d'éviter les doublons ;
- Indiquer quel type de recherche est susceptible d'être dévolu aux filiales (recherche clinique ou translationnelle) et surtout que leurs missions sont avant tout d'appui à la recherche (animation, coordination...). Certains projets collaboratifs à l'échelle de la filiale pourraient être intéressants. Il ne semble pas y avoir de rôle d'opérateur de recherche à prévoir pour les filiales ;
- Introduire les laboratoires de génétique dans la gouvernance de ces réseaux, afin de parvenir à une coopération clinico-biologique plus étroite ;
- Suivre la structuration du réseau de recherche clinique (CRN – Clinical Research Network) au sein du partenariat Maladies Rares (ERDERA) afin d'assurer et faciliter l'intégration des réseaux et filiales Maladies Rares français.

## AXE 11 : PRECISER LE POSITIONNEMENT ET LES MISSIONS D'AUTRES ACTEURS NATIONAUX MALADIES RARES

L'action 11.4 (Renforcer le rôle de RaDiCo dans l'intégration des données de recherche pour les maladies rares) est présentée avec l'axe 3 pour des raisons de cohérence thématique.

### Action 11-1 : Poursuivre et amplifier la contribution des associations de malades et leurs proches à la définition et à la mise en œuvre de la politique en faveur des maladies rares.

#### Constat relatif à l'action 11.1

##### Une contribution des associations en matière de recherche MR qui est reconnue.

S'agissant de la recherche participative, le constat est fait que des personnes très motivées sont capables de contribuer fortement à l'avancée de la recherche. Les associations ont un rôle essentiel pour pousser les chercheurs vers certains domaines.

##### Un rôle entravé, dans certains cas, par un défaut de compétences scientifiques.

Toutes les associations n'ont pas le même niveau de formation. Dans l'objectif de renforcer leur contribution à la mise en œuvre de la politique en faveur des MR, la FMR apporte son aide sur le plan scientifique. Elle publie sur Internet un guide pour aider les associations à structurer leur activité de recherche et à monter des projets avec :

- L'identification de la cible de recherche ;
- Le lancement de l'appel à projet ;
- La constitution d'un jury ;
- La définition du budget ;
- La contractualisation avec quatre organismes (INSERM etc..) pour le suivi scientifique des projets et leur évaluation financière.

La promotion et le développement d'applications de *patients reported outcomes* et d'information aux patients via BaMaRa peut constituer un levier.

#### Recommandations relatives à l'action 11.1 :

- **Inscrire ces actions dans la durée par le PNMR 4 ;**
- **Apporter un complément de ressources en vue de renforcer le dialogue fécond entre patients, cliniciens et chercheurs ;**
- **Encourager la recherche participative et les innovations en matière de collecte de données (self reported outcomes) ;**
- **Encourager d'autres formes d'organisation, avec, par exemple, des médiateurs scientifiques au niveau des filières, pour mieux prendre en compte l'expression des besoins des patients ;**
- **Renforcer la place de la recherche en SHS dans les échanges entre associations et chercheurs.**

## Action 11.2. Conforter ORPHANET dans son rôle et pérenniser son financement.

Les informations sur les ressources et l'organisation du parcours de soin en France seront complétées pour répondre au mieux aux besoins d'information (situations d'urgence, handicaps induits, documents d'information pour les malades) de l'ensemble des acteurs du domaine.

- Orphanet poursuivra son action dans la production, l'actualisation et la diffusion de la nomenclature ORPHA, nécessaire à l'interopérabilité et à la réutilisation des données des maladies rares en France et en Europe.
- La réflexion sur la pérennisation financière et le statut d'Orphanet qui a débuté dans le cadre de l'action conjointe RD-Action sera menée à son terme.

### Constat relatif à l'action 11.2

**La plateforme ORPHANET : un dispositif clé, de dimension mondiale, pour la recherche dans les maladies rares, dont le statut a été conforté par le PNMR3.**

La plateforme d'information ORPHANET est reconnue comme la plus grande ressource mondiale de connaissances et d'informations sur les maladies rares utiles pour la recherche, mais aussi pour établir et améliorer le diagnostic, ainsi que la prise en charge et le traitement des patients. ORPHANET maintient également la nomenclature ORPHANET des maladies rares (ORPHAcodé), essentielle pour le traitement des données sur les MR dans les systèmes d'information de santé et de recherche.

Structure pilotée par l'Inserm, qui contribue pour 48 % au budget total de ses activités centrales, elle héberge 5 millions de données, est consultée par 20 millions d'utilisateurs par an dans 42 pays, en neuf langues. C'est la seule ressource mondiale spécifique maladies rares, qui permet d'implémenter un système de codification (la nomenclature ORPHAcodé), seul langage précis et spécifique pour identifier précisément une maladie et générer des données réutilisables pour la recherche.

ORPHAcodé est au cœur de l'interopérabilité des données. La BNDMR fonctionne sur la codification Orpha. Elle a ainsi reçu 30 demandes d'évolution émanant des FSMR, dont 10 traitées et 6 en cours. Vingt codes ORPHA ont été créés, 19 ont été modifiés, 12 ont été inactivés et 6 gènes liés à un code ORPHA ont été ajoutés. L'appariement de la BNDMR avec le SNDS grâce à ORPHAcodé devrait permettre l'exploitation de données encore inexploitées (cause du délai de diagnostic, déterminants sociaux).

ORPHAcodé facilite la réutilisation des données dans les actions de recherche pour le pilotage de l'EJPRD, Solve RD (outil de priorisation du phénotype) ou ERICA, dans lesquels ORPHANET a participé aux projets de codification.

En permettant des combinatoires avec les registres et les cohortes, ORPHANET contribue à produire de nouvelles connaissances, ainsi que des synthèses et des rapports (les cahiers d'ORPHANET).

Parmi quelques réalisations :

- Estimer la prévalence ponctuelle au niveau mondial des maladies rares ;
- Comparer les cas résolus/non résolus ;
- Services réutilisables par EJP-RD, ERICA.<sup>55</sup>

**Un financement dont la pérennisation n'est toujours pas assurée**

---

<sup>55</sup> European Rare disease research coordination and support : plateforme permettant d'accéder à tous les travaux de recherche des ERN et capacités d'innovation

ORPHANET n'a pas de financement spécifique. Les activités sont financées en mode projet, sur des périodes limitées, avec des crédits fléchés, renégociés chaque année. Dans le cadre du PNMR 3, la Direction Générale de la Santé (DGS) a octroyé une subvention triennale de 300 000 € par an pour, notamment, la classification des MR et l'actualisation de leur nomenclature.

Le cœur de métier d'ORPHANET, en tant que base de connaissances (évolutions techniques, valorisation des données), n'est pas financé en tant que tel, et les actions en données de santé et de recherche ne sont pas fléchées.

Le remplissage des fiches MR dans ORPHANET et leur actualisation dépend de la bonne volonté des cliniciens, alors qu'elles sont essentielles pour que la structure joue son rôle au niveau international (un seul emploi est financé pour mettre à jour les fiches maladie et coordonner la mise à jour sur les ERN).

Une proposition de projet pilote n'a pas connu de retour de la Commission européenne, qui a arrêté son soutien pour la codification et l'implémentation de la codification dans les pays européens.

Néanmoins, le plan de pérennisation d'ORPHANET fait l'objet d'une attention particulière de la Commission Européenne, via le Groupe de promotion et prévention (SGPP) au sein duquel la DGS représente la France. Ainsi, un financement a été établi suite à des discussions au sein des groupes de travail du programme santé EU4Health, en lien avec les ERNs (Réseaux européens de référence) qui ont abouti à un financement sous forme de « Direct Grant » octroyé au développement d'un réseau de nœuds « Nomenclature ORPHANET » dans les différents pays.

La codification avance toutefois dans certains pays. L'Allemagne a par exemple promulgué une loi qui oblige tous les hôpitaux à utiliser ORPHAcod pour les patients hospitalisés porteurs d'une maladie rare.

**En conclusion**, si le statut d'ORPHANET a été bien conforté, sa pérennisation financière n'est toujours pas assurée, tout au moins à l'échelon national.

### Recommandation action 11.2 :

- **Mieux valoriser les ressources françaises en levant deux facteurs bloquant en France : la demande d'autorisation aux patients pour communiquer les données à d'autres bases ; les difficultés rencontrées par le Health Data Hub ;**
- **Relancer la codification et son implémentation dans les ERN ;**
- **Sensibiliser les cliniciens à l'importance de l'actualisation des fiches d'ORPHANET ;**
- **Instituer un financement spécifique pérenne d'ORPHANET, pour assurer son cœur de métier, notamment l'actualisation des fiches.**

## Action 11.3. Rapprocher la Fondation Maladies Rares des alliances de Recherche

L'apport de la Fondation Maladies Rares est particulièrement reconnu pour le développement de modèles animaux de maladies rares, les projets de génomique, les criblages thérapeutiques, ainsi que dans le domaine des sciences humaines et sociales, ou l'aide à l'innovation.

### Constat relatif à l'action 11.3

#### Le rapprochement non abouti de la FMR avec les alliances de recherche.

Dans un objectif d'intégrer la FMR à la dynamique des actions proposées sur les MR, tout en gardant son statut et ses sources de financements, il avait été proposé d'établir une relation plus intégrée à l'Alliance AVIESAN.

Le rapprochement de la FMR avec les alliances de recherche n'a pas abouti, mais ce constat est à analyser à la lumière du rapport Gillet sur l'écosystème de la recherche en France et du faible rôle des alliances

#### La FMR n'en joue pas moins un rôle spécifique dans la recherche sur les maladies rares, mais dont le financement public n'est plus assuré.

Un rapprochement scientifique de la FMR dans l'IT-GBB a toutefois été établi depuis avril 2018, par l'intégration de la Directrice l'IT-GGB dans le SAB (*Science Advisory Board*) de la FMR (réunion annuelle et analyse des rapports annuels d'activité□).

Par sa vision transversale, la FMR a une place spécifique dans la recherche sur les MR. Pour aider les associations sur le plan scientifique, elle a publié un guide de la recherche interactif sur Internet décrivant :

- L'identification de la cible de recherche ;
- Le lancement de l'AAP ;
- La constitution du jury ;
- La définition du budget ;
- La Contractualisation avec des organismes de recherche (INSERM, CNRS...).

Le club POC (*Proof Of Concept*), qui valorise les preuves de concept, en collaboration avec le Leem, met bien en lien les équipes de recherche académique avec des industriels.

Toutefois, la FMR ne reçoit plus de financement de l'INSERM et de la CNSA depuis la fin du PNMR 2.

