



En UNE du magazine, image extraite de l'oeuvre de Bruno Schiepan "Les rêves agités 2" –huile sur toile– 61x50.

Les maladies rares

La progeria se traduit par un vieillissement accéléré. L'albinisme est une anomalie de la pigmentation de la peau et des cheveux. La maladie de l'homme de pierre, ou fibrodysplasie ossifiante progressive, conduit à une ossification musculaire et des déformations osseuses. Le point commun de ces affections ? La rareté. Il existe dans le monde environ 6 000 à 7 000 maladies rares. Diverses, elles présentent toutefois des caractéristiques communes. Notamment celle d'être des « abandonnées de la médecine ».

Présentation maladies rares

Une maladie rare touche un nombre restreint de personnes. En Europe, le seuil est de une personne pour 2 000. 3 millions de Français sont atteints d'une telle maladie.

En fonction des définitions, le nombre des maladies rares fluctue entre 4000 et 8000 : cela dépend de la prise en compte ou non des variantes (formes récessives, dominantes). Par exemple, la forme classique du Xeroderma pigmentosum (voir « les enfants de la lune ») présente sept déclinaisons classées en fonction des symptômes observés et du type de lésion responsable de la maladie. Chaque semaine, la littérature scientifique s'enrichit de cinq nouvelles descriptions de maladie rare. La base Orphanet (voir article) recense 3 850 maladies rares cliniquement distinctes : "40 d'entre elles affectent 50 % des malades ; 400, 80 % des malades et 1200, 95 % des malades ; le reste étant des maladies exceptionnelles, avec des mutations non récurrentes, qui surviennent au hasard" précise Ségolène Aymé. De fait, certaines maladies ne touchent qu'une dizaine de personnes à travers le monde.

Quelle est l'origine des maladies rares ?

80 % d'entre elles sont d'origine génétique, causées par une ou plusieurs altérations d'un ou de plusieurs gènes. La plupart des maladies génétiques sont héréditaires et plusieurs enfants d'une même fratrie peuvent partager la maladie. Des accidents génétiques, indépendants du patrimoine familial, peuvent se produire pendant l'embryogenèse (cas de certaines malformations congénitales). Quant aux mutations de l'ADN mitochondria, elles sont à l'origine des maladies mitochondriales comme l'atrophie optique de Leber. Le syndrome de Turner est le fait d'une aberration chromosomique : les petites filles naissent avec un seul chromosome X. Outre les maladies d'origine génétique, il existe des maladies infectieuses, comme l'endocardite infectieuse d'une fréquence de 1/40 000, qui sont rares. Les vascularites (voir l'article) ou le lupus érythémateux disséminé sont dus à des mécanismes d'auto-immunité. Certains cancers, comme les phréochromocytomes sont également classés dans le grand groupe des maladies rares. Si l'atteinte peut être visible dès la petite enfance, la moitié des maladies rares se déclenchent à l'âge adulte (voir la sclérose latérale amyotrophique).

Une telle classification est-elle pertinente face à la diversité des maladies regroupées ?

Malgré une réelle hétérogénéité, les maladies rares présentent des caractéristiques communes. Très souvent graves, chroniques et évolutives, elles peuvent mettre en jeu le pronostic vital. L'atteinte des fonctions implique souvent une perte d'autonomie et des invalidités qui peuvent altérer la qualité de vie et donc être à l'origine de handicaps. La majorité des maladies rares est insuffisamment connue des personnels médicaux. Alors les personnes atteintes rencontrent les mêmes difficultés pour l'établissement du diagnostic qui passe trop souvent par l'errance de spécialiste en spécialiste, entraînant un retard, parfois préjudiciable, dans la prise en charge. Puis le parcours du combattant continue à la recherche de soins médicaux appropriés. Car les maladies rares sont oubliées de tous, exceptés des malades et de leur entourage et de quelques chercheurs.

Pourtant, si en elles-mêmes elles justifient le bien fondé de travaux de recherche, elles sont également un modèle pour définir des facteurs prédictifs dans la population générale. Ainsi l'étude de familles présentant une probabilité plus élevée que la normale de décéder de mort subite permet au chercheur Denis Escande d'envisager de trouver des facteurs prédictifs à la mort subite dans la population générale. ([voir Inserm actualités n°194, dossier Cardiovasculaire](#)).

