

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER  
FACULTÉ DE SANTÉ  
DÉPARTEMENT DES SCIENCES  
PHARMACEUTIQUES

Année 2024

THÈSE 2024/TOU3/2112

THÈSE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

*Charlotte MAZINGUE DESAILLY*

INNOVATIONS THERAPEUTIQUES EN MALADIES RARES : EXEMPLE DU  
RAVULIZUMAB CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'HEMOGLOBINURIE  
PAROXYSTIQUE NOCTURNE.

18 octobre 2024

Directrice de thèse : Pr Bettina COUDERC

JURY

Président : COLACIOS Céline  
1er assesseur : COUDERC Bettina  
2ème assesseur : MARTRAGNY Margaux  
3ème assesseur : CRUZ Margot

## REMERCIEMENTS

Avant tout je remercie chaleureusement ma directrice de thèse, Madame Bettina Couderc, sans qui ce travail n'aurait pu voir le jour. Sa réactivité, ses encouragements et la pertinence de ses commentaires ont grandement facilités l'écriture de cet ouvrage.

Également, un immense merci à Margaux qui m'a transmis son appétence pour le domaine des maladies rares et qui est pour moi un véritable mentor au quotidien.

Je ne remercierai également jamais assez ma meilleure amie Margot qui est d'un soutien infaillible à chaque instant et avec qui je partage tout y compris l'appétence pour les maladies rares. Je sais que nos chemins ne peuvent plus se séparer à présent.

Merci à mes collègues de travail qui me donnent l'envie de me lever chaque matin et qui m'ont soutenu durant toute la durée de ce travail, vous êtes extraordinaires. Un merci en particulier à Benjamin et à Clémentine qui me poussent à donner le meilleur de moi-même et à croire en moi au quotidien, vous êtes exceptionnels.

A tous mes amis rencontrés sur les bancs de la faculté ou du master : merci de faire partie de ma vie, de me faire rire aux éclats et me soutenir à tout instant, je mesure la chance que j'ai de vous avoir à mes côtés.

Et le meilleur pour la fin : ma famille (y compris Justine car tu es ma 3<sup>ème</sup> sœur), ils ne comprendront sans doute pas grand-chose à cet ouvrage mais ils ont toujours cru en moi et me soutiennent depuis toujours : ce travail c'est pour vous, c'est pour vous dire merci et que je vous aime.

# SOMMAIRE

LISTE DES ABRÉVIATIONS .....	5
------------------------------	---

INTRODUCTION .....	7
--------------------	---

## **PARTIE I : LES MALADIES RARES, UN ENJEU DE SANTÉ PUBLIQUE..... 9**

<b>1. Définitions, données et contexte historique.....</b>	<b>9</b>
A) Définitions : maladie rare, maladie ultra-rare, maladie orpheline, médicament orphelin .....	9
B) Contexte historique.....	10
C) Quelques chiffres importants .....	12
<b>2. Les enjeux des maladies rares .....</b>	<b>14</b>
A) Les enjeux de diagnostic .....	14
B) Les enjeux de développement .....	16
C) Les enjeux d'accès au marché.....	18
<b>3. Organisation des maladies rares en France .....</b>	<b>24</b>
A) Maillage : centres de références et de compétences .....	25
a. Centres de référence maladies rares (CRMR) .....	25
b. Centres de compétence maladies rares (CCMR) .....	27
B) Filières de santé.....	28
C) Associations de patients .....	29
D) Les plans nationaux spécifiques aux maladies rares .....	31
a. Le premier PNMR - 2005/2008 .....	32
b. Le second PNMR – 2011/2016 .....	33
c. Le troisième PNMR – 2018-2022 .....	34
d. Quatrième plan Maladie Rares – Actuellement .....	36
E) Plan National de Diagnostic et de Soins .....	37

## **PARTIE II : L'HÉMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE NOCTURNE (HPN), UN EXEMPLE DE MALADIE RARE .....**

<b>1. Généralités sur l'HPN .....</b>	<b>38</b>
<b>2. Physiopathologie de la maladie .....</b>	<b>40</b>
A) Prérequis .....	40
B) L'HPN : une maladie génétique acquise .....	42
C) Classifications de la maladie .....	44
D) Lien avec la symptomatologie .....	45
E) Résumé.....	46
<b>3. Présentation clinique de l'HPN .....</b>	<b>48</b>
<b>4. Prise en charge de l'HPN .....</b>	<b>51</b>
<b>5. Des besoins persistants pour améliorer la qualité de vie des patients atteints d'HPN .....</b>	<b>55</b>

<b>PARTIE III : LES INNOVATIONS THERAPEUTIQUES EN MALADIE RARE, EXEMPLE DU RAVULIZUMAB .....</b>	<b>55</b>
<b>1. Les anticorps monoclonaux humanisés .....</b>	<b>56</b>
<b>2. Les spécificités du ravulizumab par rapport à l'eculizumab.....</b>	<b>57</b>
<b>3. Résultats des études cliniques de phase III.....</b>	<b>60</b>
<b>4. Mise sur le marché du ravulizumab .....</b>	<b>65</b>
<b>5. Apports dans l'amélioration de la prise en charge mais apparition d'une nouvelle problématique.....</b>	<b>67</b>
CONCLUSION .....	73
TABLE DES FIGURES .....	74
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	76

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

HPN : Hémoglobininurie Paroxystique Nocturne  
NICE : National Institute for Health and Clinical Excellence  
FDA : Food and Drug Administration  
NORD : National Organization for Rare Disorders  
ODA : Orphan Drug Act  
EURORDIS : European Organization for Rare Disorders  
MTI : Médicaments de thérapies innovantes  
AMM : Autorisation de mise sur le marché  
EMA : Agence européenne des médicaments  
EMEA : European Medicines Evaluation Agency  
COMP : Committee for Orphan Medicinal Products  
SHUa : Syndrome Hémolytique et Urémique atypique  
MAg : Myasthénie acquise généralisée  
ARACH : Anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine  
NMO : Neuromyéélite optique  
CHMP : Comité des médicaments à usage humain  
EPAR : European public assessment reports  
CT : Commission de la transparence  
HAS : Haute autorité de santé  
ASMR : Amélioration du Service Rendu  
CEPS : Comité Economique des Produits de Santé  
SMR : Service Médical Rendu  
UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance maladie  
CEESP : Commission d'évaluation économique et de santé publique  
ONDAM : Objectif national de dépenses d'assurance maladie  
T2A : Tarifs d'hospitalisation à l'activité  
GHS : Groupe homogène de séjour  
CESE : Conseil économique social et environnemental  
CRMV : Centres de référence maladies rares  
CR : Centres de référence  
MERRI : Missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation

MIGAC : Missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation  
RCP : Réunion nationale de concertation pluridisciplinaire  
CCMR : Centres de compétence maladies rares  
PNDS : Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins  
BNDMR : Banque nationale de données maladies rares  
FSMR : Rilières de santé en maladies rares  
AFM : Association Française contre les Myopathies  
EUPATI : Académie européenne des patients sur l'innovation thérapeutique  
PNMR : Plans Nationaux spécifiques aux Maladies Rares  
PHRC : Programme Hospitalier de Recherche Clinique  
COSPRO : Comité de suivi et de prospective  
ANPGM : Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire  
CHU : Centres Hospitaliers Universitaires  
CPU : Conférence des Présidents d'Université  
PFMG : Plan France Médecine Génomique 2025  
FNSMR : Filières Nationales de Santé Maladies Rares  
ERN : Réseaux européens de référence  
HCSP : Haut Conseil de la santé publique  
Hcéres : Haut Conseil de l'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur  
AM : Aplasie Médullaire  
CAM : Complexe d'attaque membranaire  
CSH : cellules souches hématopoïétiques  
GPI : Glycosylphosphatidylinositol  
LDH : Lactate déshydrogénase  
LSN : Limite supérieure de la normale  
GCSH : Greffe de cellules souches hématopoïétiques  
GVH : Maladie du greffon contre l'hôte  
Ig : Immunoglobulines  
HAD : Hospitalisation à domicile  
Fab : Fragment antigen-binding  
Fc : Fragment cristallisable  
FcRN : Récepteur Fc néonatal  
FACIT : Functional Assessment of Chronic Illness Therapy  
HEV : Hémolyse extravasculaire

## INTRODUCTION

Les maladies rares, par leur nature même, présentent un défi complexe tant pour les patients que pour les professionnels de santé. Définies par une prévalence faible dans la population générale, ces pathologies, malgré leur diversité, partagent des enjeux communs, notamment en matière de diagnostic, de traitement et de prise en charge globale. Historiquement, les maladies rares ont longtemps été négligées, faute de données suffisantes et de moyens adaptés pour les étudier en profondeur. Cependant, la mobilisation croissante des associations de patients, des chercheurs et des institutions de santé a permis de mieux cerner les besoins spécifiques de cette population et de mettre en place des structures dédiées.

En France, l'organisation de la prise en charge des maladies rares a fait l'objet de nombreuses initiatives, visant à améliorer le diagnostic précoce, à favoriser la recherche et à assurer une prise en charge coordonnée et efficace des patients. Ce cadre national est essentiel pour faire face aux nombreux défis posés par ces pathologies.

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) est un exemple emblématique de maladie rare hématologique. Cette pathologie, caractérisée par une destruction anormale des globules rouges, illustre les défis diagnostiques et thérapeutiques spécifiques aux maladies rares. L'évolution des connaissances sur la physiopathologie de l'HPN a permis de développer des traitements innovants, transformant ainsi la prise en charge des patients. Cependant, des besoins persistent, comme en témoignent les résultats de l'enquête patient de 2021, qui mettent en lumière les lacunes et les attentes des patients et des professionnels de santé.

Le développement de nouveaux traitements, comme le ravulizumab (Ultomiris®), représente une avancée majeure dans la prise en charge de l'HPN. Cet anticorps monoclonal humanisé, amélioré par rapport à son prédécesseur l'eculizumab, offre des perspectives thérapeutiques prometteuses. Cependant, chaque innovation apporte son lot de nouvelles problématiques, qu'il convient d'analyser et d'intégrer dans une prise en charge globale et continue.

Cette thèse se propose d'explorer ces différentes dimensions, en commençant par une présentation générale des maladies rares et de leur organisation en France, en se focalisant ensuite sur l'HPN, et en terminant par une analyse détaillée du ravulizumab comme exemple d'innovation thérapeutique dans ce domaine.

# **PREMIERE PARTIE : LES MALADIES RARES, UN ENJEU DE SANTE PUBLIQUE**

## **1. Définitions, données et contexte historique**

*A) Définitions : maladie rare, maladie ultra-rare, maladie orpheline, médicament orphelin*

Une maladie rare est par définition une maladie qui touche un nombre limité de personnes, cependant, la définition exacte d'une maladie rare varie suivant les pays : au sein de l'Union européenne, une maladie est dite rare si sa prévalence est de moins de cinq personnes sur 10 000 habitants(1).

Il faut cependant noter que d'autres pays ont fixé des taux de prévalence différents. Aux États-Unis, la définition des maladies rares fixée par le Rare Disease Act de 2002 inclut toute maladie ou condition de santé qui affecte moins de 200 000 personnes sur le territoire américain, soit moins d'une personne atteinte pour 1 500 habitants. Au Japon, la limite est fixée à 50 000 personnes sur le territoire, soit une personne atteinte pour 2 500 habitants(2).

Le large éventail de pathologies répondant à la définition des « maladies rares » a conduit à l'émergence d'une sous-catégorie, appelée « maladies ultra-rares » comprenant les affections extrêmement rares qui touchent sensiblement moins de patients. La définition initiale d'une maladie ultra-rare a été suggérée par le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), une organisation indépendante britannique : une maladie est dite ultra-rare lorsque sa prévalence est inférieure à 20 personnes par million d'habitants. Cette prévalence définit également les maladies ultra-rares aux États-Unis(3,4). D'après les données d'incidence et de prévalence, l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) fait partie des maladies ultra-rares(5).