### Recommandations relatives à l'action 11.3 :

- **Inscrire les actions de la FMR dans la durée dans le PNMR 4, notamment en invitant l'INSERM, la CNSA et le CNRS (pour la recherche en SHS) à soutenir financièrement la FMR ;**
- **Renforcer le club POC au niveau national ;**
- **Prévoir un complément de ressources pour ces initiatives.**

# ANNEXES

## I. Lettre de saisine adressée au président du HCSP et au président du Hcéres par la DGOS et la DGRI



**Anne-Sophie LAPOINTE**  
Cheffe de projet mission maladies rares  
Direction générale de l'offre de soins  
Ministère de la santé et de la prévention  
Tél. 06 32 38 15 46  
Mél. : [anne-sophie.lapointe@sante.gouv.fr](mailto:anne-sophie.lapointe@sante.gouv.fr)  
D-22-010917

Paris, le 09 octobre 2022

**Anne PAOLETTI**  
Directrice scientifique, secteur biologie santé  
Direction générale pour la recherche et l'innovation  
Ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation  
Tél. 01 55 55 90 30  
Mél. : [anne.paoletti@recherche.gouv.fr](mailto:anne.paoletti@recherche.gouv.fr)

Messieurs les Présidents,

Le troisième plan national maladies rares (PNMR3) a été lancé le 4 juillet 2018. Ce plan interministériel est piloté par le ministère de la santé et de la prévention et plus spécifiquement par la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS), en étroite coordination avec la Direction Générale de la Recherche et de l'Innovation (DGRI) du ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche. Initialement programmé pour une durée de 5 ans, il a été prolongé d'un an et arrivera à échéance fin 2023. Cette lettre de saisine a pour objet de solliciter le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) et le Haut Conseil de l'Évaluation de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur (HCERES) afin d'évaluer les actions du PNMR3.

Les deux premiers plans nationaux maladies rares ont concentré leurs efforts sur la structuration de l'offre de soins et le soutien aux actions de recherche. Le premier plan (2005-2008) a permis la mise en place d'une architecture organisant la prise en charge des patients par la création et le développement de centres de référence maladies rares (CRMR). Son évaluation a été conduite par le HCSP. Le deuxième plan (2011-2016) a permis la labellisation des filières de santé maladies rares (FSMR) et la création de la Banque Nationale des Données Maladies Rares (BNDMR). Il a été évalué par le HCSP pour les aspects liés à la prise en charge du patient, et par le HCERES pour les aspects liés à la recherche.

Monsieur Didier Lepelletier  
Président  
Haut conseil de la santé publique  
14 avenue Duquesne  
75350 Paris 07 SP

Monsieur Thierry Coulhon  
Président  
Haut Conseil de l'évaluation de la recherche  
et de l'enseignement supérieur  
2 rue Albert Einstein  
75013 Paris

14, avenue Duquesne – 75350 Paris 07 SP – Tél. 01 40 56 60 00  
[solidarites-sante.gouv.fr](http://solidarites-sante.gouv.fr)  
21 rue Descartes - 75005 Paris – Tél 01 55 55 10 10  
[enseignementsup-recherche.gouv.fr](http://enseignementsup-recherche.gouv.fr)

Les rapports remis respectivement en décembre 2015 et mai 2016 par le HCERES et le HCSP ont souligné les progrès apportés par le PNMR2. La prise en charge des patients a bénéficié d'améliorations notables. L'errance diagnostique, principal problème identifié lors du premier plan national maladies rares, a diminué : l'effort d'information, le développement du site Orphanet, l'effort de formation des professionnels à la prise en charge des maladies rares ont contribué à cette amélioration. Le bilan en terme de recherche du PNMR2 a également présenté de nombreuses avancées, notamment concernant la recherche académique, les essais cliniques et la recherche translationnelle.

Les rapports d'évaluation ont néanmoins pointé certaines insuffisances et inquiétudes. Par conséquent, plusieurs recommandations en vue du PNMR3 ont été formulées. Les comités avaient estimé indispensable que la gouvernance du plan soit placée à un haut niveau et qu'elle bénéficie d'un aval et d'un suivi politique actif. D'autres points ont été soulevés, notamment concernant la nécessité de clarifier les missions des Filières de santé maladies rares (FSMR), des centres de référence maladies rares (CRMR) et des centres de compétence maladies rares (CCMR) pour gagner en efficacité et consolider l'architecture ainsi créée. Concernant les bases de données, il avait été recommandé de continuer à structurer et à déployer la BNDMR tout en permettant son interopérabilité avec d'autres bases de données. Du point de vue de la recherche, le rapport du HCERES avait souligné l'importance de réaliser des études sur les implications psychologiques, sociologiques et sociétales des maladies rares au bénéfice des patients et de tendre vers une investigation clinique plus performante. Le troisième plan a pris en compte ces diverses recommandations pour construire ses 11 axes.

Nous souhaitons désormais vous confier la tâche d'évaluer les actions du PNMR3. Lors de l'évaluation du PNMR2, le HCSP a eu déjà l'expérience d'une évaluation conjointe avec l'HCERES en toute indépendance et en respectant les méthodologies propres à chacun. Pour 2023, un comité mixte composé de représentants des deux hauts conseils (présidents, vice-présidents, secrétariat général, autres membres...) sera mis en place pour faire une synthèse commune des deux évaluations distinctes soin et recherche qui ont leur propre méthodologie d'évaluation. Les conclusions de ce comité mixte permettront la rédaction d'un rapport unique de recommandations. Nous vous laissons le soin de constituer ce comité mixte soin et recherche composé d'experts indépendants incluant des membres internationaux. Il devrait être constitué majoritairement de cliniciens, de chercheurs spécialistes des maladies rares, de médecins de santé publique et de représentants d'associations de patients dans le champ des maladies rares.

Dans le domaine des maladies rares, l'offre de soins et la recherche sont étroitement liées avec des objectifs partagés, la qualité de la recherche ayant un retentissement direct sur la qualité des soins. Cette évaluation conjointe du PNMR3 par le HCSP et le HCERES permettrait d'avoir une vision croisée sur l'apport de cette complémentarité soins/recherche.

Cette évaluation aura pour objectif d'évaluer les aspects liés à la prise en charge diagnostique des patients et thérapeutique, à la collecte des données de santé, à la formation et l'information mais également à l'accompagnement à l'autonomie.

Pour la recherche, il conviendrait d'analyser l'impact des différentes actions réalisées notamment la mise en œuvre au sein du programme prioritaire de recherche (PPR) maladies rares du PIA3 et le renforcement de la recherche translationnelle dans l'appel à projet générique de l'Agence nationale de la recherche (ANR).

Il conviendrait également de mesurer l'impact des réalisations françaises au niveau européen, la France étant considérée comme moteur dans la politique européenne des maladies rares. Par ailleurs, certaines actions menées au plan européen, peuvent avoir des conséquences directes sur la prise en charge des patients et la recherche nationale (réseaux européens de référence, ORPHANET, European Joint Program, actions conjointes...).

Une attention particulière pourrait être aussi portée sur les efforts demandés en matière de gouvernance du plan et de pilotage des actions, de coordination entre les secteurs sanitaire et médico-social, de structuration des FSMR et de déploiement de la BNDMR.

L'objectif de cette évaluation est également de dégager les grands axes de la politique devant être poursuivie pour les années à venir dans ce domaine très sensible et complexe des maladies rares et qui mobilise de nombreuses associations de patients et de familles.

Anne-Sophie Lapointe, cheffe de projet de la Mission Maladies Rares à la DGOS (Ministère de la santé et de la prévention), et Anne Paoletti à la DGRI (Ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation) se tiennent à votre disposition pour vous apporter toute information utile sur ce dossier.

Nous souhaiterions une remise du rapport conjoint pour le deuxième semestre 2023.

Dans l'attente de votre réponse, nous vous prions d'agréer, Messieurs les Présidents, l'expression de notre sincère considération.

La Directrice Générale de l'Offre de Soins

par intérim



Cécile LAMBERT

Direction Générale de la Recherche et de l'Innovation  
La Directrice Générale



Claire GIRY

## II. Lettre de mission adressée au président du comité d'experts par le président du Hcéres



Le Président

Professeur Didier Houssin  
Président du Comité  
Troisième plan national maladies rares

**Objet :** Lettre de mission –  
3<sup>e</sup> plan national maladies  
rares

**Réf :** TC N° 822-2023

**Affaire suivie par :**  
Thierry Pineau  
Conseiller scientifique  
coordonnateur  
[thierry.pineau@hceres.fr](mailto:thierry.pineau@hceres.fr)

Paris, le 29 mars 2023,

Cher collègue,

Je vous remercie vivement d'avoir accepté de présider le comité d'experts chargé de l'évaluation du troisième plan national maladies rares (PNMR3).

Ce comité aura pour mission d'évaluer les aspects liés à la recherche du PNMR3 tandis qu'un comité mandaté par le Haut conseil de la santé publique (HCSP) en évaluera les aspects liés à la prise en charge du patient, selon les termes de la saisine cosignée par la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) et la Direction générale de la recherche et de l'innovation (DGR).

Le rapport d'évaluation élaboré par le comité que vous présiderez sera rédigé sous votre responsabilité en coordination avec le conseiller scientifique en charge de cette mission, le Professeur Gérard Bréart, qui veillera au bon déroulement des différentes étapes du processus.

Votre participation au comité d'évaluation en tant que président donnera lieu à une compensation indemnitaire de 6 000 euros bruts et l'ensemble des frais associés seront pris en charge par le Hcéres.

Il conviendrait que le comité aboutisse à des conclusions et des préconisations, communicables oralement aux requérants, pour la fin du mois de septembre 2023. Un comité mixte Hcéres - HCSP sera alors mis en place pour élaborer une synthèse des deux évaluations et permettre la rédaction d'un rapport unique de recommandations en décembre 2023.

Vous remerciant encore de votre implication dans la réalisation de l'évaluation du troisième plan national maladies rares, je vous prie d'agréer, Cher collègue, l'expression de mes salutations distinguées.

Thierry Couhin  
  
Président du Hcéres

2 rue Albert Einstein  
75013 Paris, France  
T. 33 (0)1 55 55 60 10  
[hceres.fr](http://hceres.fr)

Haut Conseil de l'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur

### III. Composition du comité d'experts

- Pierre Buekens
- Christian Deleuze
- Roseline Favresse
- Didier Houssin (président)
- Jean-Louis Mandel
- Anne-Christine Priozet (rapporteur)
- Josselin Thuilliez

## IV. Liste des principaux documents étudiés par le comité d'experts

- Interaction PFMG – PNMR 3 dans le cadre de la recherche - Note rédigée par l'équipe de pilotage du PFMG d'Aviesan à la demande et à l'attention des membres du comité d'experts Hcéres d'évaluation du PNMR3 - Juillet 2023
- Rapport stratégique n° 4 Plan National Maladies rares -décembre 2022
- ANR cahier n° 16 - 10 ans de recherche sur les maladies rares-juin 2023
- Quatrième comité stratégique PNMR3 - DGOS - mission maladies rares -13 février 2023
- Orphanet et PNMR 3 : volet recherche - 11 août 2023
- European partnership on rare diseases - *french expert group report on the RD partnership proposal* – 30 avril 2022