Les enjeux de la recherche

Les maladies rares présentent également des similitudes dans le cadre même de la recherche qui implique une approche pluridisciplinaire associant les équipes de recherche clinique, génétique, physiopathologique, thérapeutique et en sciences humaines et sociales. Il s'agit donc de former

des équipes qui associeraient à la fois une expertise scientifique et une compétence médicale, permettant de faire bénéficier au plus vite les malades des progrès de la recherche.

Les médicaments orphelins

Pour l'industrie pharmaceutique, il n'est pas rentable de développer des traitements pour les maladies très rares. Les ventes de ces médicaments ne seraient jamais suffisantes pour compenser le coût de développement et de commercialisation. En 1993, les Etats–Unis avec l'Orphan Drug Act a été le premier pays à mettre en place une politique spécifique face à ce problème. Suivant les pas du Japon et de l'Australie, les pays de l'Union européenne ont adopté le 16 décembre 1999 un règlement européen relatif aux médicaments orphelins. Il s'agit de mettre en place des mesures d'accompagnement afin d'encourager les laboratoires pharmaceutiques à développer et à commercialiser des médicaments orphelins. Ces mesures passent d'incitations fiscales et d'assistance aux protocoles d'essais cliniques à une augmentation de la durée d'exclusivité des brevets.

Pour aller plus loin : site [emea](#)

- [Les maladies rares](#)
- [Les enfants de la lune](#)
- [Quelques exemples](#)
- [Orphanet](#)

Le GIS

Le [Groupement d'intérêt scientifique–Institut des maladies rares](#), dont l'Inserm est un des partenaires principaux et le support légal a été créé en 2002.

Le GIS–Institut des maladies rares vient de publier les résultats de l'appel à projets 2005 «Maladies Rares ». S'inscrivant dans le fil des propositions du Plan National Maladies Rares, financé par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) associée à l'AFM, cet appel à projets permet de donner une impulsion significative à des projets de recherche ambitieux qui se positionnent favorablement dans la compétition internationale. 35 projets seront ainsi financés sur une période de deux à trois ans. Ces projets ont été retenus parmi 160 dossiers reçus, à l'issue d'une évaluation rigoureuse réalisée par le conseil scientifique commun GIS – Institut des maladies rares/ANR et des experts extérieurs.

Le nombre et la qualité des dossiers reçus, la mobilisation de la communauté scientifique et des associations de malades pour développer de nouveaux

projets témoignent de la dynamique suscitée depuis plusieurs années par la création du GIS–Institut des maladies rares et par le Plan National Maladies Rares. Une dynamique qui devrait se poursuivre dans la durée grâce au lancement, avec l’ANR et les partenaires du GIS, de nouveaux appels à projets et à l’amplification de la politique de soutien aux plates–formes technologiques nécessaires au développement des recherche.

Focus sur

Alliance Maladies Rares

Comme chaque année, l’Alliance Maladies Rares organise la Marche des maladies rares le premier samedi de décembre, lors du Téléthon.

A suivre

Un dossier entièrement consacré à la recherche sur les Maladies rares sera publié dans Inserm actualités de Février 2006.



Arrivée de " la marche des maladies rares". Copyright AFM/JP.Pouteau.

« Les enfants de la lune »

De la fiction à la réalité

Ile de Jersey, 1945. Grace vit seule avec ses deux enfants dans un immense manoir isolé. Les domestiques se plient à une étrange règle: la maison doit être constamment plongée dans la pénombre, et aucune porte ne doit être ouverte avant que la précédente n'ait été fermée. Pourtant, l'ordre rigoureux instauré par Grace va être défié par des intrus... Le synopsis du film d' Alejandro Amenabar « Les Autres », sorti dans nos salles en 2001, tient en ces quelques lignes. Les enfants du personnage principal, brillamment interprété par Nicole Kidman, ne peuvent être exposés à la lumière directe du soleil. Ils attraperaient alors des « coups de soleil » qui cicatriseraient beaucoup moins rapidement que la normale. Ils souffrent d'une maladie monogénique à transmission autosomique et récessive, affection rare, appelée Xeroderma pigmentosum (XP). Des altérations des gènes de réparation de l'ADN induisent une hypersensibilité du tissu cutané aux rayons UV du soleil : le premier impact avec la lumière provoque des réactions d'hyperpigmentation. Avec pour conséquence, l'apparition quelques années plus tard de tumeurs de la peau, à une fréquence 4 000 fois plus élevée que dans la population générale.