Il faut différencier les maladies rares et les maladies dites « orphelines ». En fait, les maladies rares rendues « orphelines » par l'industrie pharmaceutique ont reçu le nom de « maladies orphelines ». En effet, historiquement, les coûts de développement élevés, les réglementations strictes, et la perception d'une opportunité commerciale limitée du fait des faibles populations de patients, ont

découragé le développement de produits pharmaceutiques pour les maladies rares. Une maladie orpheline est donc une maladie rare pour laquelle il n'existe pas de traitement spécifique(6).

C'est dans ce contexte que naît en parallèle le terme « médicament orphelin » dont nous retrouvons la définition dans le règlement (CE) n° 141/2000 du 16 décembre 1999 : Un médicament est désigné « orphelin » s'il répond aux critères suivants :

- Il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une affection grave ou potentiellement mortelle entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique ne touchant pas plus de 5 personnes sur 10 000 en Europe ;
- Il n'existe aucune méthode satisfaisante de diagnostic ou de prévention ou aucun traitement efficace autorisé en Europe pour la maladie considérée(7).

Cette dernière notion est importante car de fait, tous les médicaments utilisés dans le traitement des maladies rares ne sont pas des médicaments orphelins. En effet s'il existe déjà une alternative thérapeutique pour la maladie rare en question, le nouveau médicament ne peut donc pas être désigner comme étant orphelin.

Inversement, un traitement ayant obtenu une indication « orpheline » peut avoir d'autres indications non « orphelines ».

### *B) Contexte historique*

Nous venons de donner un bref aperçu de la multiplicité des définitions concernant les maladies rares à travers le monde. Dans la suite de ce développement je vais m'attacher à ordonner les définitions et décrire comment ces définitions ont vu le jour.

En fait, la catégorie des « maladies rares » est née des interactions entre pouvoirs publics, patients et industrie pharmaceutique à la suite d'un renforcement de la législation américaine sur les médicaments. La combinaison de ces deux notions – maladie rare et médicament orphelin – est le résultat d'un long et sinueux processus. En effet, pour comprendre l'histoire des maladies rares, il faut aussi comprendre celle des médicaments orphelins(8,9).

En 1962, aux États-Unis, le Food, Drug and Cosmetic Act de 1938 est renforcé par les amendements Kefauver-Harris. Ces derniers précisent que : pour être autorisée à commercialiser un médicament, une entreprise doit pouvoir prouver non seulement son innocuité, mais aussi son efficacité. Cette nouvelle exigence s'applique rétroactivement. Chaque médicament commercialisé depuis 1938 n'est autorisé à rester sur le marché que si l'entreprise qui le produit prouve son efficacité ; les médicaments jugés inefficaces, nocifs ou non testés sont retirés du marché. Ce schéma ne correspondait pas à la réalité de l'application des amendements, et cela a créé des situations problématiques.

D'une part, certains patients se voyaient privés de traitement parce que leur médicament, bien qu'efficace à leurs yeux, n'avait pas été testé et n'était plus autorisé aux États-Unis. Ces patients protestaient individuellement en cherchant à faire valoir leurs droits en tant que consommateurs(8,9).

D'autre part, certains médicaments non testés, restaient physiquement présents dans les pharmacies hospitalières, mais ne pouvaient être délivrés aux patients. Ces médicaments étaient appelés médicaments « sans abri » ou « orphelins ».

En 1968, l'association américaine des pharmaciens hospitaliers demande à la Food and Drug Administration (FDA) de trouver une issue(8,9).

Il faut attendre le début des années 1980 pour assister à deux percées, associative et législative. Des conférences réunissent alors des représentants des patients et de l'industrie sous l'égide de la FDA. Les représentants des patients tirent de ces rencontres le sentiment que leurs expériences présentent des caractéristiques communes fondées sur la rareté de leur maladie. Ils décident de s'unir sur cette base, et ils créent la première coalition d'associations de patients regroupant des patients ayant une maladie rare, la National Organization for Rare Disorders (NORD)(8,9).

En 1983, une loi est votée pour résoudre le problème des médicaments orphelins, l'Orphan Drug Act (ODA). Cette loi définit comme rares toutes les maladies non-rentables et permet aux médicaments ayant une indication pour l'une de ces maladies de bénéficier du statut de « médicament orphelin ». Un problème se pose rapidement, car les entreprises qui veulent que leurs médicaments obtiennent ce

statut doivent apporter la preuve de la non-rentabilité ce qu'une majorité d'entre elles refusent de divulguer. En 1984, la définition des médicaments orphelins est modifiée par une deuxième version de la loi, qui introduit le seuil de 200 000 personnes aux États-Unis (c'est par exemple le cas de la mucoviscidose et du syndrome de l'X fragile) et a pour effet de transformer une mobilisation de consommateurs en une mobilisation de malades(10).

Au milieu des années 1990, en France, l'industrie pharmaceutique voit dans le statut de médicament orphelin un outil de soutien à l'innovation et demande à l'administration de se pencher sur une possible transposition à la loi française ; celle-ci élargit le problème aux maladies orphelines, définies comme des maladies pour lesquelles peu de traitements sont disponibles, et se donne pour objectif l'adoption de dispositifs permettant d'améliorer la situation des personnes ayant une maladie rare. Il en résulte la création d'une coalition associative sur le modèle de NORD : la EURORDIS (European Organization for Rare Disorders), et l'adoption d'un règlement européen sur les médicaments orphelins en 1999. La dynamique associative et la création de différents dispositifs complémentaires (centres de consultation de référence, observatoire, annuaire...) ancrent les maladies rares dans le paysage sanitaire français, puis européen(10).

C'est ainsi que les associations de patients ont permis de faire connaître les maladies rares au grand public via la première diffusion du Téléthon en 1986. Quelques années plus tard, dans les années 90, les pouvoirs publics présentaient un ensemble d'actions favorables aux maladies rares comme l'ouverture du site d'information Orphanet, suivi par l'adoption d'un règlement communautaire européen CE n°141/2000 en 1999 présentant des mesures incitatives similaires à celle de l'ODA en faveur du développement des médicaments orphelins par l'industrie.

### *C) Quelques chiffres importants*

En France, les maladies rares représentent un enjeu majeur de santé publique car elles sont 7 000 identifiées à ce jour et touchent plus de 3 millions de personnes soit 4,5% de la population. Elles concernent dans la moitié des cas des enfants de moins de 5 ans et sont responsables de 10% des décès entre un an et 5 ans(1).

80% des maladies rares sont d'origine génétique bien que dans la plupart des cas la cause de la maladie est inconnue. Aujourd'hui, seule une personne atteinte d'une maladie rare sur 2 dispose d'un diagnostic précis, qui met en moyenne 5 ans à être posé pour plus du quart des personnes. L'impasse diagnostique résulte de l'échec à définir la cause précise d'une maladie, après avoir mis en œuvre l'ensemble des investigations disponibles(1).

Les maladies rares sont le plus souvent sévères, chroniques, d'évolution progressive et affectent considérablement la qualité de vie des personnes malades. Elles entraînent un déficit moteur, sensoriel ou intellectuel dans 50% des cas et une perte totale d'autonomie dans 9% des cas(1).



**Prévalence des maladies rares en France : entre 4 % et 6 % de la population<sup>(2)</sup>.**



Figure 1 : Quelques données sur les maladies rares en France(11).

## 2. Les enjeux des maladies rares

---

*« Notre société ne peut pas accepter que certaines personnes se voient refuser les avantages du progrès de la médecine, simplement parce que la maladie dont ils souffrent n'affecte qu'un faible nombre de personnes. »*

*Comité européen des médicaments orphelins*

---

Les personnes atteintes de maladies rares rencontrent toutes des difficultés similaires dans leur parcours vers un diagnostic, pour obtenir de l'information, et, pour être orientées vers les professionnels compétents. L'accès à des soins de qualité, la prise en charge globale sociale et médicale de la maladie, la coordination des soins hospitaliers et de ville, l'autonomie et l'insertion sociale, professionnelle et citoyenne, posent également problème(12).

Ici nous nous concentrerons sur les enjeux de diagnostic, de développement de thérapeutiques et de leur accès.

### *A) Les enjeux de diagnostic*

Les maladies rares et ultra-rares constituent un mélange complexe de maladies de natures diverses. Les symptômes d'une même maladie peuvent affecter différents organes ou systèmes et ne sont pas toujours très spécifiques. Cela complique considérablement l'établissement du diagnostic, qui requiert l'expertise de spécialistes de différents domaines médicaux et de différentes spécialités qui doivent se coordonner et communiquer entre eux pour adresser le patient correctement.

Les études cliniques et épidémiologiques manquent crucialement pour la plupart de ces maladies, ce qui conduit à un manque de connaissance concernant l'expérience de la prise en charge du patient dans les communautés médicales et scientifiques. La faible expertise et le manque de connaissances médicales dans les maladies rares et ultra-rares signifient que les patients reçoivent souvent un diagnostic erroné ou retardé, voire restent sans diagnostic(13).

Les retards ou les erreurs de diagnostic des maladies rares et ultra-rares sont frustrants et stressants pour les patients et les membres de la famille, qui sont la

plupart du temps amenés à consulter plusieurs spécialistes dans des centres médicaux différents. Dans certains cas il y a même un retard considérable, parfois de plusieurs années, avant l'établissement du bon diagnostic. Ces problèmes de diagnostic ont souvent des effets sur la qualité de vie du patient. Ces retards peuvent en outre être onéreux et même dangereux quand ils limitent l'accès aux traitements appropriés, entraînant des complications mettant en jeu le pronostic vital et des symptômes indésirables.

Une étude sur l'évaluation du diagnostic de 8 maladies rares en Europe, a montré que pratiquement 40% des patients interrogés ont initialement reçu un diagnostic erroné, conduisant dans certains cas à des traitements inadaptés tels que la chirurgie, la prise de médicaments, ou une intervention psychiatrique supposant que les symptômes étaient psychosomatiques.

Les diagnostics erronés ou retardés conduisent à des dépenses accrues et à un gaspillage des ressources des systèmes de santé et sociaux(13,14).

Ce manque d'expérience dans la gestion du patient est un problème que les médecins et les patients reconnaissent. De nombreux patients indiquent qu'ils éduquent souvent leur médecin au sujet de leur maladie. Par exemple, au cours d'une autre enquête auprès de patients atteints de maladies rares, les personnes interrogées ont déclaré avoir vu en moyenne 7,3 médecins avant l'établissement d'un diagnostic et pour 25% des patients, 5 à 30 ans se sont écoulés entre le jour des premiers symptômes et le jour du bon diagnostic(14).

Ces données renforcent l'idée que l'identification des maladies rares par les médecins reste difficile, d'une part les médecins traitants ne savent pas à quelle spécialité adresser les patients, d'autre part les médecins spécialistes manquent d'expérience dans le diagnostic des maladies rares.

### *B) Les enjeux de développement*

Les coûts élevés et les défis associés au développement (par exemple la difficulté à recruter dans les essais cliniques à cause du nombre très faible de patient correspondant aux critères d'inclusion) ont historiquement dissuadé les laboratoires

pharmaceutiques de développer des médicaments pour les maladies rares et ultra-rares.