## V. Liste des personnalités auditionnées par le comité d'experts :

- Mme Rebecca AMAR (responsable santé publique du LEEM)
- M. Olivier BLIN (responsable de la plateforme OrphanDev)
- M. Serge BRAUN (directeur scientifique de l'AFM Téléthon)
- Mme Anne-Sophie CHALANDON (Head of global public affairs Rare Diseases, Sanofi)
- M. Pierre CORVOL (président du comité d'évaluation du PNMR 2)
- M. Christian COTTET (AFM Téléthon)
- Mme Emmanuelle GENIN (INSERM - ITMO GGB - RaDiCo)
- Mme Sonia GUEGUEN (INSERM - directrice de la plateforme RaDiCo)
- M. Norbert IFRAH (président de l'INCA)
- Mme Daria JULKOWSKA (INSERM - Coordinatrice EJP-RD)
- Mme Stéphanie KERVESTIN (ARIIS)
- M. Benoît LABARTHE (Agence Innovation Santé - Responsable accélération recherche et transfert de technologie)
- Mme Anne-Sophie LAPOINTE (cheffe de la mission maladies rares au MSS)
- M. Stanislas LYONNET (Directeur de l'institut Imagine)
- M. Alexandre MEJAT (adjoint au directeur de l'AFM Téléthon en charge des réseaux scientifiques internationaux)
- Mme Véronique PAQUIS (PUPH CHU Nice, DGRI)
- M. Clément PIMOUGUET (Chargé de projet à l'Alliance maladies rares)
- M. Jean Philippe PLANCON (Vice-président de l'alliance maladies rares)
- Mme Ana RATH (Directrice d'ORPHANET)
- Mme Catherine RAYNAUD (directrice des affaires publiques chez Pfizer - Présidente de comité maladies rares du LEEM)
- MM. Grégoire REY (France Cohortes)
- Mme Frédérique SACHWALD directrice de l'OST du Hcéres
- M. Arnaud SANDRIN (Responsable BNDMR)
- M. Daniel SCHERMAN (Directeur Fondation Maladies Rares)
- Mme Christelle THAUVIN (PUPH CHU Dijon, INSERM directrice adjointe ITMO GGB, copilote PFMG)

## VI. Note rédigée par l'équipe de pilotage du PFMG d'Aviesan à la demande et à l'attention des membres du comité d'experts Hcéres d'évaluation du PNMR3 – Juillet 2023

« La France s'est dotée depuis 2016 d'un plan national de mise en œuvre d'un parcours de soin structuré autour de la médecine génomique, le Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG) qui s'inscrit dans un **continuum soin-recherche**. Grâce au séquençage de leur génome, les patients peuvent bénéficier d'une prise en charge diagnostique et thérapeutique plus personnalisée. La médecine génomique est d'abord déployée pour les maladies rares, l'oncogénétique et les cancers, avec une extension prévue aux maladies communes, en fonction de l'évolution des connaissances. Le PFMG intègre les analyses génomiques dans la pratique clinique pour des indications validées. En adossant et encourageant une activité de recherche et développement autour de ces analyses et des données qui en résultent, le PFMG ambitionne également le développement d'une filière nationale de la médecine génomique. Le PFMG s'appuie sur la création de 3 outils principaux :

> un réseau des laboratoires de séquençage génomique à très haut débit qui produit les données génomiques et les analyse pour les délivrer dans le cadre du parcours de soin, avec une capacité de 6.000 patients par an et par LBM-FMG,

> un Centre national de collecte et d'analyse des données (le CAD, pour Collecteur Analyseur de Données), qui est une infrastructure de collecte des données générées et de mise à disposition de services, non seulement pour le soin, afin d'aider à l'interprétation des résultats, mais également pour la recherche, afin de permettre aux chercheurs de mener des études sur les données générées dans le cadre du soin,

> un Centre de Référence, d'Innovation, d'eXpertise et de transfert (CReflIX) qui établit des référentiels et des standards afin de les déployer sur les plateformes de séquençage, mais également développe et transfère des innovations, du prélèvement à l'interprétation des données, en lien avec des partenaires publics ou privés.

Dans le domaine des maladies rares, **les actions du PFMG se déploient en lien étroit avec le PNMR3**, à la fois en termes de gouvernance, de pilotage et en pratique sur le terrain. Une réunion de copilotage a lieu tous les 15 jours entre l'équipe de pilotage d'Aviesan (Frédérique Nowak et Christel Thauvin) et la DGOS, en présence d'Anne-Sophie Lapointe (cheffe de projet mission maladies rares), Albane Miron de l'Espinay (adjointe au chef du bureau Recherche clinique et Innovation) et Philippe Morlat (Conseiller médical auprès de la Directrice générale de l'Offre de Soins). Ces derniers participent au Comité de Pilotage (COMOP) mensuel du PFMG, de même que des représentants de la DGRI. Christel Thauvin participe au comité de pilotage trimestriel des filières de santé maladies rares (FSMR) et est invitée très régulièrement aux journées scientifiques des FSMR et de sociétés savantes pour présenter les actions du PFMG et notamment les modalités d'accès aux données au CAD dans le cadre de la recherche.

A ce jour, **le séquençage de génome a été prescrit chez environ 17.500 patients** atteints de maladies rares auprès des LBM-FMG, qui ont déjà rendu **environ 9.000 comptes-rendus** aux prescripteurs. Par ailleurs, au-delà de son implication dans l'axe diagnostic/lutte contre l'impasse diagnostique du PNMR3, le PFMG s'organise actuellement pour soutenir la recherche en médecine génomique, en particulier en donnant accès aux données cliniques et génomiques des patients générées dans le cadre du soin et des projets pilotes du PFMG, ainsi qu'en participant à différentes initiatives internationales de partage de données, en particulier au futur *European Partnership on Rare Diseases* en lien avec les ERN.

### État d'avancement du CAD

Infrastructure nationale unique portée par la puissance publique, notamment pour garantir la souveraineté des données, l'intérêt général et l'encadrement réglementaire de l'utilisation des données, le CAD a pour ambition de fournir une infrastructure de collecte des données génomiques et de mise à disposition de

services, en premier lieu sur le volet du soin pour aider les praticiens à interpréter les données génomiques de prescription individuelle et en faire bénéficier leurs patients, ensuite sur le volet de la recherche pour offrir à la communauté de chercheurs la possibilité de mener un large panel d'études sur les données collectées de manière homogène. Il constituera ainsi une base de connaissances unique et intégrera à l'horizon 2025, les génomes de dizaines de milliers de patients atteints de maladies rares par an, de même que leurs données cliniques en lien avec la BNDMR. Le CAD proposera ainsi une puissance de calcul adaptée inédites à ce jour et un éventail de services informatiques.

La création du Groupement d'intérêt Public-CAD (GIP CAD), dont les membres sont l'État (MSP et MESR), SEQUOIA, AURAGEN, Unicancer, la Conférence des DG de CHU, le CEA, l'Inria, l'Inserm et France Universités, est effective depuis le 30 novembre 2022. Lors de la première assemblée générale qui s'est réunie le 27 mars 2023, le Pr Didier Samuel, PDG de l'Inserm, a été élu Président du GIP-CAD et Stéphanie Decoopman, Directrice adjointe de l'AP-HP et représentante de la Conférence des DG de CHU, a été élue Vice-Présidente. L'équipe opérationnelle du CAD est maintenant en cours de recrutement.

La réutilisation des données du PFMG 2025 s'inscrit dans une dynamique de science ouverte. L'ouverture des données a vocation à être la plus large possible, tout en assurant leur sécurité et en respectant un certain nombre de critères scientifiques et éthiques. C'est pourquoi, un Comité scientifique et éthique (CSE) a été constitué à la fin de l'année 2021. Composé d'une vingtaine d'experts pluridisciplinaires (génétiens, bio informaticiens, juristes, experts en sécurité en informatique, représentants d'associations de malades), il est en charge de s'assurer que les projets de recherche sollicitant l'accès aux données respectent ces critères. Une procédure d'accès aux données a été rédigée et mise en place pour expliciter la procédure de dépôt de dossier et le processus d'évaluation. A ce jour, 8 projets ont été validés par le CSE, dans le champ des cancers comme des maladies rares, et avec la réutilisation de données provenant des LBM-FMG (AURAGEN et SeqOIA) et des projets pilotes. L'un des projets entre par ailleurs dans le cadre d'un des projets sélectionnés par l'appel à projet PPR Maladies rares Impasses diagnostiques et Bases de données du PNMR3.

Pour répondre à la forte demande des chercheurs pour accéder aux données génomiques et leur permettre d'accéder aux données dès le début de la première année du GIP, les membres du GIP ont discuté en Juillet 2022 de la possibilité de mettre en place un CAD Recherche « Transitoire » basé au CINES, s'appuyant sur l'infrastructure Cloud HDS Inserm opérée par l'Inserm et bénéficiant de la certification HDS. **Ce CAD Recherche « Transitoire »** vise uniquement la **ré-utilisation des données génomiques** dans un cadre de recherche. Son objectif est de permettre aux premiers projets scientifiques de pouvoir démarrer. Au cours de l'année 2022, l'infrastructure de l'entrepôt de données a été mise en place et le déploiement de bulles sécurisées pour les premiers projets de recherche a été effectué. Il reste à finaliser les démarches réglementaires afin que le CAD Recherche transitoire soit en conformité avec le référentiel des Entrepôts de Données de Santé de la CNIL.

En parallèle, se met en place le projet de base de connaissances du CAD, nommé « FMG-kb » (FMG - knowledge base), à partir des données du PFMG, pour faciliter l'analyse, la réanalyse et le partage de variations d'intérêt dans le cadre du soin comme de la recherche, au sein de réseaux de collaboration nationaux et internationaux. Apportant des fonctionnalités en matière de stockage, gestion, sécurisation des données génomiques, cette base de connaissances des variations génomiques du PFMG offrira des facilités en termes d'organisation et d'extraction des informations, permettant ainsi une utilisation dans un continuum soin-recherche. Il est envisagé que cette base de connaissance soit interfacée notamment avec la base de données BANCCO, base de CNV, sélectionnée lors de l'appel à projet PPR Maladies rares Impasses diagnostiques et Bases de données du PNMR3.

### **Anticipation à différentes initiatives internationales de partage de données**

La France participe activement à l'initiative européenne « 1+ Million Génomes » (1+MG) en lien étroit avec le PFMG. Cette déclaration intergouvernementale de coopération signée en avril 2018 a pour objectif de créer un réseau de données génétiques et cliniques à travers l'Europe. Pour la Commission européenne, elle est devenue un outil pivot pour stimuler la filière de médecine personnalisée (soin, recherche et développement économique, autour des approches européennes structurantes en santé numérique).

Autour de cette initiative, gravitent aujourd'hui plusieurs projets européens structurants. En particulier, le CAD est partenaire du projet *Genomic Data Infrastructure* (GDI), coordonné par Élixir, qui vise à créer une infrastructure fédérée pour le partage des données génomiques au niveau européen. Le CAD sera ainsi appelé à être le nœud français de cette infrastructure.

Le PFMG et le CAD ont par ailleurs été sollicités ces derniers mois pour être partenaires de deux projets européens en cours de construction :

- le Partenariat Maladies Rares (Rare Disease Partnership) qui vise entre autres à la ré-analyse des données pour les patients avec un résultat négatif dans le cadre de la recherche, dans le prolongement et le déploiement de l'initiative Solve-RD ;
- le projet Genome of Europe, dans le cadre de l'initiative 1+MG, dont l'objectif est de construire un réseau européen de cohortes nationales de référence génomique d'au moins 500 000 citoyens».

## VII. Rapport de l'OST

# Analyse des publications sur les maladies rares dans le monde et en France, 2010. 2021

Rapport d'indicateurs pour l'évaluation du 3<sup>ème</sup> Plan Maladies rares

Octobre 2023

## Sommaire

|  |            |
|--|------------|
| <b>Synthèse.....</b>   | <b>117</b> |
| <b>Introduction .....</b>  | <b>118</b> |
| <b>1. Constitution du corpus Maladies rares.....</b>                                     | <b>118</b> |
| <b>2. Publications scientifiques dans le domaine des maladies rares .....</b>            | <b>118</b> |
| <b>3. Spécialisation des pays dans la recherche sur les maladies rares .....</b>         | <b>121</b> |
| <b>4. Mesures de l'impact scientifique des publications sur les maladies rares .....</b> | <b>123</b> |
| <b>Annexe : Données et méthodologie .....</b>  | <b>126</b> |

## Synthèse

L'étude des publications parues entre 2010 et 2021 dans le domaine des maladies rares s'appuie sur un corpus constitué à partir d'une requête intégrant les maladies référencées par ORPHANET et le GARD. Les cancers et maladies infectieuses rares en sont exclus.