Une répartition inégale pour une diversité de cas

Il existe deux types de XP, le XP classique, pour lequel sept gènes ont déjà été identifiés, et le XP variant (un gène identifié). La gravité des symptômes, l'âge de leur apparition dépend du gène muté. Dans les formes les plus graves de la maladie, outre l'hypersensibilité à la lumière, les malades peuvent présenter des neuropathies et des anomalies du développement.

Si on dénombre 3000 à 4000 malades à travers le monde, dont 30 à 50 en France, la fréquence de XP varie considérablement d'une zone géographique à une autre. En Europe et aux Etats-Unis, la maladie concerne 1 naissance

pour 1 000 000. Dans les régions à forte consanguinité, elle est beaucoup plus fréquente (1 naissance pour 100 000 au Japon, dans les pays du Maghreb et du Moyen Orient).

Vers une compréhension des mécanismes

Chez les patients atteints de XP classique, l'augmentation du risque de développement de tumeurs cutanées résulte d'une accumulation de mutations de l'ADN. De fait, les dégâts causés par les rayons ultraviolets ne peuvent être réparés car c'est le système de réparation par excision de nucléotides ou NER (Nucleotide Excision Repair) qui est déficient. Le mécanisme est différent chez les patients souffrant de XPV : c'est un défaut dans la réplication de l'ADN endommagé qui est en cause.

Une maladie sans traitement curatif

Comment vivre avec le xeroderma pigmentosum ? Eviter tout contact avec la lumière est la règle d'or afin d'éviter la formation de tumeurs. Utiliser des médicaments à base de rétinoïdes et surveiller les tumeurs et recourir à leur ablation chirurgicale permettent de ralentir la progression des cancers cutanés. Un espoir, la thérapie génique par voie cutanée. Des essais testent l'utilisation d'écran solaire contenant des T4endolikasés (enzymes de réparation de l'ADN).

Pour aller plus loin :

Yarosh D, Klein J, O'Connor A, Hawk J, Rafal E, Wolf P.

Effect of topically applied T4 endonuclease V in liposomes on skin cancer in xeroderma pigmentosum: a randomised study. Xeroderma Pigmentosum Study Group. Lancet. 2001 Mar 24;357(9260):926–9.

Marchetto MC, Muotri AR, Burns DK, Friedberg EC, Menck CF. Gene transduction in skin cells: preventing cancer in xeroderma pigmentosum mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Dec 21;101(51):17759–64.

Magnaldo T, Sarasin A. Xeroderma pigmentosum: from symptoms and genetics to gene-based skin therapy. Cells Tissues Organs. 2004;177(3):189–98. Review.

Bernerf F, Asselineau D, Frechet M, Sarasin A, Magnaldo T. Reconstruction of DNA repair-deficient xeroderma pigmentosum skin in vitro: a model to study hypersensitivity to UV light. Photochem Photobiol. 2005 Jan–Feb;81(1):19–24.

- Les maladies rares
- Les enfants de la lune
- Quelques exemples
- Orphanet

En savoir plus

Une maladie à plusieurs formes

XPA : forme très sévère avec anomalies neurologiques importantes. Absence totale de réparation de l' ADN

XPB : forme très rare (on dénombre 3 cas dans le monde), recouvrement avec le syndrome de Cockayne

XPC : forme la plus fréquente. Absence totale de problèmes neurologiques

XPD : forme très hétérogène par la différence des anomalies. Toujours accompagnée d'anomalies neurologiques plus ou moins importantes

XPE : forme rare. Symptômes relativement légers

XPF : forme bénigne. La réparation est totale mais extrêmement lente. Elle concerne principalement la population japonaise

XPG : forme très rare, recouvrement avec le syndrome de Cockayne. Elle ne concerne que quelques patients.