Les raisons des coûts de développement élevés des médicaments traitant les maladies rares comprennent(15,16) :

1. Le manque d'échantillons sanguins et tissulaires sur lesquels mener les recherches préliminaires.
2. Le fait que les maladies rares se traitent souvent par des médicaments de thérapies innovantes (MTI : thérapie génique ou cellulaire, ingénierie tissulaire) implique l'utilisation de cellules vivantes pour les analyses et la production initiale (la plupart des médicaments orphelins sont des agents biologiques complexes, plus difficiles à produire que les médicaments chimiques).
3. La nécessité d'identifier un nombre suffisant de patients pour participer aux essais cliniques, ce qui signifie souvent un grand nombre de centres d'essai dans de nombreux pays, car chacun ne peut inclure qu'un ou deux patient(s) voir aucun.
4. L'augmentation des risques réglementaires parce qu'il n'y a généralement pas de traitement approuvé pour une maladie rare donnée, et aucune procédure bien établie d'homologation réglementaire.
5. La nécessité de lancer des programmes d'éducation des médecins, d'accompagnement des patients, et de recherche post-commercialisation une fois que le traitement orphelin est approuvé.
6. Des investissements supplémentaires dans les registres de maladies pour promouvoir la sensibilisation et la compréhension des maladies rares et recevant peu d'attention.

Face à tant de contraintes, le développement des médicaments pour les maladies rares (dits médicaments orphelins) a été largement négligé.

Comme nous l'avons vu précédemment, c'est pour tenter d'encourager et de faciliter le développement et la commercialisation des médicaments destinés au traitement des maladies rares, que les États-Unis ont adoptés en 1983, l'ODA.

En Europe, la politique du médicament orphelin a été implémenté bien plus tard. La raison de ce retard tient principalement au morcellement initial de son territoire et à

la dispersion des compétences en matière sanitaire. Depuis le 1er janvier 1995, avec le nouveau système d'autorisation de mise sur le marché communautaire pour l'ensemble du territoire et la libre circulation qui en découle, l'Europe peut maintenant être considérée comme un seul territoire avec une population de quelque 450 millions d'habitants, supérieure à celle des Etats Unis, dans lequel s'applique une réglementation unifiée(6).

Les programmes comme l'ODA aux Etats Unis et le règlement européen CE n°141/2000 de 1999 en Europe, permettent à présent de fournir un soutien aux laboratoires pharmaceutiques innovateurs sous la forme de subventions de recherche, de conseils scientifiques et médicaux, et une période d'exclusivité commerciale (7 ans aux États-Unis, 10 ans dans l'Union européenne), pour ne citer que quelques exemples.

Le succès de tels programmes est clair : aux États-Unis, moins de 10 produits orphelins ont été commercialisés au cours de la décennie précédant l'ODA. Depuis 1983, plus de 200 produits orphelins ont été mis sur le marché(6).

Le règlement (CE) n° 141/2000 précité comporte également des mesures d'incitation pour le développement de molécules spécifiques aux maladies rares :

- Dans le cadre des programmes et initiatives mis en place par la Communauté européenne et des Etats membres pour encourager la recherche et le développement, des crédits peuvent notamment être alloués aux structures développant des médicaments orphelins.
- Au stade de la désignation comme médicament orphelin, le médicament ne dispose pas d'une Autorisation de mise sur le marché (AMM). Il peut dès lors bénéficier d'une assistance à l'élaboration de protocoles : l'Agence européenne des médicaments (EMA) émet un avis sur les divers tests et essais à réaliser pour démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament.
- Tout médicament désigné comme orphelin qui obtient une AMM bénéficie d'une exclusivité commerciale de dix ans. L'Union européenne et les Etats membres s'abstiennent durant cette période, eu égard à la même indication

thérapeutique, d'accepter une autre demande d'AMM, d'accorder une AMM ou de faire droit à une demande d'extension d'AMM existante pour un médicament similaire. Aucun autre médicament directement concurrent ne peut donc être mis sur le marché durant cette période.

### *C) Les enjeux d'accès au marché*

Comme nous venons de le voir, en raison du faible nombre de patients concernés et des coûts du développement, la mise sur le marché d'un médicament destiné à diagnostiquer, à prévenir ou à traiter une maladie rare ne sont pas amortis par les ventes escomptées du produit. Les entreprises pharmaceutiques sont donc peu disposées à les développer dans les conditions habituelles de commercialisation.

Un effort a été entrepris conjointement au niveau national, européen et international par les industriels et les autorités de santé (EMA - European Medicines Evaluation Agency). Le but était de rendre rapidement disponible, pour les maladies rares, des médicaments avec un niveau de qualité équivalent à celui requis pour n'importe quel autre médicament(17).

Pour mieux comprendre revenons dans un premier temps sur les différentes étapes de l'accès au marché pour un médicament orphelin en Europe.

Pour commencer le médicament doit obtenir la désignation de médicament orphelin : l'évaluation des demandes de désignation se fait par l'EMA via son comité des médicaments orphelins (COMP : Committee for Orphan Medicinal Products), créé en avril 2000, qui adopte un avis dans les 30 jours à compter de la date du dépôt de la demande. Cet avis est ensuite transmis à la Commission Européenne où la décision finale sera promulguée sous trente jours. Si la désignation orpheline est bien attribuée, son inscription est faite au Registre Communautaire publié sur le site internet de la Commission et la publication des résumés de l'avis sera sur celui de l'EMA(18).

Pour rappel, comme nous l'avons vu dans la partie « définitions », d'après la réglementation (CE) n°141/2000 du parlement européen, un médicament peut obtenir le statut de médicament orphelin par la Commission Européenne après avis

de l'Agence Européenne du Médicament si son promoteur peut établir les conditions ci-dessous :

Le médicament sert :

- Soit au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique ne touchant pas plus de cinq personnes sur 10 000 dans la Communauté, au moment où la demande de désignation d'un médicament comme médicament orphelin est introduite ;
- Soit, au diagnostic, à la prévention ou au traitement, dans la Communauté, d'une maladie mettant la vie en danger, d'une maladie très invalidante ou d'une affection grave et chronique, et qu'il est peu probable que, en l'absence de mesures d'incitation, la commercialisation de ce médicament dans la Communauté génère des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement nécessaire.
- Et, d'autre part, s'il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement de cette affection ayant été autorisée dans la Communauté, ou, s'il en existe, que le médicament en question procurera un bénéfice notable à ceux atteints de cette affection(7).

Comme nous l'avons également déjà évoqué, il est important de souligner que l'octroi du statut « orphelin » se fait pour une indication donnée. Une même molécule peut ainsi avoir par exemple une indication orpheline et une indication courante ou encore plusieurs désignations orphelines. C'est par exemple le cas du Soliris® qui a la désignation de médicament orphelin à la fois pour l'indication Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne (HPN), le Syndrome Hémolytique et Urémique atypique (SHUa), la Myasthénie acquise généralisée (MAG) réfractaire chez les patients présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (ARACH) ou encore dans la neuromyéélite optique (NMO).

Un médicament peut être désigné orphelin à n'importe quel moment de son développement. L'utilisation revendiquée doit cependant être justifiée scientifiquement. La désignation de médicament orphelin n'est pas une autorisation

de commercialisation. Cela ne signifie pas que le médicament satisfera aux critères de tolérance, d'efficacité et de qualité indispensables à l'octroi d'une AMM.

Concernant la procédure d'obtention de l'AMM, elle est identique pour tous les médicaments, à ceci près que les médicaments orphelins passent obligatoirement par une procédure centralisée (il s'agit d'une procédure européenne d'octroi d'une seule et même autorisation de mise sur le marché à un titulaire pour un médicament qu'il peut alors commercialiser dans l'ensemble des états de l'Union européenne)(18).

Ainsi, toujours au sein de l'EMA, l'évaluation scientifique du médicament est faite par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP). Après analyse du dossier déposé, le CHMP rend un avis à la Commission Européenne qui délivre ou non l'autorisation de mise sur le marché européen.

Pour chaque médicament ayant reçu une autorisation de mise sur le marché par la Commission Européenne suite à l'évaluation scientifique du CHMP, l'EMA publie un EPAR (European public assessment reports) : c'est-à-dire un rapport d'évaluation scientifique complet sur le médicament en question(19).

Concomitamment, le statut de médicament orphelin est réexaminé afin de vérifier qu'il remplit toujours les différents critères de désignation afin de bénéficier d'une exclusivité commerciale de 10 ans, ce qui signifie que durant cette période, l'Union européenne et les Etats membres s'abstiennent d'accepter une autre demande d'AMM, d'accorder une AMM ou de faire droit à une demande d'extension d'AMM existante pour un médicament similaire, sous réserve que l'indication soit similaire. Aucun autre médicament directement concurrent ne peut donc être mis sur le marché durant cette période(18).

Après étude du dossier déposé par l'entreprise pharmaceutique et du rapport scientifique par ailleurs disponible, la commission de la transparence (CT) de la Haute autorité de santé (HAS) rend un avis incluant plusieurs recommandations. On y retrouve certaines précisions sur la position du produit dans la stratégie thérapeutique, ce qui peut restreindre ou préciser son indication ayant de réelles conséquences sur sa commercialisation. Ils vont également préciser des modalités de prescriptions ou encore exiger la soumission de données supplémentaires. Enfin,

elle détermine deux scores : l'Amélioration du Service Rendu (ASMR) qui influence le prix d'entrée du médicament dans les négociations avec le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) ; et le Service Médical Rendu (SMR) du médicament en analysant principalement les performances cliniques du produit, la gravité de la maladie et son intérêt pour la santé publique. Ce dernier détermine le taux de remboursement de l'Union Nationale des Caisses d'Assurance maladie (UNCAM)(20).

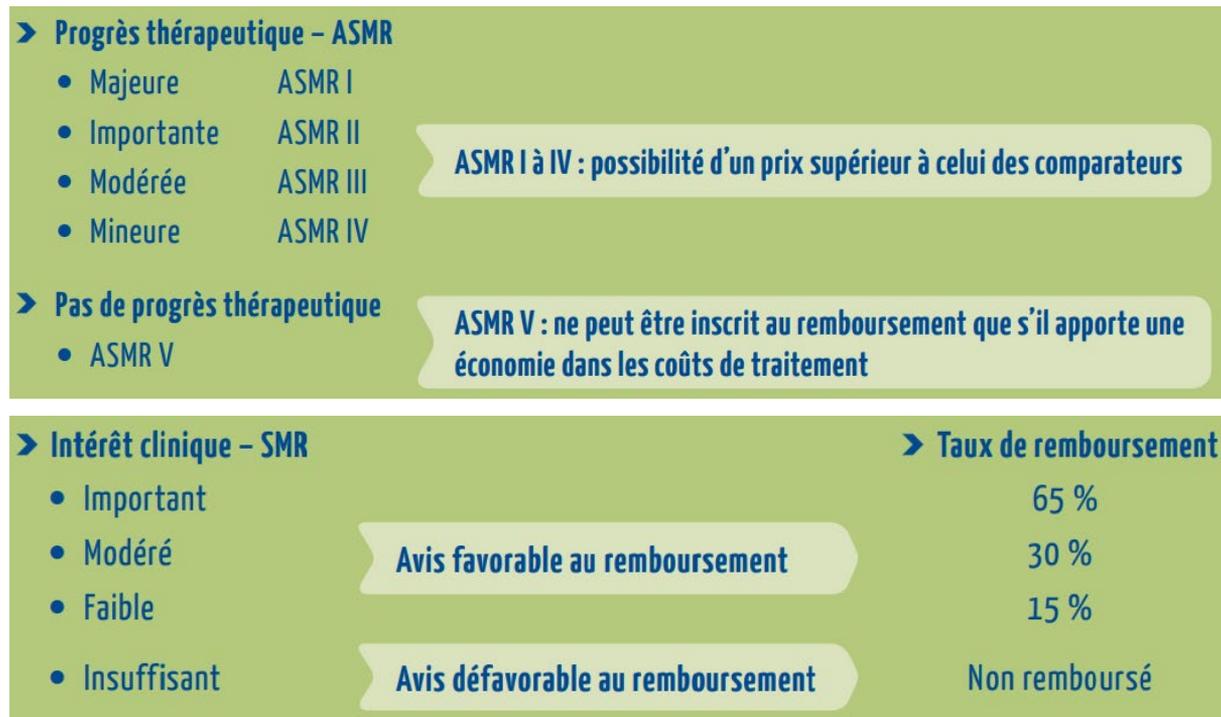


Figure 2 : Les différents niveaux d'ASMR et de SMR et leur conséquence(21).