### **Le corpus mondial des publications scientifiques sur les maladies rares**

Entre 2010 et 2021, les publications scientifiques relatives aux maladies rares représentent 2,4 % des publications mondiales tous domaines confondus. Le nombre de publications relatives aux maladies rares a augmenté de 74 % entre 2010 et 2021. Ces publications sont parues très majoritairement (90 %) dans des revues indexées dans les disciplines Recherche médicale ou Biologie fondamentale. La part de la chimie augmente au cours de la période pour approcher 2 % du corpus.

### **Les principaux pays publiant sur les maladies rares**

Les quinze pays publiant le plus sur les maladies rares sont les mêmes pour les périodes 2010.2015 et 2016.2021. Les Etats-Unis, la Chine et le Japon sont les trois premiers pays publiant dans le domaine.

La Chine enregistre une très forte progression en multipliant par deux sa part mondiale de publications dans le domaine. Elle n'est cependant pas spécialisée dans les maladies rares et les indices d'impact de ses publications, bien qu'en progression, restent en dessous de la moyenne mondiale en 2016.2021.

Du fait de la très forte progression de la Chine, la part des Etats-Unis recule, mais le pays reste nettement spécialisé, avec une part de ses publications 40 % supérieure à la part des maladies rares dans le total des publications mondiales. L'indice d'impact des publications américaines dans le domaine des maladies rares est 30 % au-dessus de la moyenne mondiale pour les deux périodes.

Le Japon est l'un des pays les plus spécialisés dans les maladies rares. Les indices d'impact scientifique des publications japonaises apparaissent relativement faibles, à 30 % en dessous à la moyenne mondiale.

Parmi les autres pays, la Turquie est très spécialisée dans les maladies rares, ses publications ayant des indices d'impact faibles. Le Brésil perd sa spécialisation au cours de la période, alors que l'indice d'impact de ses publications est en progression. L'Espagne elle voit à la fois son indice de spécialisation et son indice d'impact progresser.

### **Les publications des pays européens dans le domaine des maladies rares**

Le nombre de publications sur les maladies rares de l'UE27 a progressé de 56 %, de 11 323 en 2010 à 17 633 en 2021 – le total des 27 publie ainsi un peu plus que les Etats-Unis (près de 15 000). Parmi les pays européens, l'Italie, qui passe devant l'Allemagne et le Royaume-Uni pour le nombre de publications, est le pays avec la plus forte spécialisation en 2016.2021. L'impact des publications de l'Italie a progressé et se situe 10 % au-dessus de la moyenne mondiale au cours de cette deuxième période.

Le Royaume-Uni maintient son indice de spécialisation légèrement au-dessus de la moyenne mondiale. La croissance de son indice d'impact en 2016.2021 positionne le pays devant les Etats-Unis.

La France passe de la sixième à la septième position pour le nombre de publications dans le domaine des maladies rares. L'indice d'impact des publications françaises, qui était dans la moyenne mondiale au cours de la première période d'observation, a progressé de 10 % en 2016.2021.

## Introduction

Dans le cadre de l'évaluation du second Plan national maladies rares par le Hcéres en 2015, le comité avait bénéficié d'une analyse bibliométrique réalisée par l'Inserm<sup>56</sup>. Pour l'évaluation du troisième plan national (PNMR3), le comité a aussi souhaité disposer d'une analyse bibliométrique afin de caractériser les publications liées aux maladies rares et leur évolution entre le deuxième et le troisième plan national. Pour la précédente étude, l'Inserm avait employé une méthode comparable pour constituer le corpus de publications relatives aux maladies rares. En revanche, les indicateurs étaient calculés différemment et ils ne sont donc pas directement comparables avec ceux du présent rapport.

La présente étude fournit un ensemble d'indicateurs bibliométriques permettant de caractériser les publications relatives aux maladies rares produites durant deux périodes : 2010.2015 et 2016.2021. L'analyse s'attache également à positionner la France par rapport aux principaux pays dans le domaine des maladies rares.

Le rapport comporte quatre parties. La première détaille les différentes étapes de la constitution du corpus. Les trois parties suivantes caractérisent les publications des quinze premiers pays publiant le plus dans le domaine durant la période 2010.2021 avec une série d'indicateurs permettant d'apprécier la spécialisation de chacun dans le domaine et l'impact de ses publications. Le rapport est complété par une annexe sur la source de données de publications, la nomenclature disciplinaire et la méthode.

## 1. Constitution du corpus Maladies rares

Le corpus est constitué des publications comportant au moins un terme lié aux maladies rares dans leur titre et/ou leur résumé et/ou la liste des mots-clés associés à ces publications. Plus précisément, les termes relatifs aux maladies rares proviennent de la réunion de deux listes des maladies rares éditées respectivement par ORPHANET<sup>57</sup> et par le Genetic and Rare Diseases information Center<sup>58</sup> (GARD). Ces deux sources recensent plus de 10 000 maladies rares. Comme lors de l'évaluation du deuxième plan, le comité a souhaité restreindre le champ de l'analyse en excluant les cancers rares et les maladies infectieuses rares.

Un travail préalable a été effectué sur les noms des maladies entrant dans le périmètre de l'analyse afin de réduire le nombre de mots clés utilisés pour repérer les publications du domaine, notamment en tronquant les noms des maladies. Ainsi, les maladies Gaucher disease type 1, Gaucher disease type 2 et Gaucher disease type 3 sont repérées par un seul mot clé : Gaucher disease. Il en résulte une liste de 7 300 termes qui ont été utilisés pour construire le corpus à partir de la base de l'OST, version enrichie du Web of Science (voir l'annexe A). Une validation du corpus par exploration via une modélisation thématique (topic modeling) a permis d'identifier qu'il restait des publications relatives à des maladies infectieuses rares. La requête a donc été ajustée ; la requête finale utilisée pour la constitution du corpus comporte ainsi 7 220 termes.

## 2. Publications scientifiques dans le domaine des maladies rares

L'interrogation de la base de l'OST à l'aide de la liste de termes relatifs aux maladies rares a permis de constituer un corpus de près de 572 000 publications scientifiques parues entre 2010 et 2021. Elles représentent 2,4 % du total des publications mondiales durant la période.

Le nombre de publications relatives aux maladies rares dans le monde a augmenté de 74 % entre 2010 et 2021, passant de 37 680 à 65 490. Les Etats-Unis voient leur nombre de publications passer de 10 578 à 14 481, soit une croissance de 37 %. Ils restent le pays publiant le plus sur les maladies rares, mais la Chine a enregistré la croissance la plus forte, multipliant par 6 son nombre de publications entre 2010 et 2021 (graphique 1). Les autres évolutions sont contrastées : l'Inde, l'Italie, la Corée du Sud et l'Espagne ont

---

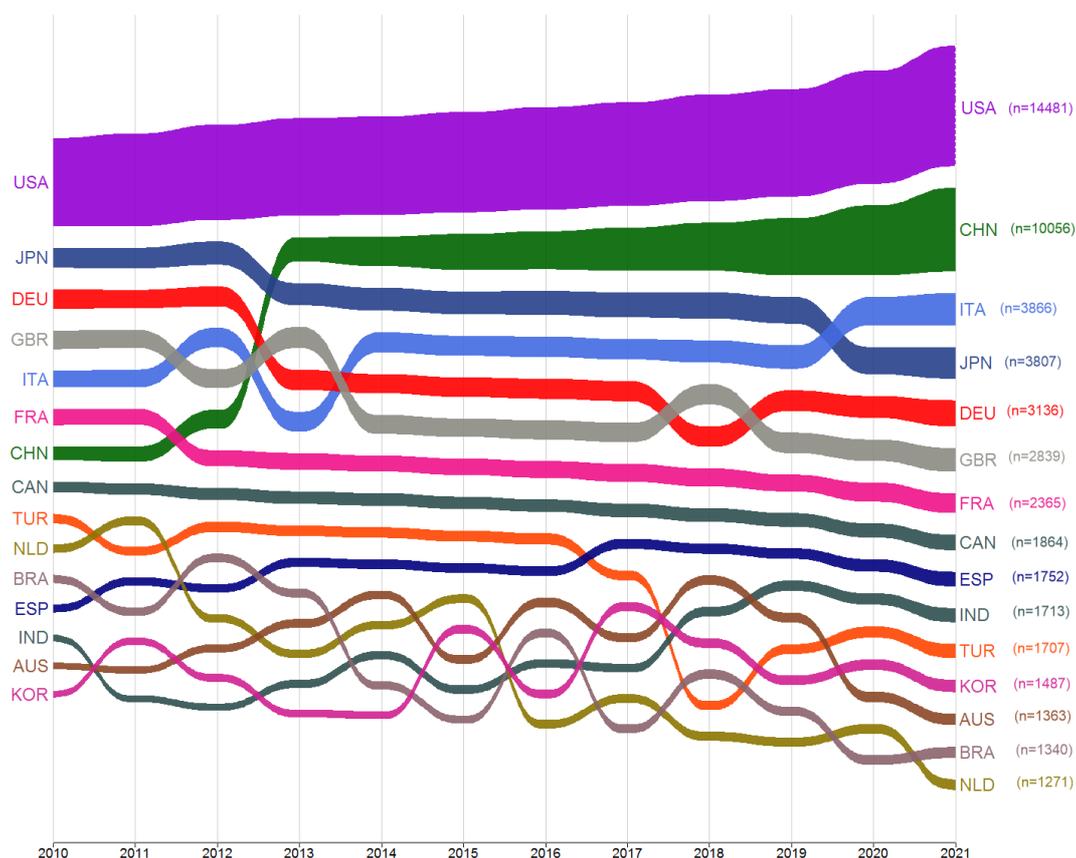
<sup>56</sup> Annexe 9 du rapport <https://www.hceres.fr/fr/actualites/plan-maladies-rares-ndeg2-le-diagnostic-du-hceres>

<sup>57</sup> <https://www.orphadata.com/>

<sup>58</sup> <https://rarediseases.info.nih.gov/>

connu une forte croissance, tandis que les autres pays présentent une évolution plus modeste. La France enregistre la croissance la plus faible avec une augmentation de 23 % entre 2010 et 2021 (de 1 928 à 2 365 publications). Elle passe de la sixième à la septième position à partir de 2012. Le nombre de publications sur les maladies rares de l'UE27 a progressé de 56 %, passant de 11 323 en 2010 à 17 633 en 2021 – le total des 27 publie ainsi un peu plus que les Etats-Unis. Israël qui ne figure pas sur le graphique est en 21<sup>ème</sup> position.

**Graphique 1 : Nombre de publications des 15 premiers pays publiant dans le domaine des maladies rares, 2010.2021\*, compte fractionnaire\*\***



\* Pour l'année 2021, la base de publications est complète à environ 95 %

\*\* Les publications sont attribuées aux pays au prorata des pays figurant dans les adresses d'affiliation, ce qui évite de compter des doublons à l'échelle mondiale (voir l'annexe méthodologique).