Arrivée de "la marche des maladies rares". Copyright AFM/JP.Pouteau.

Quelques exemples

Les exemples présentés dans ce dossier ont été choisis suite aux contacts établis avec les équipes de recherche.

• Les vascularites

Les vascularites sont un groupe d'affections résultant de l'inflammation des vaisseaux, principalement des artères. Sans facteur prédictif, elles sont présentes dans la population à une fréquence de 15/100 000 et se déclarent pour la majorité d'entre elles entre 40 et 50 ans. L'origine n'est pas vraiment connue bien qu'on ait remarqué la présence normale d'anticorps associée à la maladie. Si on injecte des anticorps Anca à des souris, ces dernières développent une vascularite. C'est pourquoi on dit souvent de ces maladies, qu'elles ont une origine autoimmune. Selon la vascularite, le calibre et la nature des vaisseaux touchés diffèrent.

Les vascularites des gros vaisseaux

Elles sont assez bien connues. La maladie de Horton touche les hommes mûrs tandis que l'artérite de Takayasu les femmes jeunes qui présentent alors le « syndrome de la femme sans pouls ». Si la première affection est assez fréquente, la deuxième est très rare et se traite facilement par corticothérapie.

Les vascularites des vaisseaux de moyen calibre (70 à 200 microns de diamètre)

La maladie de Kawasaki est un mal du petit enfant âgé de un à deux ans. Avec des signes cliniques très évocateurs, elle ne nécessite pas de biopsie pour trouver le diagnostic. Son traitement à base d'immunoglobulines et de corticoïdes est très efficace, faisant tomber la mortalité à 1%. La périartérite noueuse, elle, se déclare vers 30-40 ans. Les premiers

symptômes sont assez généraux : grosse fatigue, fièvre, hypertension et membres « qui tombent » (neuropathie). C'est une maladie à immunocomplexe : 5 % des périarthrites noueuses ont une sérologie hépatite B positive. Les anticorps s'attaquent à la fois au virus et aux vaisseaux. Pour les 95 % restantes, il y a probablement un autre antigène qui provoque l'emballement du système immunitaire.

Les vascularites des petits vaisseaux (diamètre inférieur à 70 microns)

« Elles sont plus intéressantes car plus rares (2000 patients en France) et plus étranges. Elles nécessitent une plus grande expertise des équipes médicales et de recherche » explique Christian Pagnoux, du service de médecine interne de Cochin, centre de référence pour les vascularites ¹.

La **granulomatose de Wegener**, 4/100 000, se caractérise par l'atteinte des voies aéro–digestives supérieures. Sans traitement, on observe une mortalité de 95 % dans les six mois. « Un traitement d'au moins deux ans grâce à des immunosuppresseurs et de la cortisone diminue la mortalité à 15 % » précise Christian Pagnoux. On observe la présence d'Anca, des anticorps dirigés contre les globules blancs.

Le **syndrome de Churg–Strauss** est extrêmement rare (0,3 à 1/100 000). Les patients présentent un asthme sévère qui est résistant aux traitements classiques et un bilan sanguin révèle de manière surprenante une quantité énorme de polynucléaires éosinophiles, comme pour une allergie. Là aussi, des Anca sont présents dont l'origine est inconnue.

Des travaux de recherche sur des modèles animaux visent à savoir pourquoi à un moment donné l'organisme se met à fabriquer des Anca. Par ailleurs, il s'agit de continuer à améliorer les protocoles thérapeutiques.

Pour aller plus loin :

www.vascularite.com

<http://www.elsevier.fr/html/news/MI-Modul.pdf>

Pagnoux C, Guillevin L. How can patient care be improved beyond medical treatment? Best Pract Res Clin Rheumatol 2005 Apr ; 19 (2) : 337–44. Review.

Guillevin L, Pagnoux C, Mouthon L. Churg–strauss syndrome. Semin Respir Crit Care Med 2004 Oct ; 25 (5) : 535–45.