Le CEPS évalue le volet économique du dossier d'admission et engage les discussions avec l'entreprise concernée. Lorsque le produit est innovant ou qu'il est susceptible d'avoir un « impact significatif » sur les dépenses de l'Assurance maladie, les laboratoires doivent fournir au CEPS une évaluation médico-économique. Ces évaluations sont étudiées par la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) de l'HAS, chargée de donner un avis sur la mesure de l'efficacité du produit.

La HAS transmet ensuite cet avis au CEPS, en charge de négocier avec l'industriel le prix du médicament ou du dispositif admis au remboursement(22).

En cas d'échec des négociations concernant le prix, deux solutions sont possibles :

- Dans de rares cas, le CEPS peut fixer le prix de manière unilatérale. Dans le cas du médicament, les ministres concernés peuvent s'y opposer et arrêter eux-mêmes un prix sous quinze jours.
- Soit, situation plus fréquente, pour des produits qui ne sont pas jugés indispensables parce que le besoin thérapeutique est déjà couvert, l'entreprise concernée peut décider de ne pas commercialiser le produit. La décision finale d'inscription au remboursement relève de la compétence des ministres chargés de la Santé et de la Sécurité Sociale et est publiée au journal officiel(23).

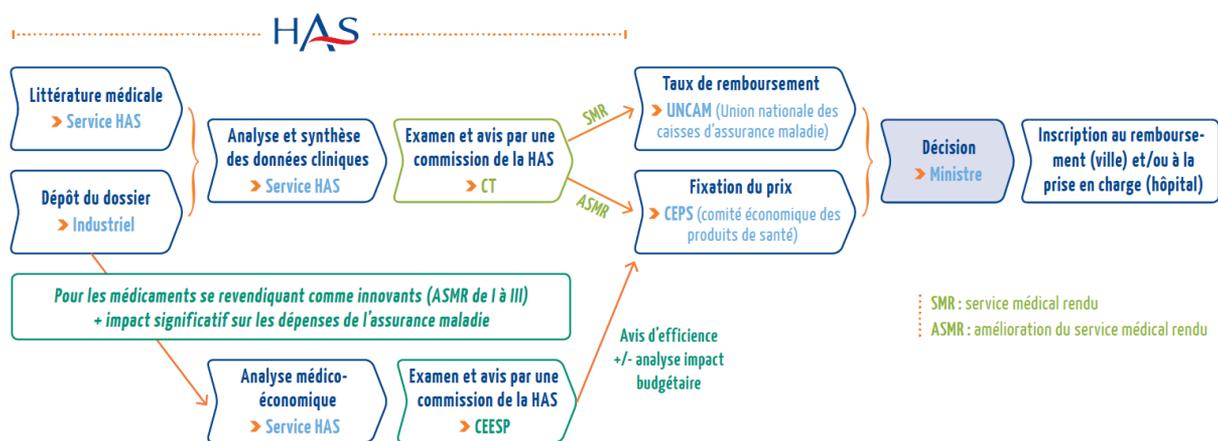


Figure 3 : Schéma résumant les étapes d'accès au remboursement et de fixation du prix des médicaments en France(21).

L'industrie pharmaceutique est souvent confrontée à la problématique de la fixation du prix des produits car ce prix est généralement très élevé dans le cas des médicaments orphelins, en raison de la petite taille des populations ciblées, du coût de l'innovation, de la recherche et des investissements parfois plus importants dans ce domaine. De fait, les négociations peuvent parfois s'écouler sur plusieurs années ce qui constitue autant de temps d'attente pour les patients.

De plus, cette problématique du prix des médicaments innovants est à replacer dans un contexte plus général et restrictif : la politique de maîtrise des dépenses de santé publiques, mise en place depuis plusieurs années. D'une part par la régulation des prix des nouvelles thérapies et d'autre part par la baisse des anciennes afin de respecter au mieux l'objectif national de dépenses d'assurance maladie (ONDAM),

qui est un objectif de dépenses à ne pas dépasser en matière de soins de ville et d'hospitalisation dispensés dans les établissements privés ou publics, mais aussi dans les centres médico-sociaux.

Afin de respecter cet objectif, à l'hôpital, les dépenses sont intégrées dans les Tarifs d'hospitalisation à l'activité (T2A) : il s'agit de tarifs destinés à couvrir l'ensemble des charges supportées par un établissement au titre du séjour d'un patient. Tout séjour d'un patient est classé dans un « groupe homogène de séjour » (GHS) doté d'un tarif.

Les thérapeutiques innovantes ou particulièrement onéreuses échappent à ce dispositif de prise en charge forfaitaire. Inscrites sur la « liste en sus », elles sont spécifiquement remboursées par l'assurance maladie sur la base d'un prix limite fixé par le CEPS. Cette liste en sus, dominée par les médicaments anticancéreux, connaît une évolution dynamique de 3,6%, supérieure à celle de l'ONDAM général. Le coût des traitements anticancéreux (3,3 milliards d'euros) ne représente pour l'instant que 14 % des dépenses de médicaments, mais cette masse progresse très vite(24).

Face à des négociations de prix de plus en plus longues et revues à la baisse, le gouvernement prend non seulement le risque que l'accès aux traitements innovants subisse une sélection (par exemple prescription réservée uniquement aux patients dont les cas sont les plus graves) mais il prend également le risque que les entreprises du médicament désertent certaines niches thérapeutiques, allant à l'encontre de la politique incitative mise en place depuis plusieurs années. Pour le Conseil économique social et environnemental (CESE) : « la contrainte budgétaire ne doit pas conduire à écarter des malades du bénéfice d'un traitement innovant »(24).

Le règlement sur les médicaments orphelins (règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins a été proposé pour définir les critères de désignation des médicaments à destination de patients atteints de maladies rares dans l'Union européenne. Il décrit les mesures d'incitation (exclusivité commerciale pendant dix ans, assistance à l'élaboration de protocoles, accès à la procédure centralisée d'autorisation de mise sur le marché, etc.) visant à encourager la recherche, le

développement et la commercialisation de médicaments destinés à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies rares. Cette politique communautaire pour les médicaments orphelins est une réussite.

Toutefois, il faut se rendre compte du fait que les États membres ne garantissent pas encore le plein accès à tous les médicaments orphelins autorisés. Selon l'État membre et/ou la région où ils vivent, les citoyens de l'Union ont en effet un accès inégal aux services spécialisés et aux options thérapeutiques disponibles. L'accès au traitement et l'établissement du diagnostic dépend en grande partie de l'organisation territoriale des centres hospitaliers et de la formation de tous les spécialistes impliqués dans le parcours du patient.

### **3. Organisation des maladies rares en France**

Les États membres ont la volonté commune de garantir un accès universel à des soins de santé de qualité sur la base de l'équité et de la solidarité. Néanmoins, plus une maladie est rare, plus les compétences le sont également. Certains centres d'expertise (également appelés centres de référence ou d'excellence dans quelques États membres) ont développé des compétences qui sont largement utilisées par d'autres professionnels au niveau national voire international et qui peuvent contribuer à assurer aux patients atteints de maladies rares un accès à des soins de santé appropriés. Voyons ensemble comment les centres spécialisés dans les maladies rares sont organisés en France.

#### *A) Maillage : centres de références et de compétences*

##### *a. Centres de référence maladies rares (CRMR)*

Un centre de référence maladie rare (CRMR) est un réseau d'experts « maladies rares » pour un groupe de pathologies. Il regroupe des compétences pluridisciplinaires hospitalières organisées autour d'équipes médicales hautement spécialisées ayant une expertise avérée pour ces maladies dans les domaines des soins, de la recherche et de la formation. Il intègre des savoir-faire et des compétences pluriprofessionnelles dans les domaines paramédicaux et sociaux(25).

Ce sont des réseaux exerçant (au-delà de leurs sites d'implantation) une attraction régionale, inter-régionale, nationale voir internationale en fonction de la rareté de la maladie avec un objectif d'équité en termes d'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge des personnes malades. Les centres de référence (CR) ont 5 missions principales :

- Le recours : du fait de la rareté des pathologies pour lesquelles il est labellisé, le CR exerce une attraction au-delà de son bassin de population et assure une prise en charge pluridisciplinaire et pluriprofessionnelle pour le diagnostic, la prise en charge et le suivi des personnes concernées ou atteintes d'une maladie rare. Le CR assure selon les cas cette prise en charge globale lui-même ou l'organise au sein de son réseau de soins.
- L'expertise : il est expert dans les maladies rares pour lesquelles il est labellisé. A ce titre, il doit organiser l'accès à l'information et exercer un rôle de conseil et d'appui auprès de ses pairs, hospitaliers et de ville dans le secteur sanitaire, mais aussi éducatif, médico-social et social.
- La coordination : le CR identifie, coordonne et anime sa filière de soins (en amont et en aval) à la fois dans son bassin de population et au-delà selon le périmètre de sa mission de recours. Son réseau fonctionnel est constitué des centres de compétence, des correspondants hospitaliers et de ville, des structures éducatives, médico-sociales et sociales, des associations de personnes malades, etc. Il définit et met en œuvre un plan d'actions pour les maladies rares dont il est le référent.
- La recherche : le CR définit et met en œuvre des programmes de recherche relatifs aux maladies rares pour lesquelles il est labellisé.
- La formation et l'enseignement : le CR promeut, anime ou participe à des enseignements universitaires mais aussi postuniversitaires dans le domaine des maladies rares dont il est le référent, en formation initiale ou continue. Des supports de formation à distance seront avantageusement élaborés et diffusés(25).

Le pilotage d'un réseau de CRMR est assuré par le centre de référence coordonnateur et son responsable médical, désignés par arrêté ministériel pour la durée de la labellisation. Un CRMR a nécessairement un seul centre coordonnateur ainsi qu'un ou plusieurs centres constitutifs par exemple pour assurer une prise en

charge pédiatrique ou adulte complémentaire de celle du site coordonnateur et de structurer ainsi la liaison pédiatrie-adulte.

Un CRMR est labellisé pour une durée de 5 ans : un plan d'actions est alors élaboré pour cette durée et révisé annuellement. Le plan d'actions décrit les activités de chaque centre de référence de son réseau.

Les CRMR sont financés dans le cadre de la tarification à l'activité : en effet la participation des établissements de santé aux missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation (MERRI) est financée via une enveloppe budgétaire spécifique. Cette dotation est un sous-ensemble de la dotation MIGAC (missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation). En 2019, le financement national au titre de la MERRI CRMR s'élevait à près de 89 millions d'euros(25).

Pour reprendre l'exemple de l'HPN, le centre de référence pour les adultes est le centre « Maladie Rare – Aplasie Médullaire acquise et constitutionnelle » situé à Paris, à l'hôpital Saint Louis et pour les enfants il s'agit de l'hôpital Robert Debré. Chaque suspicion d'HPN sera étudiée par le centre de référence afin de décider si le patient sera mis sous traitement ou non.

Une réunion nationale de concertation pluridisciplinaire (RCP) bimensuelle tous les 1ers et 3èmes mercredis du mois permettent aux experts de se réunir et d'échanger de manière collégiale sur différents cas afin de discuter de la prise en charge du patient.