Source : Base OST, Web of Science, calculs OST

Le nombre de publications de la Chine ayant augmenté beaucoup plus fortement que le total mondial, sa part a pratiquement doublé, passant de 7 à 13 % en 2016. 2021 (tableau 1). Compte tenu de la très forte augmentation du nombre de publications de la Chine, il est notable d'observer une hausse de la part mondiale de l'Inde, de la Corée du Sud et de l'Italie. Tous les autres pays voient leur part mondiale diminuer plus ou moins entre les deux périodes : Australie et Espagne sont proches de l'équilibre, le Japon voit sa part diminuer de près de 5 % tandis que pour le reste des pays la baisse se situe entre 10 % à 15 %.

**Tableau 1 : Part mondiale des 15 premiers pays publiant sur les maladies rares, compte fractionnaire**

| Pays          | 2010-2015  | 2016-2021* | Evolution      |
|---------------|------------|------------|----------------|
| USA           | 27,3       | 24,4       | -10,6 %        |
| Chine         | 6,6        | 12,7       | 94,0 %         |
| Japon         | 6,3        | 6,0        | -4,6 %         |
| Allemagne     | 5,6        | 4,8        | -13,1 %        |
| Royaume-Uni   | 5,5        | 4,7        | -14,9 %        |
| Italie        | 5,5        | 5,5        | 1,1 %          |
| <b>France</b> | <b>4,6</b> | <b>4,1</b> | <b>-12,4 %</b> |
| Canada        | 3,4        | 3,1        | -9,5 %         |
| Turquie       | 2,9        | 2,5        | -15,2 %        |
| Espagne       | 2,6        | 2,5        | -0,7 %         |
| Pays-Bas      | 2,5        | 2,1        | -15,1 %        |
| Brésil        | 2,4        | 2,1        | -11,8 %        |
| Australie     | 2,3        | 2,2        | -1,6 %         |
| Inde          | 2,2        | 2,4        | 6,9 %          |
| Corée du Sud  | 2,2        | 2,3        | 2,6 %          |

\* Pour l'année 2021, la base de publications est complète à environ 95 %

Source : Base OST, Web of Science, calculs OST

Le tableau 2 souligne que le corpus de publications relatives aux maladies rares est bien plus concentré que l'ensemble des publications dans les disciplines Recherche médicale et Biologie fondamentale.

La répartition par discipline des publications scientifiques françaises concernant les maladies rares est similaire à celle du monde : 70 % sont parues dans des revues indexées en Recherche médicale et 20 % dans des revues de Biologie fondamentale (Tableau 2). La part française des publications parues en Recherche médicale est cependant légèrement supérieure à celle du monde pour les deux périodes et tend à baisser moins rapidement. La part en Biologie fondamentales tend à croître pour le monde alors qu'elle est stable pour la France. Les parts de publications en Biologie appliquée-Ecologie, comparables pour le monde et la France, ont diminué entre la première et la deuxième période.

La France compte proportionnellement moins de publications indexées en Sciences sociales que le monde, mais enregistre une augmentation de la part de ces disciplines en deuxième période. La hausse de la part de publications en Chimie est moins importante pour la France que pour le monde.

**Tableau 2 : Profil disciplinaire des publications, maladies rares et tous domaines, monde et France, compte fractionnaire**

| Discipline                           | 2010-2015 |        | 2016-2021* |        | 2016-2021*<br>Tous domaines |        |
|--------------------------------------|-----------|--------|------------|--------|-----------------------------|--------|
|                                      | Monde     | France | Monde      | France | Monde                       | France |
| RECHERCHE MÉDICALE                   | 70,7 %    | 73,6 % | 68,9 %     | 73,1 % | 19,8 %                      | 21,5 % |
| BIOLOGIE FONDAMENTALE                | 20,9 %    | 20,6 % | 21,6 %     | 20,4 % | 8,6 %                       | 9,8 %  |
| BIOLOGIE APPLIQUÉE-ÉCOLOGIE          | 3,1 %     | 2,2 %  | 3,3 %      | 2,3 %  | 7,6 %                       | 6,3 %  |
| SCIENCES SOCIALES                    | 1,9 %     | 1,1 %  | 1,7 %      | 1,2 %  | 7,9 %                       | 5,2 %  |
| CHIMIE                               | 0,7 %     | 0,6 %  | 1,6 %      | 1,1 %  | 12,6 %                      | 10,8 % |
| SCIENCES POUR L'INGÉNIEUR            | 1,3 %     | 1,0 %  | 1,3 %      | 0,9 %  | 15,4 %                      | 13,8 % |
| INFORMATIQUE                         | 0,3 %     | 0,2 %  | 0,4 %      | 0,2 %  | 7,2 %                       | 7,6 %  |
| SCIENCES HUMAINES                    | 0,3 %     | 0,2 %  | 0,3 %      | 0,2 %  | 3,5 %                       | 4,0 %  |
| SCIENCES DE LA TERRE ET DE L'UNIVERS | 0,2 %     | 0,2 %  | 0,3 %      | 0,2 %  | 7,0 %                       | 7,9 %  |
| PHYSIQUE                             | 0,2 %     | 0,2 %  | 0,3 %      | 0,2 %  | 7,3 %                       | 8,5 %  |
| MULTIDISCIPLINAIRE**                 | 0,3 %     | 0,2 %  | 0,3 %      | 0,2 %  | 0,5 %                       | 0,3 %  |
| MATHÉMATIQUES                        | 0,0 %     | 0,0 %  | 0,1 %      | 0,0 %  | 2,6 %                       | 4,4 %  |

\* Pour l'année 2021, la base de publications est complète à environ 95 %

\*\* Ce domaine a un poids très faible car les publications parues dans des revues multidisciplinaires sont réaffectées aux autres disciplines sur la base de l'appartenance disciplinaire des références citées dans ces publications. Il ne reste dans "Multidisciplinaire" que les publications qui ne sont pas réaffectées du fait de références citées majoritairement multidisciplinaires ou de l'absence de dominance disciplinaire.

Source : Base OST, Web of Science, calculs OST

### 3. Spécialisation des pays dans la recherche sur les maladies rares

L'indice de spécialisation mesure le poids relatif de la recherche sur les maladies rares d'un pays par rapport au poids moyen de la recherche sur les maladies rares dans le monde (voir l'annexe méthodologique). La Turquie et l'Italie sont les deux pays où le poids de la recherche sur les maladies rares est relativement le plus important pour les deux périodes (Tableau 3), tandis que la Chine et l'Inde sont les moins spécialisés.

L'indice de spécialisation de Turquie enregistre cependant une baisse marquée entre les deux périodes, passant de 1,9 à 1,7. Le Brésil présente également une baisse notable de son indice de spécialisation.

L'indice de spécialisation de la France était très proche de celui du Japon dans la première période, mais celui du Japon a plus fortement augmenté. Au cours de la seconde période, la part des publications sur les maladies rares en France est 50 % plus élevée que leur part dans le total des publications mondiales, ce qui représente une spécialisation marquée. A 1,5, l'indice de spécialisation de la France est le 5<sup>ème</sup> plus élevé des principaux pays publiant dans le domaine. L'indice de spécialisation des Etats-Unis est légèrement inférieur à 1,4. Israël, qui ne figure pas dans le tableau, a un indice de spécialisation de 1,2.

**Tableau 3 : Indice de spécialisation des 15 premiers pays publiant sur les maladies rares, compte fractionnaire**

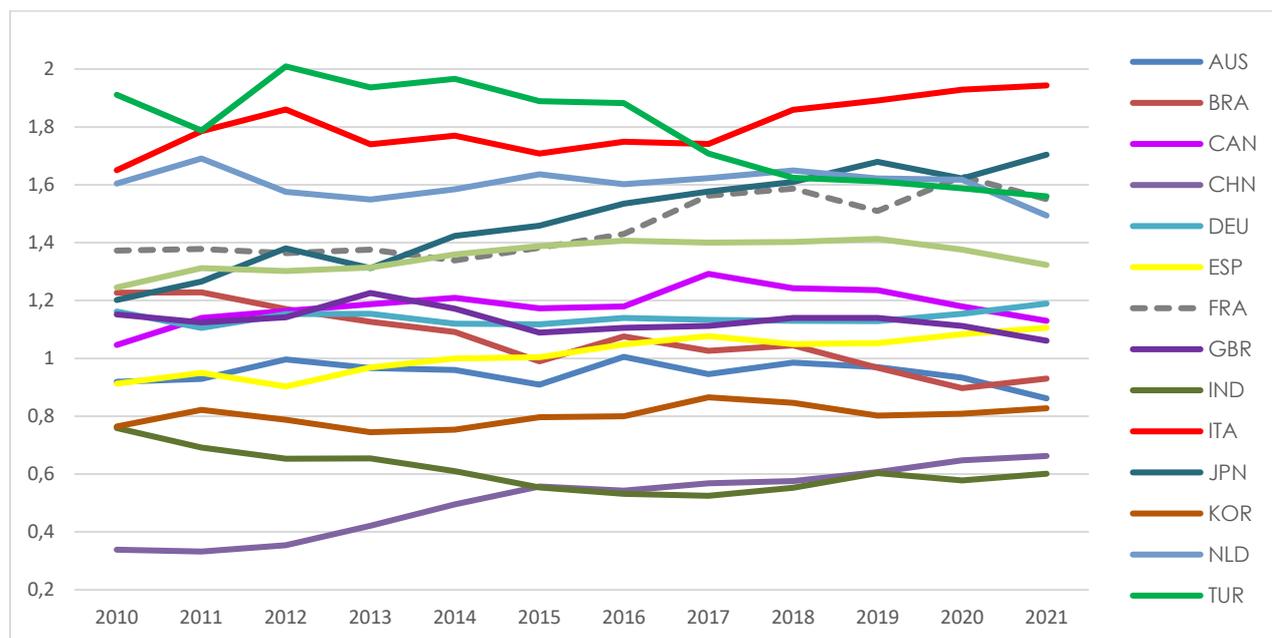
| Pays          | 2010-2015   | 2016-2021*  |
|---------------|-------------|-------------|
| Italie        | 1,75        | 1,86        |
| Turquie       | 1,92        | 1,66        |
| Japon         | 1,34        | 1,62        |
| Pays-Bas      | 1,61        | 1,60        |
| <b>France</b> | <b>1,37</b> | <b>1,54</b> |
| USA           | 1,32        | 1,38        |
| Canada        | 1,16        | 1,20        |
| Allemagne     | 1,14        | 1,15        |
| Royaume-Uni   | 1,15        | 1,11        |
| Espagne       | 0,96        | 1,07        |
| Brésil        | 1,13        | 0,98        |
| Australie     | 0,95        | 0,95        |
| Corée du Sud  | 0,78        | 0,82        |
| Chine         | 0,43        | 0,61        |
| Inde          | 0,64        | 0,57        |

\* Pour l'année 2021, la base de publications est complète à environ 95 %

Source : Base OST, Web of Science, calculs OST

Le graphique 2 détaille les indices de spécialisation par année. Il montre que l'indice de spécialisation de la Turquie diminue depuis 2014, alors que celui de l'Italie augmente depuis 2015. L'indice de spécialisation de la France tend à augmenter depuis 2016 pour atteindre 1,6. Celui du Japon a progressé tout au long de la période 2010.2021 pour finir en deuxième position en 2021 derrière celui de l'Italie.