1 : Depuis novembre 2004, le Service de Médecine interne de l'Hôpital Cochin, dirigé par le Professeur Loïc Guillevin, est centre de référence sur les vascularites et la sclérodermie. Son but est de créer un réseau de médecins internistes, néphrologues et rhumatologues dans les hôpitaux afin de mieux orienter les patients. Il s'agit également de promouvoir la recherche et d'assurer une surveillance épidémiologique de la maladie pour en connaître

la véritable fréquence en France (les chiffres actuels sont estimés d'après une étude en Seine Saint-Denis). Par ailleurs, les centres de référence des maladies rares ont une action de communication et d'information auprès du grand public et des médecins de ville.

• La sclérose latérale amyotrophique

Caractérisée par une paralysie des membres, des troubles de la phonation ou de la déglutition et une atteinte fréquente des muscles respiratoires, la sclérose latérale amyotrophique (SLA) touche 6 000 à 7 000 Français. Elle appartient au groupe des maladies dites neurodégénératives, se particularisant par la mort de neurones moteurs entraînant des troubles moteurs progressifs. La dégénérescence touche les neurones moteurs périphériques de la moelle épinière qui commandent la contraction des faisceaux musculaires et le neurone moteur central. De fait, trop sensibles aux stimulations environnementales, ils se dirigent rapidement vers la mort cellulaire. La cause de cette sensibilité est inconnue. C'est une maladie dont l'issue fatale est très rapide, dans une moyenne de trois à cinq ans après le diagnostic.

Qui est concerné par cette maladie ?

Elle s'observe un peu plus souvent chez l'homme que chez la femme et son maximum de fréquence est à 55 ans. Pour 5 à 10 % des malades, il s'agit d'une forme génétique dans laquelle le gène codant la superoxyde dismutase 1 (SOD1), enzyme de stress oxydant, est surexprimé.

Quant au plus de 90 % de malades, l'origine de la maladie est inconnue. « Il existe de nombreuses théories physiopathologiques, mais rien de confirmer par des travaux de recherches » explique le Professeur Claude Desnuelle du CHU de Nice (Unité Inserm 638).

Comment pose-t-on le diagnostic ?

« Comme les premiers symptômes sont assez banalisés, tels des crampes, une modification de la voix ou une faiblesse de la main, il y a une vraie errance diagnostique » et Claude Desnuelle de continuer « Seul un électromyogramme peut confirmer la maladie, encore faut-il que le neurologue connaisse la maladie pour savoir ce qu'il cherche ». L'électromyogramme enregistre les potentiels moteurs, qui sont proportionnels au nombre d'unités motrices recrutées. Chez les patients atteints de SLA, il y a un tracé caractéristique, dit « de dénervation ». Il y a peu de potentiels moteurs mais de forte amplitude, car le faible nombre de neurones fonctionnant doit pallier aux autres.

Une thérapeutique ?

« Avec une survie si basse, on ne peut pas parler de solution thérapeutique pour cette maladie » rappelle le neurologue. En revanche, une molécule, le riluzole, freine l'évolution de la maladie grâce à ses effets neuro protecteurs

(blocage de l'excitation).

Pour aller plus loin :

Identification du gène en cause dans un modèle murin spontané

Schmitt–John et coll. ont identifié le gène Vps54 comme le gène en cause chez la souris wobbler, modèle spontané de la maladie. Dans ce modèle, la survie du motoneurone et la spermiogénèse sont sévèrement altérées.

Schmitt–John T, Drepper C, Mussmann A, Hahn P, Kuhlmann M, Thiel C, Hafner M, Lengeling A, Heimann P, Jones JM, Meisler MH, Jockusch H. Mutation of Vps54 causes motor neuron disease and defective spermiogenesis in the wobbler mouse. Nat Genet 2005 Nov ; 37 (11) : 1213–1215.

- Les maladies rares
- Les enfants de la lune
- Quelques exemples
- Orphanet

Focus

Syndrome d'Ondine, Hirschprung, neuroblastome : maladies du système nerveux autonome. S. Lyonnet et J. Amiel à l'Hôpital Necker, Paris, sont des leaders dans ce domaine. Ils ont découvert les mécanismes moléculaires impliqués.