#### *b. Centres de compétence maladies rares (CCMR)*

Le dispositif des CRMR fut complété en 2008 par celui des centres de compétence. Ils dépendent du CR d'un point de vue fonctionnel et assurent la prise en charge et le suivi des patients au plus proche de leur domicile. Ils travaillent en réseau, permettant ainsi de compléter le maillage territorial en faisant le lien avec les professionnels de santé hospitaliers ou de ville et avec les secteurs médico-social, éducatif et social sur son territoire de santé.

Il suit les recommandations de bonnes pratiques existantes (dont les PNDS, protocoles nationaux de diagnostic et de soin) dont il peut participer à la rédaction et

peut avoir recours à l'expertise d'un centre de référence en cas de besoin. Tout comme le CR, il a l'obligation de renseigner la banque nationale de données maladies rares (BNDMR).



Figure 4 : Maillage du centre de référence et des centres de compétences de l'HPN en France(26).

### B) Filières de santé

Fut un temps, les centres de références et de compétences travaillaient parfois sur des problématiques communes sans même communiquer. Les filières de santé en maladies rares (FSMR) ont donc vu le jour avec pour vocation d'animer et de coordonner les actions entre les centres impliqués dans la prise en charge de certaines maladies. Elles favorisent la communication, en développant des équipes de recherche plus transversales, en donnant une autre envergure à leur expertise et en rendant ce maillage territorial plus fort.

De fait, il faut bien comprendre que le rôle de ces FSMR est clairement distinct de celui des centres de référence : elles ne prennent pas en charge directement des

personnes atteintes de maladies rares et concernant la recherche elles ont plutôt un rôle d'impulsion et de soutien.

Chaque filière est construite autour d'un ensemble de pathologies rares qui présentent des aspects communs. Elles regroupent(27) :

- Les centres de référence maladies rares (CRMR)
- Les centres de compétences qui leurs sont rattachés (CCRM)
- Les structures de soins
- Les professionnels et structures des secteurs sociaux et médico-sociaux
- Les laboratoires et plateformes de diagnostic
- Les équipes de recherche fondamentale et clinique
- Les associations de personnes malades

Concrètement, elles permettent de disséquer la multitude de pathologies rares en différents sous-groupes relatifs à certains organes ou certaines spécificités. Considérant qu'il est impossible d'intégrer dans la formation du corps médical l'ensemble des 7000 pathologies rares existantes(1), cette initiative réalise une réelle structuration de leur prise en charge puisqu'elle aboutit à constituer et former des équipes multidisciplinaires compétentes dans leur domaine d'expertise. De surcroît, ces filières assurent une prise en charge plus homogène géographiquement parlant, grâce à la disposition sur l'ensemble du territoire français des centres de compétences et des centres de références et à leur fonctionnement en réseau.

Parmi les 23 filières identifiées(27), la filière de santé « Maladies Rares Immuno-Hématologiques » (MaRIH) regroupe les acteurs impliqués dans la prise en charge des patients HPN. Elle rassemble ainsi 12 centres de référence maladies rares parmi lesquels le centre de référence des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles, 101 laboratoires de diagnostic et/ou de recherche travaillant en collaboration avec ces CRMR et 12 associations de patients. En plus de cela, la filière MaRIH travaille également en partenariat avec 8 sociétés savantes dont la Société Française d'Hématologie (SFH)(28).

### *C) Associations de patients*

Au vu de l'urgence thérapeutique à laquelle sont confrontés certains malades et la nécessité de poursuivre les voies de recherche prometteuses, les associations de patients ont joué un rôle primordial. Par un véritable activisme thérapeutique, ils ont permis la mise en place d'actions visant à accélérer la recherche et la mise sur le marché de nouvelles thérapeutiques et, plus généralement, à améliorer la prise en charge des malades. Nous avons vu plusieurs exemples d'interventions relatives à ces associations tout au long de l'histoire : aux Etats Unis, la mobilisation de l'association de malades NORD favorisant la mise en place de l'ODA, comme nous l'avons vu plus haut mais également en France, celle de l'AFM (Association Française contre les Myopathies) Téléthon qui a permis la prise de conscience nationale de l'intérêt de santé publique des maladies neuromusculaires rares. Enfin, elles ont également eu et ont toujours un rôle important lors de la mise en place des différents plans nationaux des maladies rares.

Ces associations ont vite compris la nécessité de se regrouper afin d'avoir un plus grand impact dans les prises de décisions politiques ou industrielles en construisant une identité et des problématiques communes. C'est le cas en Europe de EURORDIS qui regroupe plus de 1000 associations de patients atteints de maladies rares, représentées dans plus de 74 pays, qui œuvrent ensemble pour améliorer le quotidien de 30 millions de personnes(29). C'est également le cas en France de l'Alliance Maladies Rares qui rassemble aujourd'hui 240 associations et représente près de 3 millions de malades(30).

À plus grande échelle, un rassemblement de grande envergure a vu le jour avec la création de la Plateforme maladies rares à Paris. Cette Plateforme constitue un centre de ressources unique au monde car elle rassemble sur un même site des organismes clés comme : l'Alliance Maladies Rares, l'AFM Téléthon et EURODIS, le service d'information Maladies Rares Info Service et la Fondation maladies rares. Elle réunit les acteurs de la recherche et du soin ainsi que l'unité de service de l'INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale) qui produit Orphanet (le portail de référence sur les maladies rares et les médicaments orphelins). Cette Plateforme est ainsi rapidement devenue un centre de ressources incontournable.

Les associations de patients, prenant de plus en plus de poids, contribuent ainsi à l'émergence d'une nouvelle configuration de partenariat avec l'ensemble des acteurs de santé dans les maladies rares en proposant une expertise qui leur est spécifique. Cette expertise est issue d'une expérience proche du patient et de sa maladie qu'il est nécessaire de prendre en compte. Le malade est ainsi présenté comme un expert de sa propre expérience et l'association comme un catalyseur. Ceci ayant comme finalité des interactions grandissantes avec les professionnels et les pouvoirs publics. Ainsi les associations participent au processus d'innovation et échangent à la fois avec la communauté scientifique, les industriels et les pouvoirs publics.

À titre d'exemple concret, depuis sa première réunion en avril 2000, le COMP comprend parmi ses membres trois représentants des associations de patients nommés pour une période renouvelable de trois ans par la Commission européenne(31).

Le patient se retrouve au cœur de l'innovation thérapeutique, impliqué dans toutes les étapes du développement de thérapies, aux côtés de l'ensemble des acteurs :

- Dans la recherche fondamentale : bien souvent les chercheurs travaillent déjà avec les associations de patients (qui parfois les financent) pour créer du lien entre les chercheurs, les patients et les cliniciens.
- Dans les études précliniques : pour savoir si les objectifs poursuivis font sens.
- Dans les essais cliniques, où l'efficacité du traitement est souvent corrélée au taux d'un biomarqueur sans prendre en compte son impact clinique.

L'intégration des associations de patients, très tôt dans la construction des essais cliniques et dans leur déroulement, permet d'en augmenter les chances de réussite. Par leur implication auprès des personnes atteintes ils permettent non seulement d'identifier les freins éventuels à la participation à un essai clinique mais également de faciliter la diffusion de l'information concernant leur mise en place. Ils maximisent ainsi les chances de démontrer l'efficacité d'une molécule avec une répercussion directe sur l'autorisation de mise sur le marché dans les processus de régulation et dans la phase de pharmacovigilance où ils seront les plus à-même de remonter de potentielles informations relatives au traitement(31).

Il existe d'ailleurs une fondation indépendante à but non lucratif qui propose un enseignement et une formation visant à accroître la capacité des patients et de leurs

représentants à comprendre la recherche et le développement de médicaments, à y contribuer de manière significative, et à améliorer la disponibilité de l'information médicale pour les patients et les autres parties prenantes. Il s'agit de l'Académie européenne des patients sur l'innovation thérapeutique (EUPATI) qui pour ce faire, met en œuvre son programme de formation d'experts-patients. Plus de 250 experts-patients ont déjà été formés. En outre, EUPATI propose une boîte à outils multilingue en libre accès qui a été utilisée par plus de 6,5 millions d'utilisateurs dans 13 langues à travers le monde à ce jour(32).

Au vu du rôle primordial des associations de patients dans les maladies rares (expertise auprès des patients, capacité à les mobiliser et à les informer, à structurer les soins avec les professionnels de santé, à participer aux essais cliniques et peser dans les prises de décisions des autorités de santé) il est nécessaire d'établir une collaboration avec cet acteur. Il faut ainsi précocement les identifier, favoriser les échanges en multipliant les partenariats et établir un lien de confiance solide et pérenne structuré par la notion de complémentarité.

#### *D) Les plans nationaux spécifiques aux maladies rares*

En France le développement de la recherche sur les maladies rares et toute l'organisation territoriale que nous venons d'aborder ont été possibles grâce à la politique de santé et notamment à la mise en œuvre des Plans Nationaux spécifiques aux Maladies Rares (PNMR).

##### *a. Le premier PNMR - 2005/2008*

L'objectif général de ce Plan est d'assurer l'équité pour l'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge des personnes souffrant d'une maladie rare à travers 10 axes stratégiques(33) :

- Axe 1 : Mieux connaître l'épidémiologie des maladies rares
- Axe 2 : Reconnaître la spécificité des maladies rares
- Axe 3 : Développer une information pour les malades, les professionnels de santé et le grand public concernant les maladies rares

- Axe 4 : Former les professionnels de santé à mieux identifier les maladies rares
- Axe 5 : Organiser le dépistage et l'accès aux tests diagnostiques
- Axe 6 : Améliorer l'accès aux soins et la qualité de la prise en charge
- Axe 7 : Poursuivre l'effort en faveur des médicaments orphelins, notamment avec le programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) et pour les molécules innovantes et coûteuses qui seront inscrites sur la liste en sus.
- Axe 8 : Répondre aux besoins spécifiques d'accompagnement des personnes atteintes de maladies rares
- Axe 9 : Promouvoir la recherche sur les maladies rares
- Axe 10 : Développer des partenariats nationaux et européens avec l'Alliance Maladies Rares, collectif français de 230 associations de malades et le développement de la Plateforme maladie rare, permettant d'héberger l'ensemble des partenaires.

L'information à destination des personnes malades, des professionnels et du grand public s'est notamment développée grâce au portail Orphanet, outil de référence en matière de documentation et d'information sur les maladies rares(34).

Ce PNMR1 a permis de structurer une offre de soins de très haut niveau en labellisant des CRMR couvrant l'ensemble du territoire français.

#### *b. Le second PNMR – 2011/2016*

Suite à l'évaluation du PNMR1, des groupes de travail ont été mis en place pour faire évoluer l'organisation des centres de référence et des centres de compétence. Les axes d'améliorations se sont amplifiés en faveur d'un deuxième plan national des maladies rares qui s'est prolongé jusqu'en fin 2016(35) :

- Axe A : Améliorer la qualité de la prise en charge du patient
- Axe B : Développer la recherche sur les Maladies Rares
- Axe C : Amplifier les coopérations européennes et internationales

Il s'est appuyé sur un comité de suivi et de prospective (COSPRO) présidé par le ministère chargé de la santé ayant un rôle majeur d'aide à la décision stratégique.

La BNDMR fût l'un des projets prioritaires de ce plan. Elle représente une base de données nationale visant à doter la France d'une collection homogène de données pour documenter la prise en charge et l'état de santé des patients. La mise en place d'un séquençage de niveau 2 a également vu le jour. Grâce à des séquenceurs haut débit, les laboratoires ont mené plusieurs explorations toujours en vue d'améliorer le diagnostic. Ce dernier s'est vu assuré par 54 laboratoires de l'Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire (ANPGM).

La création en 2012 de la Fondation maladies rares est également un élément clé. Ceci a permis de mettre en place une équipe coopérative de professionnels dédiés à l'accompagnement et au financement de la recherche sur tout le territoire. Elle regroupe 5 membres fondateurs : l'AFM-Téléthon, l'Alliance Maladies Rares, l'INSERM, la Conférence des Directeurs Généraux de Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) et la Conférence des Présidents d'Université (CPU) : cette synergie multidisciplinaire ayant pour but de favoriser l'émergence de nouvelles thérapeutiques.