**Graphique 2 : Indice de spécialisation des 15 premiers pays publiant dans le domaine des maladies rares**



\* Pour l'année 2021, la base de publications est complète à environ 95 %

Source : Base OST, Web of Science, calculs OST

## 4. Mesures de l'impact scientifique des publications sur les maladies rares

### Indice d'impact moyen des quinze premiers pays publiants

L'indice d'impact rapporte le nombre de citations au nombre de publications d'un pays, normalisé par ce même rapport pour le monde. Le calcul de l'indicateur est effectué à partir d'un compte fractionnaire des publications en tenant compte des catégories scientifiques, du type de document et de l'année de publication (voir l'annexe méthodologique). Un indice supérieur à 1 signifie que les publications du pays sont en moyenne plus citées que l'ensemble des publications mondiales.

Cinq pays ont un impact supérieur à la référence mondiale pour les deux périodes (Tableau 4) : Royaume-Uni, Etats-Unis, Pays-Bas, Canada et Australie. La France, l'Allemagne et l'Italie suivent immédiatement ce premier groupe, avec un indice d'impact à la moyenne mondiale en première période et 10 % supérieur en deuxième période. L'indice d'impact des pays dont l'indice d'impact est inférieur à la moyenne mondiale en 2010.2015 a tendance à augmenter mais reste sous la moyenne mondiale en 2016.2021, à l'exception de l'Espagne dont l'indice atteint la moyenne mondiale.

**Tableau 4 : Indice d'impact des 15 premiers pays publiant sur les maladies rares, compte fractionnaire**

| Pays          | 2010-2015  | 2016-2021* |
|---------------|------------|------------|
| Royaume-Uni   | 1,3        | 1,4        |
| USA           | 1,3        | 1,3        |
| Pays-Bas      | 1,3        | 1,2        |
| Canada        | 1,2        | 1,2        |
| Australie     | 1,1        | 1,1        |
| <b>France</b> | <b>1,0</b> | <b>1,1</b> |
| Allemagne     | 1,0        | 1,1        |
| Italie        | 1,0        | 1,1        |
| Espagne       | 0,9        | 1,0        |
| Chine         | 0,7        | 0,8        |
| Japon         | 0,8        | 0,7        |
| Corée du Sud  | 0,7        | 0,7        |
| Brésil        | 0,6        | 0,7        |
| Inde          | 0,5        | 0,7        |
| Turquie       | 0,4        | 0,5        |

\* Pour l'année 2021, la base de publications est complète à environ 95 %

Source : Base OST, Web of Science, calculs OST

### **Publications les plus citées au monde**

L'indice d'activité dans le décile des publications les plus citées complète l'indice d'impact moyen. Il mesure la part des publications d'un acteur parmi les 10 % de publications les plus citées dans le monde. Cet indice est normalisé à 1 pour le monde. Un indice d'activité supérieur à 1 signifie que l'acteur a une proportion plus élevée de publications que le monde parmi les 10 % les plus citées.

Dans le tableau 5, le rang des pays est généralement le même que pour l'indice d'impact moyen. Cependant, l'Allemagne a un indice supérieur à la France (1,2 contre 1,1 en 2016.2020). Comme pour l'indice d'impact, le Royaume-Uni a un indice plus élevé que les Etats-Unis en deuxième période. L'Inde, le Brésil et la Turquie présentent des indices d'activité faibles dans la période 2010.2016 mais en progression dans la période 2016.2021.

**Tableau 5 : Indice d'activité des 15 premiers pays publiant sur les maladies rares, compte fractionnaire**

| Pays          | 2010-2015  | 2016-2021* |
|---------------|------------|------------|
| Royaume-Uni   | 1,5        | 1,6        |
| USA           | 1,5        | 1,4        |
| Pays-Bas      | 1,4        | 1,4        |
| Canada        | 1,3        | 1,2        |
| Australie     | 1,2        | 1,2        |
| Allemagne     | 1,0        | 1,2        |
| <b>France</b> | <b>1,1</b> | <b>1,1</b> |
| Italie        | 0,9        | 1,0        |
| Espagne       | 0,8        | 0,9        |
| Chine         | 0,5        | 0,7        |
| Japon         | 0,7        | 0,6        |
| Corée du Sud  | 0,5        | 0,6        |
| Inde          | 0,2        | 0,5        |
| Brésil        | 0,3        | 0,5        |
| Turquie       | 0,1        | 0,3        |

\* Pour l'année 2021, la base de publications est complète à environ 95 %

Source : Base OST, Web of Science, calculs OST

## Annexe. Données et méthodologie

### A) Base de publications

Les publications dans les revues scientifiques constituent pour les chercheurs un des principaux modes de validation et de diffusion de leurs travaux. Les notices qui décrivent ces publications sont enregistrées dans des bases de données bibliométriques qui comportent des informations sur les sources (revue, auteurs, laboratoires et affiliations institutionnelles), les contenus scientifiques (titre, mots-clés, résumé) et les liens de contenu scientifique avec d'autres publications (références, citations).

Les indicateurs bibliométriques de la présente étude sont calculés à partir de l'information contenue dans les notices de la base de publications de l'OST. Cette dernière est une version *off-line* du *Web of Science*® (WoS) de Clarivate Analytics, qui est une base de référence mondiale en bibliométrie. Le *Web of Science* recense les revues scientifiques et les actes de colloques les plus influents au niveau international.

Elle privilégie les publications académiques, particulièrement les articles de recherche. Elle est plus représentative pour les disciplines bien internationalisées que pour les disciplines appliquées, de « terrain » ou à forte tradition nationale. Elle est ainsi moins représentative pour certains domaines comme les sciences pour l'ingénieur, les sciences humaines et les sciences sociales. Néanmoins, la couverture de la base évolue et de nouvelles revues y sont intégrées chaque année suivant le processus de sélection mis en place par Clarivate Analytics. Ainsi, le *Web of Science*® ne doit pas être considéré comme un échantillon représentatif de la production scientifique mondiale mais plutôt comme un recensement raisonné des meilleures revues de niveau international.

L'OST enrichit la base *Web of Science* avec des données géographiques et institutionnelles. La version de la base OST mobilisée dans ce rapport correspond à celle issue de l'actualisation de 2022 qui contient les données WoS arrêtées à la 18<sup>e</sup> semaine de l'année 2022 (les données de l'actualisation de 2023 ne sont pas encore toutes disponibles à la date du 10 septembre 2023).

### B) Disciplines et spécialités de la base Web of Science

La classification disciplinaire dans la base OST correspond aux domaines de recherche établis par Clarivate Analytics. Tous les domaines sont couverts par 254 « subject categories »<sup>59</sup>. L'affectation des articles aux onze disciplines scientifiques/académiques dans la base OST est basée sur une agrégation de ces catégories ou spécialités. Les onze disciplines sont :

- Biologie appliquée-écologie,
- Biologie fondamentale,
- Chimie,
- Informatique,
- Mathématiques,
- Physique,
- Recherche médicale,
- Sciences de l'univers,
- Sciences humaines,
- Sciences pour l'ingénieur,
- Sciences sociales.

---

<sup>59</sup> Consulter la liste des 254 « subject categories » :

[http://images.webofknowledge.com/WOKRS5251R3/help/WOS/hp\\_subject\\_category\\_terms\\_tasca.html](http://images.webofknowledge.com/WOKRS5251R3/help/WOS/hp_subject_category_terms_tasca.html)

Les revues peuvent être rattachées à plusieurs domaines de recherche et donc, par agrégation, à plusieurs disciplines OST. Les articles publiés dans des journaux multidisciplinaires, comme *PNAS*, *Nature et Science* notamment, sont réaffectés aux disciplines sur la base de l'appartenance disciplinaire des références citées dans ces articles. Toutefois, si les références citées sont majoritairement multidisciplinaires ou s'il n'y a pas une dominance disciplinaire dans les références (les références citées sont réparties équitablement entre plusieurs disciplines), les articles ne sont pas réaffectés. Ce reliquat est regroupé dans une « douzième discipline », appelée « Multidisciplinaire », qui a un poids très faible.

Le tableau suivant fournit la correspondance pour le domaine biomédical uniquement.

| <b>Disciplines</b>               | <b>LIBELLÉS ANGLAIS DES SPÉCIALITÉS</b> | <b>LIBELLÉS FRANÇAIS DES SPÉCIALITÉS</b>  |
|----------------------------------|---|---|
| <b>BIOLOGIE<br/>FONDAMENTALE</b> | ANATOMY & MORPHOLOGY                    | ANATOMIE, MORPHOLOGIE                     |
|                                  | BIOCHEMISTRY & MOLECULAR BIOLOGY        | BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE           |
|                                  | MEDICAL INFORMATICS                     | BIOINGENIERIE                             |
|                                  | MATHEMATICAL & COMPUTATIONAL BIOLOGY    | BIOLOGIE COMPUTATIONNELLE                 |
|                                  | EVOLUTIONARY BIOLOGY                    | BIOLOGIE DU DEVELOPPEMENT                 |
|                                  | CELL BIOLOGY                            | BIOLOGIE MOLECULAIRE & CELLULAIRE         |
|                                  | MATERIALS SCIENCE, BIOMATERIALS         | BIOMATERIAUX                              |
|                                  | BIOCHEMICAL RESEARCH METHODS            | BIOMETHODES                               |
|                                  | BIOPHYSICS                              | BIOPHYSIQUE                               |
|                                  | BIOTECHNOLOGY & APPLIED MICROBIOLOGY    | BIOTECHNOLOGIE ET MICROBIOLOGIE APPLIQUEE |
|                                  | DEVELOPMENTAL BIOLOGY                   | EMBRYOLOGIE                               |
|                                  | GENETICS & HEREDITY                     | GENETIQUE, HEREDITE                       |
|                                  | ENGINEERING, BIOMEDICAL                 | GENIE BIOMEDICAL                          |
|                                  | CELL & TISSUE ENGINEERING               | GENIE CELLULAIRE                          |
|                                  | MICROBIOLOGY                            | MICROBIOLOGIE                             |
|                                  | MICROSCOPY                              | MICROSCOPIE                               |
|                                  | NEUROIMAGING                            | NEURO-IMAGERIE                            |
|                                  | NEUROSCIENCES                           | NEUROSCIENCES                             |
|                                  | NUTRITION & DIETETICS                   | NUTRITION, DIETETIQUE                     |
|                                  | PARASITOLOGY                            | PARASITOLOGIE                             |
| PHYSIOLOGY                       | PHYSIOLOGIE                             |   |
| PSYCHOLOGY                       | PSYCHOLOGIE                             |   |
| BEHAVIORAL SCIENCES              | SCIENCES COMPORTEMENTALES               |   |

|                               |                           |
|-------------------------------|---------------------------|
| REPRODUCTIVE BIOLOGY          | SYSTEMES REPRODUCTEURS    |
| MEDICAL LABORATORY TECHNOLOGY | TECHNIQUES DU LABORATOIRE |
| VIROLOGY                      | VIROLOGIE                 |