Amiel J, Laudier B, Attie–Bitach T, Trang H, de Pontual L, Gener B, Trochet D, Etchevers H, Ray P, Simonneau M, Vekemans M, Munnich A, Gaultier C and Lyonnet S. Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired–like homeobox gene PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. Nat Genet 2003 Apr ; 33 (4) : 459–61.

A lire

- Corrections des anomalies de l'épissage : Le code de l'épissage et sa modulation thérapeutique par des molécules chimiques

Jeanteur P and Tazi J. Selective modification of alternative splicing by indole derivatives that target SR protein splicing factors. Med Sci

(Paris) 2005 Oct ; 21 (10) : 793-5.

- Thérapie génique : avec un doigt de zinc

Urnov FD, Miller JC, Lee YL, Beausejour CM, Rock JM, Augustus S, Jamieson AC, Porteus MH, Gregory PD and Holmes MC. Highly efficient endogenous human gene correction using designed zinc-finger nucleases. Nature 2005 Jun 2 ; 435 (7042) : 646-51.

sous presse

Le syndrome de Rett est un grave désordre neurologique d'origine génétique qui touche essentiellement les filles (1/15 000 naissances). Les patientes présentent un développement normal pendant les premiers mois après la naissance, qui stoppe par la suite avec un arrêt brutal du développement du cerveau associé à un profond handicap mental.

Le gène responsable de cette pathologie (MECP2) code pour une protéine (la MEthyl CpG binding Protein 2) ayant une fonction supposée de répresseur transcriptionnel.

Les travaux de Laurent Villard et Jean-Christophe Roux de l'Unité Inserm 491, Faculté de Médecine La Timone, Marseille, portent sur la physiopathologie du syndrome de Rett. Les chercheurs utilisent un modèle de souris invalidées pour le gène Mecp2, afin d'étudier la respiration et son contrôle. En collaboration avec une équipe du CNRS et une équipe américaine, les deux chercheurs viennent de faire une découverte importante. Pour la première fois, ils ont identifié des anomalies cellulaires majeures, qui pourraient expliquer une partie du phénotype. Ce travail a été accepté pour publication dans Journal of Neuroscience. A suivre dans Inserm Actualités n° 196.

- à lire en famille : "Dans les yeux de Léna", un conte poétique

"Il existe parmi nous, sans que le monde ne le sache, sans que personne ne le voit, une tribu des demoiselles très particulières. Des « Demoiselles papillons » aux ailes invisibles et au regard lumineux. Mais qui sont-elles et comment s'opère la transformation ?"



Orphanet

Entretien avec Ségolène Aymé

Les difficultés du départ

Orphanet a été créé sur proposition d'un groupe de travail réuni par le Ministère de la Santé sur les maladies rares, et présidé par Ségolène Aymé. Le premier point important souligné a été l'accès à l'information, dispersée et difficile à trouver pour les malades et les professionnels de santé, d'où l'idée de créer un site internet, une base de données. Le projet a subi de fortes oppositions, la première question étant de savoir si les malades avaient le droit à la même nature d'informations que les chercheurs et cliniciens. La réponse du "oui" fut acquise avec l'évidence que dans les maladies rares, qui sont toutes graves, le malade est légitimement partenaire de sa propre prise en charge. Un second obstacle apparut relatif à la relation patient-médecin. Les patients aussi bien, voire mieux informés que les médecins, ne viendraient plus consulter. Ou autre réserve, les médecins non spécialisés n'adresseraient plus les malades à leurs collègues spécialistes, puisqu'ils trouveraient eux-mêmes toutes les informations adéquates. En conséquence, un regard accusateur portant sur la destruction de l'organisation des soins fut porté à ce projet. Ségolène Aymé était convaincue du contraire : enrichissement de la relation malade-clinicien, identification et fléchage des consultations spécialisées ; ce qui a été montré dans un travail de thèse en économie de la santé sur la mesure de l'impact d'Orphanet sur les filières de soins.

Orphanet, c'est un annuaire des consultations spécialisées réalisé à partir de critères objectifs : une consultation spécialisée offre des consultations pluridisciplinaires et bénéficie d'un plateau technique que n'ont pas les autres CHU.