Enfin, ce plan a permis l'amélioration de la prise en charge par la création d'outils comme les Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins (PNDS). Mais également par le renforcement de l'organisation territoriale préalablement instaurée dans le PNMR1 avec la création de 23 Filières de Santé toujours en vue d'écourter l'errance diagnostique(35).

Ces deux PNMR, grâce aux labellisations des filières, des centres de références et des centres de compétences ont permis une meilleure structuration de la prise en charge des maladies rares en France devenue un modèle pour l'Europe entière. Même si de nombreux progrès sont encore attendus, on observe une nette amélioration de l'errance diagnostique depuis quelques années. Auparavant, un quart des répondants attendaient plus de quatre ans une orientation vers un hôpital, contre deux ans dans les dernières années. Un quart des patients attendait plus de cinq ans une prise en charge de leurs symptômes, contre trois ans dans les années récentes. L'Alliance Maladies Rares considère le maintien des Centres de référence et des Centres de compétences comme primordial dans l'amélioration du parcours diagnostique(30).

Cette nouvelle structuration est également un avantage pour la mise à disposition des nouveaux traitements disponibles. En effet, si les patients sont mieux

diagnostiqués grâce à ces équipes de professionnels multidisciplinaires et spécialisés, il est désormais plus facile de faire connaître les dernières innovations thérapeutiques répondant à leurs besoins. Les industries pharmaceutiques développent ainsi un marketing opérationnel ciblant ces nouvelles structures.

L'identification d'experts de la pathologie est plus simple quand ces derniers existent déjà. L'industrie doit capitaliser sur cette ressource et impliquer les experts dès le début du développement de la molécule. Ils développent ainsi une première expérience du produit.

### *c. Le troisième PNMR – 2018-2022*

Les deux premiers plans ont ainsi contribué à des avancées majeures. Ils ont participé à l'excellence nationale, dans les soins comme en recherche et ont donné à la France un rôle de leader européen. La structuration en centres de compétences, de références et en filières a permis d'organiser l'accès aux soins et de l'expertise pour tous. La France a réussi à instaurer un maillage territorial fort avec pour la période 2017/2022, 109 réseaux, 387 centres de références (coordonnateurs et constitutifs) et 1757 centres de compétence(33). Elle a aussi permis la concentration des données cliniques et biologiques indispensables pour la prise en charge, la prévention et la recherche.

Cependant, l'organisation des soins pour les patients continue à poser des problèmes spécifiques, d'accès au diagnostic avec une errance diagnostique encore beaucoup trop élevée. Cette situation nécessite de poursuivre les efforts de structuration et de coordination. Ces maladies posent aussi des défis spécifiques en termes de recherche. Du fait de leur rareté, elles requièrent la constitution de bases de données nationales, qui doivent interagir avec les bases de données européennes. Enfin les traitements demeurent encore en nombre insuffisant.

C'est pourquoi, afin d'aller encore plus loin, en juillet 2018 à l'occasion des 2èmes rencontres des maladies rares, Agnès Buzyn, ministre des Solidarités et de la Santé et Frédérique Vidal, ministre de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation, ont lancé officiellement le 3ème plan national 2018-2022(34).

Le contexte actuel du développement des techniques de diagnostic moléculaire et de l'adoption du plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG) est particulièrement favorable pour faire reculer l'errance et l'impasse diagnostiques et

positionner la France en tant que leader de l'organisation des soins et de la recherche sur les maladies rares en Europe. A cet égard, les Filières Nationales de Santé Maladies Rares (FNSMR) mises en place en 2014 prennent tout leur sens, au regard des réseaux européens de référence (ERN) reconnus par la Commission européenne en mars 2017. Les FSMR constitueront donc le socle organisationnel du PNMR3 et seront identifiées comme des acteurs moteurs du développement de la recherche et de l'innovation(34).

Le 3ème Plan National Maladies Rares (PNMR3) est porteur de 5 ambitions :

- Permettre un diagnostic rapide pour chacun des patients, afin de réduire l'errance et l'impasse diagnostiques ;
- Innover pour traiter, afin 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.

Pour répondre à ces enjeux ce 3ème plan se décline en 11 axes :

- Axe 1 : Réduire l'errance et l'impasse diagnostiques
- Axe 2 : Faire évoluer le dépistage néonatal et les diagnostics prénatal et préimplantatoire
- Axe 3 : Partager les données pour favoriser le diagnostic et le développement de nouveau traitement
- Axe 4 : Promouvoir l'accès au traitement dans les maladies rares
- Axe 5 : Impulser un nouvel élan à la recherche sur les maladies rares
- Axe 6 : Favoriser l'émergence et l'accès à l'innovation
- Axe 7 : Améliorer le parcours de soin
- Axe 8 : Favoriser l'inclusion des personnes atteintes de maladies rares et de leurs aidants
- Axe 9 : Former les professionnels de santé à mieux identifier et prendre en charge les maladies rares.
- Axe 10 : Renforcer les FSMR dans les enjeux du soin et de la recherche

- Axe 11 : Préciser le positionnement et les missions d'autres acteurs nationaux des maladies rares.

Ce plan vise à ce que toutes les personnes malades souffrant de maladies rares aient reçu un diagnostic précis un an après la première consultation médicale spécialisée et puissent bénéficier des soins et thérapies disponibles(34).

#### *d. Quatrième plan Maladie Rares – Actuellement*

Le bilan du PNMR3 est en cours d'évaluation par le HCSP (Haut Conseil de la santé publique) et le Hcéres (Haut Conseil de l'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur). En 2023, le Réseau Maladies Rares compte 23 Filières de santé, 603 centres de référence, 1723 centres de compétences, 240 associations, et 19 plateformes d'expertise en Métropole et 4 en Outre-Mer. Le PNMR3 a soutenu la recherche, finançant 11 bases de données (16M€), 12 projets en sciences humaines et sociales (2M€), et créé l'Agence de l'Innovation en Santé(36).

Force est de constater que beaucoup de choses ont été accomplies mais il reste encore beaucoup à faire car les maladies rares sont complexes et appellent à des actions spécifiques et ciblées.

Les besoins des maladies rares sont aujourd'hui mieux identifiés et les actions initiées par le PNMR3 ne doivent pas s'arrêter là. Elles sont essentielles et doivent être poursuivies.

Les travaux pour le prochain PNMR4 ont débuté avec les différents acteurs concernés afin de proposer au gouvernement un nouveau plan national maladies rares pour 2024. Ce lancement du PNMR4 s'accompagnera d'une première mesure qui verra la mise en place de la nouvelle labellisation pour 5 ans des centres de référence maladies rares. Les premiers plans ont permis de faire reculer l'errance et l'impasse diagnostiques tandis que le PNMR4 sera centré sur l'accélération de la médecine génétique, l'intelligence artificielle, la recherche clinique, et l'innovation thérapeutique, toujours avec une forte implication des associations de patients et des collaborations industrielles(37).

## *E) Plan National de Diagnostic et de Soins*

Comme nous l'avons évoqué, le deuxième plan national maladies rares 2011-2014 a permis l'élaboration des PNDS par les centres de référence et de compétence maladies rares à l'aide d'une méthode proposée par la HAS(38).

Les PNDS sont des référentiels de bonne pratique portant sur les maladies rares. L'objectif d'un PNDS est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale ainsi que le parcours de soins d'un patient atteint d'une maladie rare donnée.

Il existe donc de nombreux PNDS en fonction de la pathologie concernée et ceux-ci sont mis à jour le plus régulièrement possible afin que les recommandations soient cohérentes avec les pratiques actuelles.

Concernant l'HPN, c'est le PNDS Aplasie Médullaire (AM) qui regroupe les protocoles de prise en charge. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de l'AM sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS est un outil pratique de référence destiné au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le protocole décrit la prise en charge de référence d'un patient atteint d'aplasie médullaire acquise et constitutionnelle et cette mise à jour prend en compte les données récentes de la littérature médicale. Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques (comorbidités ou complications, particularités thérapeutiques, protocoles de soins hospitaliers, etc). Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient.

Il a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la HAS en 2012.

Les sources principales utilisées par le groupe de travail pluridisciplinaire pour la rédaction du dernier PNDS sur les aplasies médullaires acquises et constitutionnelles (version du 1er mars 2023) ont été les suivantes(39) :

- Le texte du 1er PNDS élaboré en 2009, le 2nd en 2019 qui a servi de base de travail à cette mise à jour
- Les principales recommandations internationales de prise en charge de l'aplasie médullaire acquise et constitutionnelle
- Les méta-analyses, essais cliniques et études de cohortes (revue non exhaustive) publiés dans la littérature (PubMed) entre 2019 et 2023 concernant les modalités du diagnostic, les caractéristiques et le traitement des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles et de l'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne (HPN) de l'adulte et de l'enfant
- Les documents des sites Internet Orphanet, de la Société Française d'Hématologie, de la Société d'Immuno-Hématologie Pédiatrique (SHIP) et du groupe pédiatrique de la Société Francophone de Greffe de moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC)
- Les recommandations de cette nouvelle version actualisée du PNDS qui ont été élaborées et validées par le groupe de travail pluridisciplinaire incluant des hématologues adultes et pédiatres, des médecins biologistes, avec une relecture critique d'un groupe de spécialistes de la prise en charge de l'aplasie médullaire, des représentants des associations de patients.

## **Deuxième partie : L'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne, un exemple de maladie rare**

---

Suite à la présentation générale sur les maladies rares nous allons nous intéresser à un cas particulier : l'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne (HPN).

### **1. Généralités sur l'HPN**

A l'initiation de ce travail nous avons qualifiée l'HPN de maladie ultra-rare : sa prévalence est en effet de 1/70 000 personnes en Europe(39). En France, la prévalence de patients atteints d'HPN est estimée à 650 personnes(40).

Cette maladie touche autant les femmes que les hommes, bien que l'on observe une légère prépondérance féminine non expliquée à ce jour(41).

Le diagnostic de l'HPN chez le patient pédiatrique est exceptionnel. Toutefois c'est une pathologie qui peut concerner tous les âges de la vie. L'âge médian au diagnostic est de 33 ans(42).

Il s'agit d'une maladie chronique et de pronostic très défavorable en raison des lésions qu'elle peut causer et qui peut être létale(43).

L'HPN est due à une mutation génétique acquise qui entraîne une susceptibilité chronique à l'attaque du complément (système immunitaire). Le mécanisme est présenté dans le paragraphe « Lien avec la symptomatologie ».

Cette attaque est à l'origine de la lyse des globules rouges (érythrocytes) dans les vaisseaux sanguins : on parle d'hémolyse intravasculaire. Cette attaque provoque également une activation des plaquettes (thrombocytes) : tout cela concourt à la formation de thromboses et de lésions organiques qui sont à l'origine des graves morbidités et des décès précoces observés dans l'HPN(44).

Cette maladie doit son nom à l'un de ses symptômes associés - l'hémoglobinurie – c'est-à-dire du sang dans les urines, attribué à l'origine de crises soudaines (paroxystique) d'hémolyse intravasculaire survenant principalement la nuit(43).

Cependant le terme d'hémoglobinurie paroxystique nocturne est mal choisi puisque :

- L'hémoglobinurie est un symptôme qui survient chez seulement 25% des patients(45).
- L'HPN est une maladie chronique et l'hémolyse intravasculaire médiée par le complément terminal chez les patients atteints est continue.
- L'hémolyse intravasculaire médiée par le complément terminal ainsi que l'hémoglobinurie se produisent quelle que soit l'heure de la journée(43).