---



---

**RECHERCHE MEDICALE**

|                                      |                                       |
|--------------------------------------|---------------------------------------|
| ALLERGY                              | ALLERGOLOGIE                          |
| ANDROLOGY                            | ANDROLOGIE                            |
| ANESTHESIOLOGY                       | ANESTHESIOLOGIE                       |
| AUDIOLOGY & SPEAK-LANGUAGE PATHOLOGY | AUDIOLOGIE ET PATHOLOGIE DE LA PAROLE |
| ONCOLOGY                             | CANCEROLOGIE                          |
| CHEMISTRY, MEDICINAL                 | CHIMIE, CLINIQUE ET MEDECINE          |
| SURGERY                              | CHIRURGIE                             |
| DERMATOLOGY                          | DERMATOLOGIE, VENEROLOGIE             |
| ENDOCRINOLOGY & METABOLISM           | ENDOCRINOLOGIE                        |
| MEDICAL ETHICS                       | ETHIQUE MEDICALE                      |
| GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY        | GASTROENTEROLOGIE                     |
| GERIATRICS & GERONTOLOGY             | GERIATRIE ET GERONTOLOGIE             |
| OBSTETRICS & GYNECOLOGY              | GYNECOLOGIE, OBSTETRIQUE              |
| HEMATOLOGY                           | HEMATOLOGIE                           |
| IMMUNOLOGY                           | IMMUNOLOGIE                           |
| INFECTIOUS DISEASES                  | MALADIES INFECTIEUSES                 |
| CARDIAC & CARDIOVASCULAR SYSTEMS     | MEDECINE CARDIOVASCULAIRE 1           |
| PERIPHERAL VASCULAR DISEASE          | MEDECINE CARDIOVASCULAIRE 2           |
| PRIMARY HEALTH CARE                  | MEDECINE DE FAMILLE                   |
| SUBSTANCE ABUSE                      | MEDECINE DE LA DEPENDANCE             |
| SPORT SCIENCES                       | MEDECINE DU SPORT                     |
| EMERGENCY MEDICINE                   | MEDECINE D'URGENCE                    |
| MEDICINE, RESEARCH & EXPERIMENTAL    | MEDECINE EXPERIMENTALE                |
| INTEGRATIVE & COMPLEMENTARY MEDICINE | MEDECINE INTEGRATIVE ET COMPLEMENT    |
| MEDICINE, GENERAL & INTERNAL         | MEDECINE INTERNE GENERALE             |

|   |   |
|---|---|
| MEDICINE, LEGAL                               | MEDECINE LEGALE                             |
| TROPICAL MEDICINE                             | MEDECINE TROPICALE                          |
| VETERINARY SCIENCES                           | MEDECINE VETERINAIRE                        |
| CLINICAL NEUROLOGY                            | NEUROLOGIE CLINIQUE                         |
| DENTISTRY, ORAL SURGERY & MEDICINE            | ODONTOLOGIE                                 |
| OPHTHALMOLOGY                                 | OPHTALMOLOGIE                               |
| ORTHOPEDICS                                   | ORTHOPEDIE                                  |
| OTORHINOLARYNGOLOGY                           | OTORHINOLARYNGOLOGIE                        |
| PATHOLOGY                                     | PATHOLOGIE                                  |
| PEDIATRICS                                    | PEDIATRIE                                   |
| PHARMACOLOGY & PHARMACY                       | PHARMACOLOGIE - PHARMACIE                   |
| RESPIRATORY SYSTEM                            | PNEUMOLOGIE                                 |
| PSYCHIATRY                                    | PSYCHIATRIE                                 |
| RADIOLOGY, NUCLEAR MEDICINE & MEDICAL IMAGING | RADIOLOGIE, MEDECINE NUCLEAIRE              |
| REHABILITATION                                | REHABILITATION                              |
| RHEUMATOLOGY                                  | RHUMATOLOGIE                                |
| HEALTH CARE SCIENCES & SERVICES               | SANTE PUBLIQUE ET ENVIRONNEMENT             |
| PUBLIC, ENVIRONMENTAL & OCCUPATIONAL HEALTH   | SERVICES ET POLITIQUES DE LA SANTE PUBLIQUE |
| NURSING                                       | SOINS INFIRMIERS                            |
| CRITICAL CARE MEDICINE                        | SOINS INTENSIFS                             |
| TOXICOLOGY                                    | TOXICOLOGIE                                 |
| TRANSPLANTATION                               | TRANSPLANTATIONS                            |
| UROLOGY & NEPHROLOGY                          | UROLOGIE – NEPHROLOGIE                      |

---

### C) Périmètre de calcul des indicateurs

Les indicateurs sont calculés en ne retenant que certains types de documents : les articles originaux (y compris ceux issus des actes de conférences), les articles de synthèse (*reviews*) et les *proceedings papers*. Par ailleurs la procédure standard de traitement des données bibliométriques appliquée à l'OST écarte les documents pour lesquels certaines informations sont manquantes. En particulier les documents pour lesquels le code pays, les liens auteur-adresse ou la catégorie disciplinaire manquent ne sont pas pris en compte.

Les indicateurs ont été calculés sur les 571 790 publications liées aux maladies rares entrant dans ce périmètre durant la période 2010.2021. Avant application de ces filtres, le corpus était constitué de 822 927 publications.

#### **D) Les méthodes de décompte**

Une publication scientifique peut comporter plusieurs lignes d'adresses de laboratoires, étant produite par des chercheurs de laboratoires différents. Par ailleurs la publication peut hériter de plusieurs disciplines scientifiques associées à son support éditorial. La question du décompte de la publication pour chacun des acteurs contributeurs (laboratoire, institution, région, pays) se pose logiquement. Deux types de comptage sont généralement considérés : le compte entier (ou compte de présence) et le compte fractionnaire.

Le compte entier consiste à créditer d'une publication chacune des entités signataires. De même, si la publication est indexée dans deux domaines de recherche, elle comptera pour 1 dans chacun des domaines. Le compte entier renvoie à une logique de participation d'une entité à la publication ou encore de présence dans un domaine de recherche. Dans la mesure où chaque publication est comptée autant de fois qu'il y a de signataires, le compte entier n'est pas additif.

Le compte fractionnaire reflète une logique de contribution des signataires à la publication scientifique. Une fraction de la publication est attribuée à chaque entité signataire de manière à avoir une somme unitaire. Le compte fractionnaire est additif à toutes les échelles et pour tous les niveaux de nomenclature.

La mise en œuvre du compte fractionnaire peut être illustrée en considérant une publication co-signée par deux auteurs affiliés à deux institutions, l'une en France et l'autre en Allemagne. Cette publication peut par ailleurs être affectée dans la base de données à trois domaines de recherche et deux disciplines, par exemple, « Biochimie, biologie moléculaire » et « Génétique, hérédité » au sein de la discipline biologie fondamentale et « Biotechnologie et microbiologie appliquée » au sein de la discipline biologie appliquée.

Dans cet exemple, le fractionnement de la publication va porter à la fois sur la dimension géographique et sur la dimension disciplinaire. Chacun des deux pays se voit attribuer une moitié (1/2) de la publication. D'un point de vue disciplinaire, la publication compte pour 2/3 pour la biologie fondamentale et 1/3 pour la biologie appliquée.

Le fractionnement total combine les deux fractions établies précédemment pour tenir compte des combinaisons pays/domaine ou pays/discipline. La part qui revient à la paire pays/discipline est le produit des fractions géographiques et disciplinaires. Dans l'exemple, le document va compter 1/6 pour chacune des deux paires pays/biologie appliquée et 2/6 pour chacune des deux paires pays/biologie fondamentale. Ainsi, la France comme l'Allemagne se verront attribuer  $1/6 + 2/6 = 1/2$ .

Le type de compte choisi dans cette étude est le fractionnement.

#### **E) Indicateurs**

##### **Nombre de publications**

Cet indicateur donne le volume de publications pour une entité donnée à un niveau disciplinaire donné et pour une période donnée. Cet indicateur est dépendant de la taille de l'entité.

##### **Part de publications**

Pour un acteur et une année de publication P donnés, la part de publications dans une discipline ou un domaine de recherche est définie par son nombre de publications rapporté au nombre de publications parues pour une référence dans la même discipline ou le même domaine de recherche. Cet indicateur représente le poids de l'acteur dans le total de la référence (monde, pays, région). L'indicateur « *part de publications* » est défini par

$$\text{Part de publications (\%)} = \frac{\text{Nombre de publications de l'acteur, année P}}{\text{Nombre de publications de la référence, année P}} \times 100$$

### Spécialisation scientifique

L'indice de spécialisation scientifique d'un acteur dans une discipline est défini par la part de la discipline dans l'ensemble de ses publications, normalisée par cette même part dans les publications mondiales. Plus l'indice de spécialisation est supérieur à 1, plus l'acteur est dit « spécialisé » dans la discipline considérée. L'indice est défini par

$$\text{Indice de spécialisation} = \frac{\text{Part des publications de l'acteur dans une discipline}}{\text{Part des publications de la référence dans la même discipline}}$$

### Impact scientifique

Les indicateurs d'impact s'appuient sur les références que font les articles scientifiques à des publications antérieures. Les pratiques de citation étant différentes entre domaines de recherche et entre disciplines, une normalisation est nécessaire pour corriger cet effet discipline et pour pouvoir faire des comparaisons entre disciplines. L'indicateur doit aussi tenir compte de la durée entre la date de publication de l'article et celles de ses citations. Plus un article est ancien, plus il aura reçu de citations à la date de l'analyse. Aucune restriction sur les citations n'est considérée dans le calcul de l'indicateur d'impact moyen et l'indice d'activité présentés dans ce rapport.

#### Impact moyen

L'impact moyen des publications d'un acteur est défini par le nombre moyen des citations normalisées de ses publications dans un domaine, rapporté à la moyenne des citations normalisées des publications mondiales de ce domaine. La normalisation est faite par catégorie ou spécialité WoS et permet de tenir compte de la structure disciplinaire de la production de chaque acteur.

Un indice d'impact de 1 signifie que l'impact moyen des publications dans une discipline est égal à celui de la moyenne des publications mondiales dans la discipline. Lorsque l'indice est supérieur à 1, les publications de l'entité ont en moyenne un impact plus élevé. A contrario, un indice d'impact inférieur à 1 implique que les publications de l'entité ont en moyenne un impact plus faible que la moyenne mondiale.

#### Indice d'activité

La distribution des publications se fait dans les classes de citations définies au niveau mondial par spécialité WoS. Elles correspondent à des découpages de l'ensemble des publications en percentiles décroissants en fonction du nombre de citations reçues au niveau mondial. On distingue la classe des 1 % des publications les plus citées au monde, la classe des 5 %, la classe des 10 %, etc.

L'indice d'activité de chaque classe de citations est égal au ratio entre la part des publications d'un acteur dans la classe et la part des publications mondiales dans cette classe. Par construction, la valeur de l'indice d'activité est égale à 1 dans chaque classe pour le monde. Un indice d'activité supérieur à 1 signifie que l'acteur a une proportion plus importante de publications que celle du monde dans la classe considérée. Un indice inférieur à 1 implique que l'établissement a une proportion de publications plus faible que le monde dans la classe considérée.