Un heureux concours de circonstance

L'intérêt en recherche pour les maladies rares est né du programme "Génome". Au début des années 90, la recherche a porté sur la localisation et l'identification des gènes. A partir de grandes familles dans lesquelles il y avait des anomalies génétiques, les scientifiques ont pu faire des études familiales pour chercher le gène en cause. Ceci concernait les maladies monogéniques, maladies rares et donc la recherche s'est tournée "naturellement" vers ces pathologies.

En 1995, Annie Wolf de l'Inserm, a remis un rapport au Ministère de la Santé, sur les médicaments orphelins préconisant l'adoption d'un règlement européen. Simone Veil a alors créé une Mission médicaments orphelins au Ministère, avec pour objectif de faire adopter un tel règlement.

Et puis, on a assisté à un phénomène sociologique : une montée en puissance des citoyens, de la prise en considération des droits du patient, ce qui est un phénomène culturel récent en France, des associations de malades. Faire un diagnostic précis, mettre un nom sur une maladie grave est indispensable : c'est un service rendu très important dans la représentation de la maladie, dans la communication avec l'entourage, avec les services de santé. Aujourd'hui, il y a quasiment plus de maladies rares monogéniques, dont le gène n'est pas identifié. Il reste bien sûr beaucoup de travail à faire sur les maladies hétérogènes avec des interactions gènes–environnement.

La mission d'ORPHANET

Orphanet est donc un serveur d'informations sur les maladies rares et les médicaments orphelins, en libre accès, pour tous les publics.

Son objectif est de concourir à l'amélioration de la prise en charge et du traitement des maladies rares, qu'elles soient d'origine génétique, auto-immune ou infectieuse, qu'il s'agisse de cancers rares ou de maladies sans diagnostic précis.

Orphanet offre des services adaptés aux besoins des malades et de leur famille, des professionnels de santé et des chercheurs, des associations et des industriels.

Les maladies rares monogéniques sont toutes des maladies modèles ; le chercheur peut isoler un mécanisme défectueux a priori simple, voir une cascade d'événements liés à l'expression de ce gène, faire des souris knock-out. Tous les progrès dans la compréhension des mécanismes physio-pathologiques proviennent de ces maladies. En France, il y a 1 500 projets de recherche en cours sur les maladies rares, ce qui est important. L'Inserm est très impliqué.

Pour l'avenir

Les aspects, économie de la santé et recherche en santé publique, vont être plus étudiés dans un proche avenir.

Du point de vue de l'organisation des systèmes de santé, on va vers une

rationnalisation des filières ; c'est une exigence des malades d'être mieux soignés, c'est aussi une exigence du système de santé d'avoir une rationalisation des coûts. Les maladies rares, là encore, pourraient servir de modèles ; le fait marquant étant la mise en place des Centres de référence pour les maladies rares. L'expérience acquise pour ces pathologies pourra alors être déclinée vers d'autres maladies.

Le travail de Ségolène Aymé est reconnu par tous et partout, même aux Etats–Unis où elle est très attendue l'an prochain. Orphanet est devenu la référence incontournable. RDV est pris pour septembre 2006, pour ses 10 ans.

- [Les maladies rares](#)
- [Les enfants de la lune](#)
- [Quelques exemples](#)
- [Orphanet](#)

zoom

Orphanet

Inserm Service Commun 11
102, rue Didot 75014 Paris

- 25 personnes dont 4 Inserm
et 30 autres personnes en Europe
- organisé en 4 équipes :
équipe informatique
équipe encyclopédie
équipe des services
équipe communication–média
- avec comme partenaires financiers :
Inserm
DGS
Commission européenne, DG Santé publique et DG Recherche
AFM
LEEM
Fondation Groupama
- 2 lettres d'informations :
OrphaNews France et OrphaNews Europe
- et prochainement 1 journal électronique en libre accès, en partenariat
avec Bio Med Central : Orphanet Journal of Rare Diseases

Inserm–Actualités

- 1 autre site développé il y a 18 mois à l'attention des industriels, [orphanXchange](#)

Remerciements

Françoise Antonini, Déléguée générale, Alliance Maladies Rares

Dominique Donnet–Kamel, Responsable de la Mission Inserm–Associations
et Chargée de Mission auprès du GRAM