De fait, le nom « HPN » ne représente pas exactement la physiopathologie de la maladie et ne rend pas compte du large éventail de symptômes détaillés dans le chapitre suivant.

## 2. Physiopathologie de la maladie

### A) Prérequis

L'HPN est liée à une dérégulation du système du complément. Le système du complément, également appelé cascade du complément, voie du complément ou simplement complément, est un élément essentiel du système immunitaire de l'organisme. C'est un système très complexe qui agit généralement dans le cadre de la réponse immunitaire innée. Après une blessure, une infection ou une maladie, le système du complément agit rapidement pour détecter, marquer, détruire et éliminer les pathogènes, les débris cellulaires ou les cellules endommagées. Cette action est exécutée par un groupe complexe et étroitement régulé de plus de 30 protéines : nous n'en retiendrons que deux dans le cadre de cette thèse : le CD55 et le CD59(46).

Avant que le système du complément ne puisse remplir ses diverses fonctions – opsonisation et phagocytose, inflammation, lyse, activation cellulaire et clairance - il doit d'abord être activé. Cette activation s'effectue par l'une des trois voies principales suivantes(47) :

- La voie des lectines : activation par des résidus à la surface d'agents pathogènes étrangers
- La voie classique : activation liée aux complexes antigènes/anticorps à la surface d'agents pathogènes étrangers
- La voie alterne : processus spontané appelé « *tickover* » qui permet une activation constante.

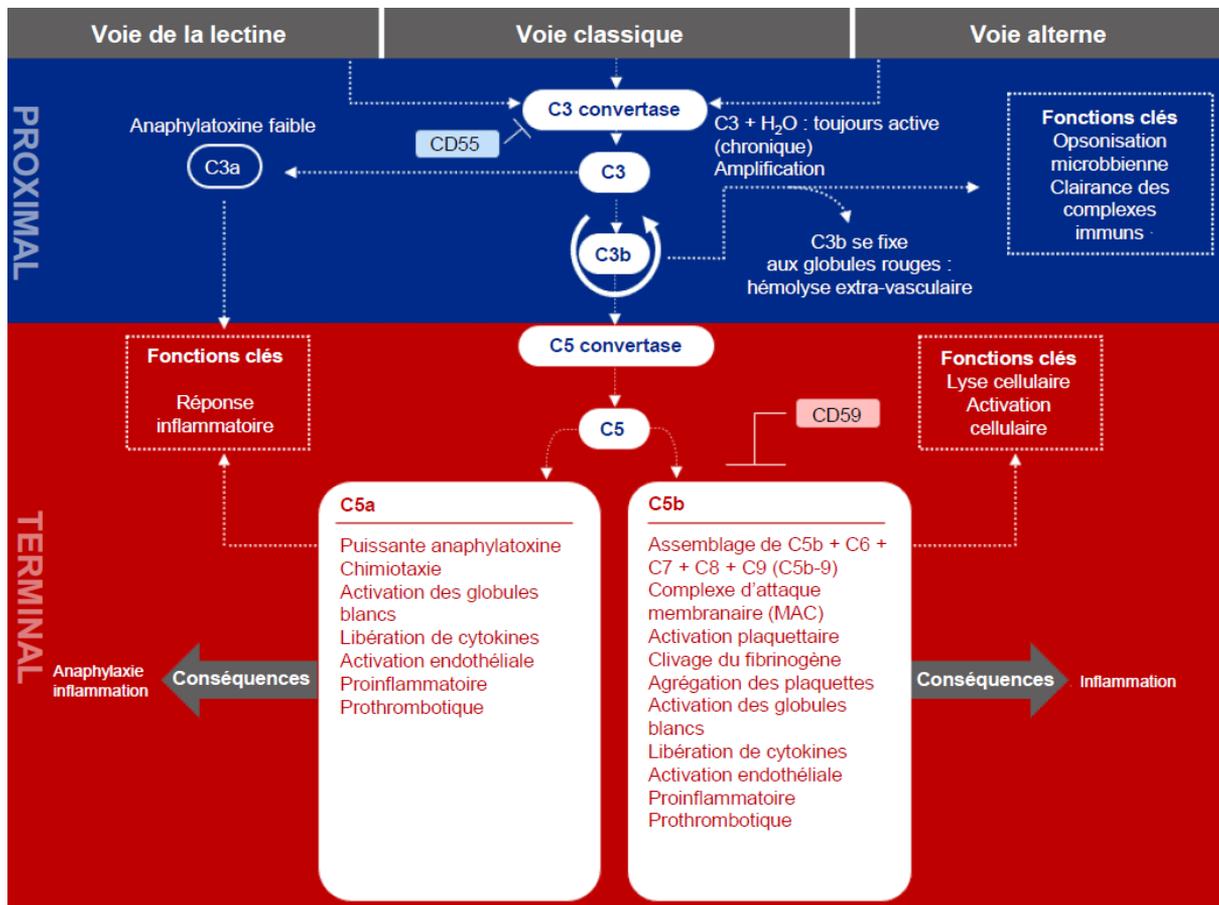


Figure 5 : Vue d'ensemble schématisée de la cascade du complément et de certaines de ses protéines les plus importantes(48,49).

Comme présenté figure 5, le complément se divise en deux voies : la voie proximale et la voie terminale qui ont chacune un rôle majeur au sein de la réponse immunitaire : le complément proximal est responsable de la lutte contre la majorité des infections et des agents pathogènes, tandis que le complément terminal est réservé à la lutte contre les bactéries encapsulées(50).

Voie proximale	Le complément proximal comprend les voies du C3 et la fonction clé de la C3 convertase (le clivage du C3 en C3a et C3b) qui peut initier l'activation du complément à la suite de différents stimuli. L'activité de la C3 convertase est une défense importante contre les infections bactériennes(51).
Voie terminale	Le complément terminal comprend le C5 et son clivage en C5a (pro-inflammatoire) et C5b (rôle dans la lyse des cellules). Le C5b déclenche l'assemblage du complexe d'attaque

	membranaire (CAM) : le C5b-9, formé des protéines C5b, C6, C7, C8 et C9(51). Le complément terminal est une défense importante contre les infections bactériennes encapsulées telles que <i>Neisseria meningitidis</i> (50).
--	--

Nous avons mentionné plus haut que le système du complément était régulé par de nombreuses protéines, dont le CD55 et le CD59. Comme présenté figure 5, le CD55 et le CD59 agissent comme des inhibiteurs à différents points de la cascade du complément : le CD55 régule la partie proximale de la cascade du complément et le CD59 régule la partie terminale de la cascade du complément.

Chez les patients atteints d'HPN, une mutation génétique entraîne une absence partielle ou totale de CD55 et de CD59 à la surface des cellules sanguines : de fait ces protéines régulatrices ne peuvent donc pas les protéger contre l'attaque médiée par le complément ce qui entraîne une lyse de ces cellules sanguines dites HPN(52).

#### *B) L'HPN, une maladie génétique acquise*

Chez les patients atteints d'HPN, la mutation génétique à l'origine du déficit en protéines régulatrices concerne le gène PIG-A au niveau d'une ou plusieurs cellules souches hématopoïétiques (CSH). Il s'agit d'une mutation dite acquise ou encore somatique : le code génétique d'une cellule est modifié à un moment donné de la vie d'un individu. De fait, les mutations somatiques ne sont pas héritées des parents et ne sont pas transmises aux enfants(53).

Situé sur le chromosome X (Xp22.1), le gène PIG-A est impliqué dans la synthèse du glycosylphosphatidylinositol (GPI)(46). Chez le patient sain, le gène PIG-A contribue à créer ce que l'on nomme des ancras GPI qui s'insèrent dans la membrane cellulaire des cellules sanguines. On parle d'ancre GPI car cette molécule permet de capter et d'accrocher des protéines, notamment celles qui régulent le complément. Chez le patient atteint d'HPN, la mutation du gène PIG-A empêche ces ancras de se former et donc il n'y a pas de fixation des protéines régulatrices CD55 et CD59 à la surface des cellules sanguines : d'où leur sensibilité à l'action du complément(54).

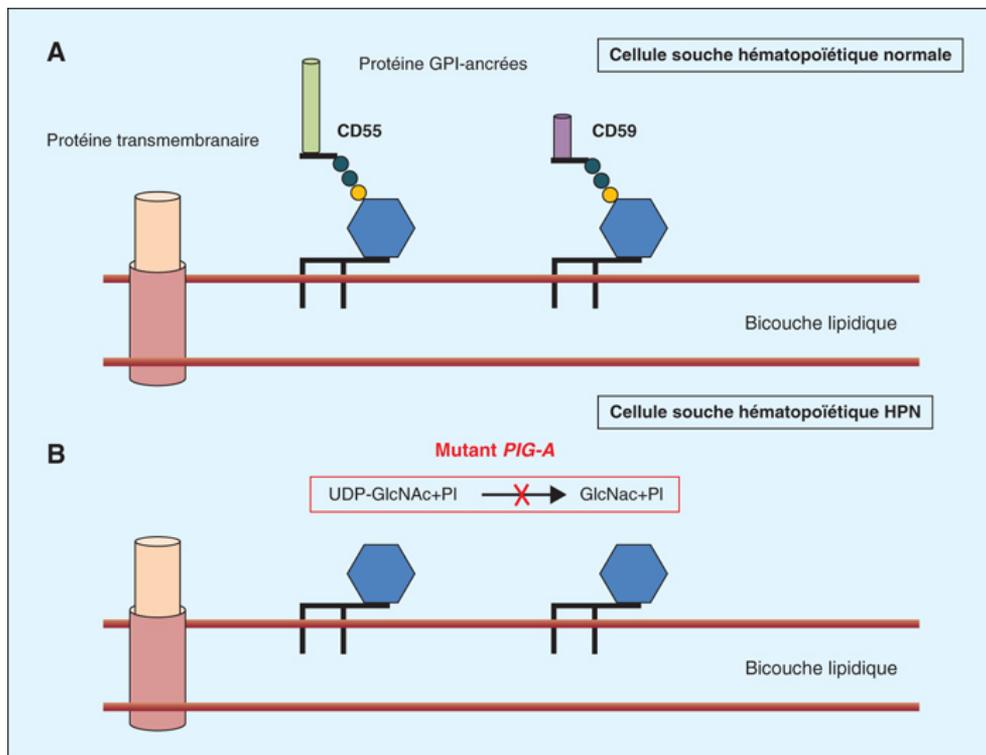


Figure 6 : CSH normale avec présence à la surface cellulaire de protéines GPI-ancrées CD55 et CD59 (A). Acquisition d'une mutation de PIG-A par la cellule-souche hématopoïétique est perte de l'expression à sa surface des protéines GPI-ancrées (B)(55).

Toutes ces cellules déficientes en ancre GPI sont appelées cellules HPN. Plus de 180 mutations ont été identifiées chez des patients atteints d'HPN et si certaines mutations entraînent une réduction de l'expression de l'ancre GPI, la majorité d'entre elles entraînent une perte totale de l'ancre GPI(56). De fait, on retrouve une classification des cellules HPN en fonction de la proportion d'ancre à la surface des cellules :

- Type I : cellules dites « normales », non déficientes en ancre GPI
- Type II : protéines à ancrage GPI partiellement manquant
- Type III : protéines à ancrage GPI entièrement manquant

Comme la mutation est présente au niveau de la CSH la mutation va se retrouver dans toutes les lignées cellulaires issues de l'expansion de la CSH mutée : les populations de cellules sanguines circulantes sont appelées clones HPN, elles sont elles aussi déficientes en GPI(57).