# GLOSSAIRE

## A

|         |  |
|---------|--|
| AFM     | Association Française contre les myopathies                        |
| AIS     | Agence Innovation Santé  |
| AMM     | Autorisation de mise sur le marché                                 |
| AMR     | Alliance Maladies Rares  |
| ANR     | Agence Nationale pour la Recherche                                 |
| ARIIS   | Alliance pour la Recherche et l'Innovation des Industries de Santé |
| ARS     | Agence Régionale de Santé  |
| ATU     | Autorisation Temporaire d'Utilisation                              |
| AVIESAN | Alliance pour les sciences de la Vie et de la Santé                |

## B

|     |                                  |
|-----|----------------------------------|
| BPI | Banque Publique d'Investissement |
|-----|----------------------------------|

## C

|        |  |
|--------|--|
| CCMR   | Centre de Compétence Maladies Rares                            |
| CIC    | Centre d'Investigation Clinique                                |
| CNAMTS | Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés |
| Copil  | Comité de pilotage   |
| CPMS   | <i>Clinical Patient Management System</i>                      |
| CRDN   | Centre Régional de Dépistage Néonatal                          |
| CNSA   | Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie                |
| CPDPN  | Centre pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal               |
| CRMR   | Centre de Référence Maladies Rares                             |
| CSIS   | Conseil Stratégique des Industries de Santé                    |

## D

|      |   |
|------|---|
| DGOS | Direction Générale de l'Offre de Soins                |
| DGRI | Direction Générale de la Recherche et de l'Innovation |
| DGS  | Direction Générale de la Santé                        |
| DNN  | Dépistage Néonatal                                    |
| DPI  | Dossier Patient Informatisé                           |
| DRC  | Direction de la Recherche Clinique                    |
| DSS  | Direction de la Sécurité Sociale                      |

## E

|          |   |
|----------|---|
| ECRIN    | <i>European Clinical Research Infrastructures Network</i> |
| EHDS     | <i>European Health Data Space</i>                         |
| EJP      | European Joint Program                                    |
| ETP      | Education Thérapeutique                                   |
| EURORDIS | <i>European Organization for Rare diseases</i>            |
| ERN      | <i>European Reference Network</i>                         |

## F

|       |   |
|-------|---|
| FCRIN | <i>French Clinical Research Infrastructures Network</i> |
| FEFIS | Fédération Française des Industries de Santé            |
| FMR   | Fondation Maladies Rares                                |
| FSMR  | Filière de Santé Maladies Rares                         |

## H

|        |   |
|--------|---|
| HAS    | Haute Autorité de Santé   |
| Hcéres | Haut Conseil de l'Évaluation de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur |
| HCSP   | Haut Conseil de la Santé Publique   |

## I

|          |  |
|----------|--|
| INSERM   | Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale                    |
| IRDIC    | <i>International Rare Diseases Research Consortium</i>                       |
| ITMO     | Institut Thématique Multi-Organismes   |
| ITMO GGB | Institut Thématique Multi-Organismes Génétique Génomique et Bio-informatique |

## L

|      |                               |
|------|-------------------------------|
| Leem | Les entreprises du médicament |
|------|-------------------------------|

## M

|       |  |
|-------|--|
| MESRI | Ministère de l'Enseignement Supérieur de la Recherche et de l'Innovation |
| MIG   | Mission d'Intérêt Général  |
| MOOCS | <i>Multimedia online courses // massive open online course</i>           |
| MR    | Maladies Rares   |
| MRI   | Maladies Rares Infoservice   |

## N

|     |                                   |
|-----|-----------------------------------|
| NGS | Nouvelle Génération de Séquençage |
|-----|-----------------------------------|

## O

|     |   |
|-----|---|
| OST | Observatoire des sciences et techniques |
|-----|---|

## P

|      |  |
|------|--|
| PFMG | Plan France Médecine Génomique 2025          |
| PHRC | Programme Hospitalier de Recherche Clinique  |
| PIA  | Plan d'Investissement d'Avenir               |
| PNDP | Protocole National de Diagnostic et de Soins |
| PRME | Programme de Recherche Médico-Economique     |

## R

|        |   |
|--------|---|
| Radico | <i>Rare diseases cohort</i>                     |
| RCP    | Réunion de Concertation Pluridisciplinaire      |
| RGPD   | Règlement Général sur la Protection des Données |
| RTU    | Recommandation Temporaire d'Utilisation         |

## S

|        |  |
|--------|--|
| SATT   | Société d'Accélération du Transfert de Technologies                            |
| SDM MR | Set Minimal de Données Maladies Rares  |
| SHS    | Sciences Humaines et Sociales  |
| SI     | Système d'information  |
| SIGAPS | Système d'Interrogation de gestion et d'Analyse des Publications Scientifiques |

## U

|      |   |
|------|---|
| UE   | Union Européenne                                  |
| UDNI | <i>Undiagnosed Diseases Network International</i> |
| URC  | Unité de Recherche Clinique                       |

## PERSPECTIVES COMMUNES HCSP/HCERES

### 1 Organisation d'un exercice de prospective pour faire émerger différents choix / modèles structurant pour le PNMR 4 :

La stratégie organisationnelle adoptée par la France pour prendre en charge les maladies rares présente jusqu'ici des résultats encourageants et inspirants pour les autres pays, notamment à travers la structuration d'un système efficace, aboutissant à des progrès majeurs en termes d'accès aux soins et aux diagnostics. Cependant, cette organisation est aujourd'hui confrontée à des difficultés systémiques. Le seul engagement, notable sur la période passée, des acteurs intervenant dans l'organisation du système et la prise en charge des maladies rares ne saurait suffire à dépasser les limites actuelles rencontrées par l'environnement dans lequel ils évoluent (tensions sur les ressources humaines pesant sur l'ensemble du système de santé, gestion du risque et maîtrise des dépenses, accès à l'innovation, ...).

Ces constats imposent un changement de paradigme et d'échelle pour lever les difficultés persistantes auxquelles le modèle actuel ne parvient plus à répondre en s'appuyant :

- 1) sur l'échelon européen (accès aux traitements, gestion des données, réglementation) et
- 2) sur des innovations technologiques (IA, ...) et organisationnelles (nouveaux métiers, ...)

Il apparaît donc nécessaire de mener une réflexion sur le modèle économique de la prise en charge des maladies rares, sur les méthodes (fluidité et simplicité des organisations, périmètre du dépistage, ...) et sur l'intégration de l'innovation dans une réflexion prospective.

De plus, les plans maladies rares requièrent une vision stratégique large et coordonnée. Ambitieux, ils font intervenir une multitude d'acteurs, tant publics (directions ministérielles, établissements de santé, universités, organismes de recherche, agences) que privés (industries du médicament, associations) et ils entrent en interaction avec différents plans nationaux (PFMG 2025, notamment), européens (EJP RD, Solve RD, Horizon 2030) ou internationaux (IRDIC). Le succès du PNMR 4 sera tributaire de sa cohérence avec ces plans et d'une coordination efficace entre ces derniers.

Discipline émergente dans le champ de l'élaboration de politiques de santé, la prospective s'impose ayant démontré son efficacité pour répondre à cette complexité et aux évolutions croissantes. C'est une approche stratégique qui vise à anticiper les besoins futurs, les tendances émergentes ainsi que les défis à venir, constituant une étape intermédiaire à l'élaboration de leviers d'actions plus efficaces et durables à partir de scénarios établis.

En ce sens, la réalisation d'un exercice de prospective dans le champ des maladies rares, en ayant recours à la méthodologie appropriée et mobilisée par le HCSP,

permettrait d'interroger les enjeux des maladies rares à moyen et long termes pour la définition d'actions plus efficaces à l'avenir.

## **2- Territorialisation de l'offre (organiser la réponse en fonction des besoins et non en fonction de la disponibilité et de la répartition des compétences et des capacités techniques)**

Les filières de prise en charge des maladies rares se sont structurées progressivement par la labellisation de centres de référence et de compétence sur l'ensemble du territoire. Il existe aujourd'hui 473 centres de référence maladies rares (labellisation 2017) avec une concentration notable en Île-de-France (40% des centres de référence et 60% des centres de compétence sont situés en Île-de-France). Si cette organisation a permis d'importants progrès en termes de lutte contre l'errance diagnostique et de qualité des prises en charge, la logique adoptée a été celle de reconnaître des expertises existantes sur le territoire (création de CRMR là où se situaient les experts). L'hétérogénéité de couverture du territoire, la faible lisibilité de cette couverture et les délais d'attente toujours très longs interrogent sur cette méthode, et invitent à structurer une réflexion portant sur les besoins des usagers sur tous les territoires et les possibles réponses à y apporter.

L'accent peut notamment être mis sur la télémédecine dont la télé expertise pour permettre aux usagers de bénéficier de l'expertise des centres de référence sur leur territoire.

Cette territorialisation ne doit toutefois pas entraver la centralisation des données, qui constitue un enjeu dans la recherche sur les maladies rares, compte tenu des spécificités de ces pathologies (peu de patients dispersés sur le territoire ; équipes techniques peu nombreuses) qui rendent nécessaire de disposer d'échantillons de taille conséquente.

## **3- Mise en place d'une stratégie spécifique de gestion de la donnée dans les maladies rares (poursuite des progrès engagés)**

Une stratégie spécifique et structurée de gestion des données est impérative, si la France veut progresser en Europe dans le domaine des maladies rares : coût humain du recueil, problème d'harmonisation des données avec l'Europe, freins réglementaire à la remontée de données (recueil du consentement), coût humain du recueil en vie réelle, nécessaire pour les accès précoces avec formulaire spécifique et Observatoire du médicament...

L'interopérabilité et la mise en place de méthodologies communes entre les différents systèmes de recueil et traitement des données est un enjeu crucial, tant pour le soin que pour la recherche.

Un effort particulier doit être porté sur le séquençage haut débit, avec un développement des plateformes et l'uniformisation de leurs logiciels. Le Collecteur d'Analyse de Données (CAD) doit rattraper son retard de mise en place pour interagir avec les plateformes.

Le recours à l'intelligence artificielle pour analyser des données disponibles de plus en plus nombreuses et complexes, est un levier de progrès considérable pour la recherche dans les 10 années à venir.

#### **4- Développement du diagnostic néonatal et périnatal (accès, délais, accompagnement, innovation, ...)**

Une politique concernant le diagnostic néonatal des maladies rares doit être formalisée, la France étant en retard par rapport à d'autres pays européens. Il faut, pour cela, formaliser un cadre du diagnostic néonatal spécifique aux maladies rares, revoir le processus de validation pour accélérer l'intégration de nouvelles maladies pour lesquelles le séquençage à haut débit peut être utilisé pour le diagnostic néonatal afin d'identifier les maladies traitables.

#### **5- Création d'un nouveau modèle de développement des médicaments pour les maladies rares et ultra-rares**

Face à l'intérêt croissant de l'industrie pour les maladies rares mais en l'absence de modèle économique viable, les partenariats public /privé (PPP) peuvent constituer une solution.

Il est nécessaire de favoriser et de soutenir financièrement la collaboration entre industries, PME, universités et organismes de recherche.

L'initiative européenne HURRAH (*Hub for Ultra-Rare and Rare Acceleration in Human*) a pour objectif d'établir un PPP ambitieux, par analogie au consortium américain de thérapie génique « Bespoke », qui a prouvé son efficacité dans le domaine des maladies rares et des biothérapies avancées.

Il faudra identifier les freins et proposer des solutions aux difficultés rencontrés par les industries pharmaceutiques dans leur activité de recherche-développement qui, notamment, limitent et ralentissent l'avancement d'une thérapie vers l'AMM.

#### **6- Articulation avec l'échelon européen**

Les priorités scientifiques du futur partenariat européen sur les maladies rares constituent un enjeu qui doit être pris en compte dans le PNMR 4.

Les récentes avancées technologiques (notamment le séquençage à haut débit) et l'accumulation des données offrent des opportunités sans précédent pour identifier et comprendre les bases moléculaires des maladies rares.

Dans le cadre du futur partenariat européen, des méthodes innovantes sont à développer (évaluation fonctionnelle des variants, identification de nouveaux biomarqueurs etc...), accompagnés de financements à la hauteur de cet enjeu.

Il est également essentiel, dans ce domaine, de simplifier les règles européennes en matière de partage des données.