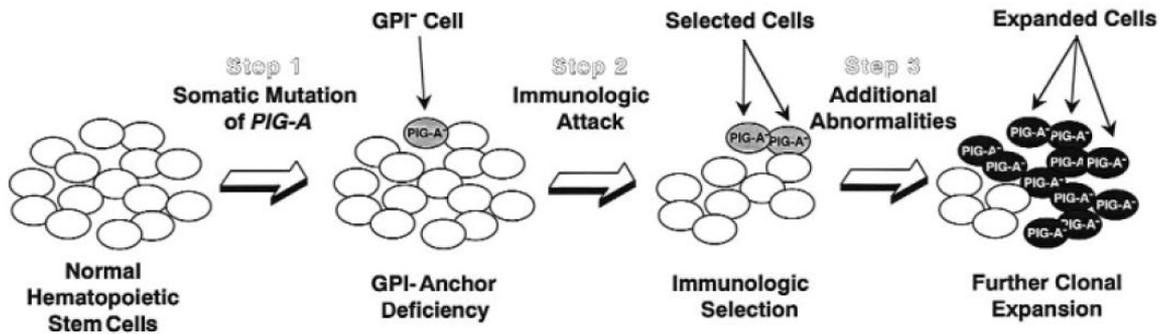


Figure 7 : Modèle en trois étapes de l'expansion clonale des cellules souches hématopoïétiques déficientes en glycosylphosphatidylinositol (GPI) dans l'HPN(57).

- Etape 1 : Mutation

Une ou plusieurs cellules souches hématopoïétiques développent une mutation du gène PIG-A acquise.

- Etape 2 : Sélection

Les cellules déficientes en GPI survivent préférentiellement à l'attaque immunologique en cas de dysfonctionnement de la moelle osseuse.

- Etape 3 : Expansion

Les cellules souches déficientes en GPI qui survivent sont alors forcées de proliférer. Cette prolifération augmente le risque d'apparition d'une deuxième anomalie génétique qui peut conférer une propension à une nouvelle expansion clonale. Les cellules mutées ont un avantage prolifératif ce qui induit une sélection positive de ces cellules qui deviennent rapidement majoritaires.

### C) Classifications de la maladie

Pour ajouter à la complexité de cette maladie, il faut savoir que ce processus de sélection des cellules souches ne peut se produire que dans le cadre d'un dysfonctionnement de la moelle osseuse(57). En effet les patients atteints d'HPN présentent majoritairement une pathologie telle qu'une aplasie médullaire ou un syndrome myélodysplasique. Ce niveau de dysfonctionnement peut varier d'un patient à l'autre. Cette variation contribue aux présentations complexes et diverses

observées chez les patients atteints d'HPN. Ces présentations peuvent être classées en fonction du type d'insuffisance de la moelle osseuse(58):

- HPN classique
- Myélodysplasie avec HPN
- Aplasie médullaire avec HPN

Les patients atteints d'HPN classique ne présentent aucun signe connu d'insuffisance de la moelle osseuse mais constituent la minorité des cas d'HPN puisqu'on estime que 62,6 % des patients atteints d'HPN ont des antécédents d'insuffisance de la moelle osseuse (c'est-à-dire aplasie médullaire ou syndrome myélodysplasique)(59).

S'il existe différents types d'HPN, cette maladie est également classifiée selon la proportion de clones HPN. Ces clones sont qualifiés selon leur taille, c'est-à-dire la proportion de cellules HPN déficientes en protéines ancrées par GPI par rapport aux cellules normales dans la population totale de ce type de cellules chez un patient. Pour calculer la taille du clone HPN chez un patient, les types II et III sont additionnés : par exemple, si un patient présente une proportion d'hématies mutantes (HPN) de 14% de type II et de 16% de type III, la proportion totale de cellules mutantes sera de 30% et donc la proportion d'hématies saines de type I serait de 70%(60). Le dépistage de la proportion de cellules mutantes est réalisé par cytométrie en flux parmi les érythrocytes, les neutrophiles et les monocytes(61).

Ce calcul donne lieu à une classification du clone HPN, notamment utilisé pour décider de l'instauration d'un traitement(61,62) :

- Si la taille du clone est >50% : on parle de clone HPN majoritaire
- Si la taille est comprise entre 1 et 50 % : on utilise le terme clone HPN
- Entre 0,1 et 1% : le clone HPN est considéré comme minoritaire
- <0,1% : dans ce cas on parle de rares cellules présentant un déficit en protéines GPI-liées.

#### *D) Lien avec la symptomatologie*

Les cellules HPN de type II ou de type III sont des cellules sanguines déficientes en ancre GPI. De fait elles ne peuvent plus se lier aux protéines régulatrices CD55 et

CD59 qui régulent négativement le système du complément : elles subissent donc l'activation de celui-ci, jusqu'à la formation du CAM à leur surface.

Ce CAM est responsable(43,63) :

- De la lyse des érythrocytes dans les vaisseaux sanguins : cela entraîne une libération d'hémoglobine et d'une enzyme - la lactate déshydrogénase ou LDH - par les hématies. L'hémoglobine libre est responsable d'une captation d'oxyde nitrique ce qui va entraîner une vasoconstriction et une dystonie des cellules musculaires lisses
- D'une activation plaquettaire qui va causer une agrégation des plaquettes et également entraîner le clivage du fibrinogène
- D'une activation des leucocytes ce qui provoque une libération de cytokines.

Tous ces phénomènes concourent donc à l'apparition de lésions organiques ainsi qu'à la formation de thromboses qui elles-mêmes causent des dommages organiques.

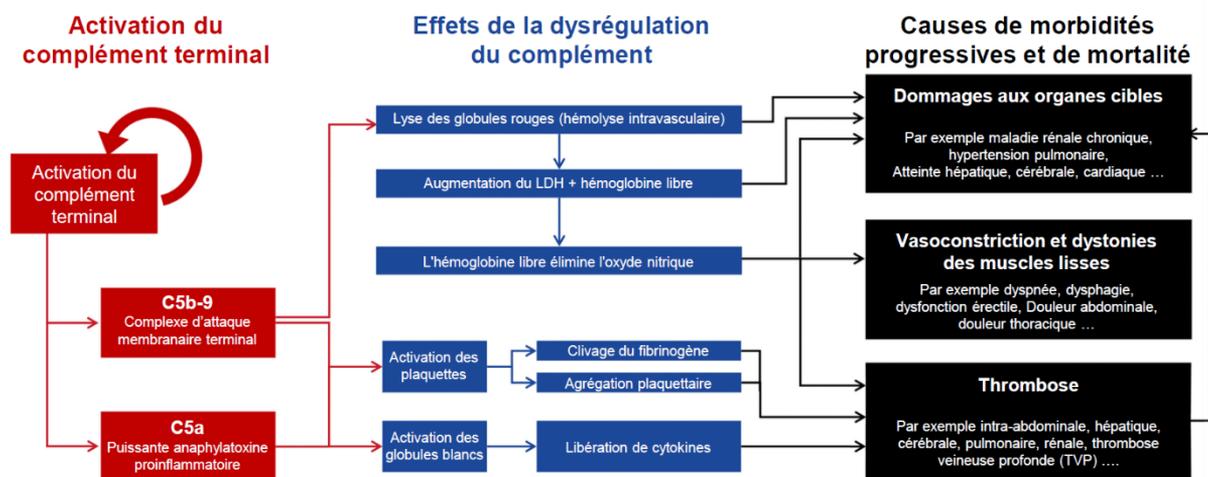


Figure 8 : Les conséquences de l'activation incontrôlée du complément terminal(43,64).

### E) Résumé

La physiopathologie de l'HPN peut être considérée comme un processus à décomposer en 4 parties :

1. Mutation du gène PIG-A : dans l'HPN, une mutation acquise du gène PIG-A empêche la production de glycosylphosphatidylinositol (GPI), un lipide qui ancre les protéines aux surfaces cellulaires.
2. Ancres GPI : dans l'HPN, lorsque les cellules sont dépourvues d'ancres GPI, les protéines régulatrices du complément telles que le CD55 et le CD59 ne peuvent pas se fixer aux surfaces cellulaires.
3. Déficit en CD55 et CD59 : dans l'HPN, l'absence des protéines régulatrices du complément CD55 et CD59 à la surface des cellules sanguines expose ces cellules à une attaque médiée par le complément.
4. Attaque médiée par le complément terminal : le complément terminal non contrôlé entraîne l'attaque des hématies, des plaquettes et des leucocytes. Il en résulte une hémolyse intravasculaire ainsi qu'une activation des plaquettes et des leucocytes, ce qui entraîne les conséquences graves, dévastatrices et potentiellement mortelles de l'HPN.

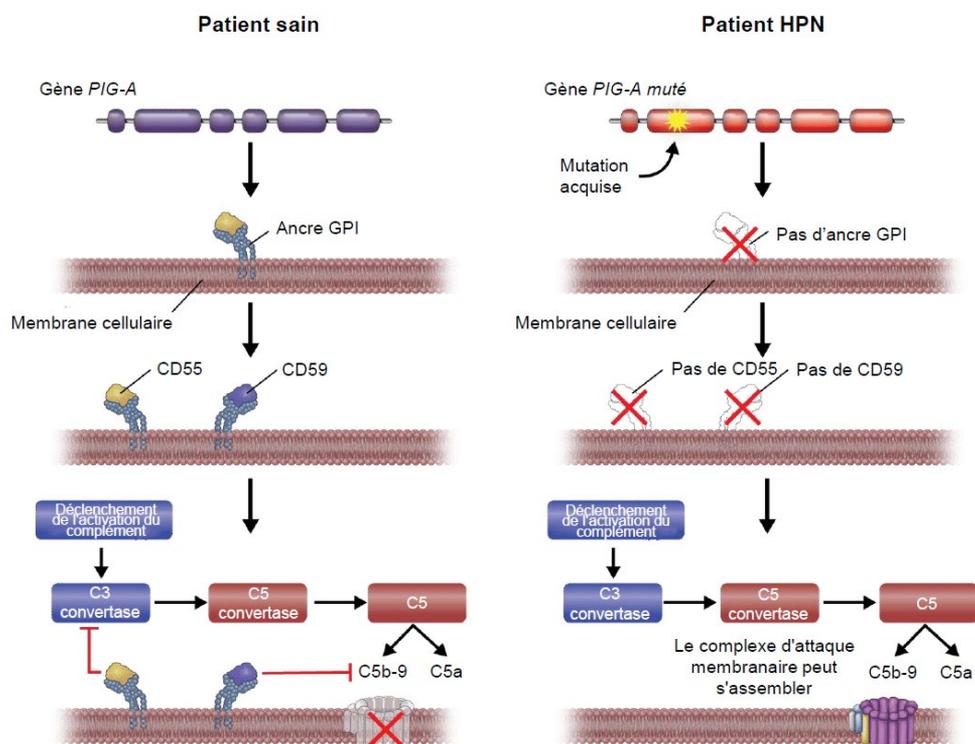


Figure 9 : Schéma récapitulatif de la physiopathologie de l'HPN(63).

### 3. Présentation clinique de l'HPN

Il existe un certain nombre de signes et de symptômes couramment observés chez les patients atteints d'HPN : le tableau suivant résume les symptômes les plus courants.

Signes/symptômes	Proportion de patients concernés
Anémie	93%(41)
Fatigue	84%(65)
Dyspnée (difficulté à respirer)	64%(59)
Atteinte rénale	64%(66)
Douleur abdominale	59%(67)
Dysfonction érectile	47%(67)
Hypertension pulmonaire	41%(68)
Dysphagie (difficulté à avaler)	41%(67)
Evénements thrombotiques	40%(69)
Hémoglobinurie	25%(45)

*Tableau 1 : Signes et symptômes fréquemment observés chez les patients atteints d'HPN.*

Nous pouvons donc noter que ces symptômes ne sont pas spécifiques à l'HPN ce qui ne facilite pas le diagnostic de cette pathologie, d'autant que certains des symptômes tels que la dyspnée, les douleurs abdominales et les douleurs thoraciques par exemple, peuvent également être le signe d'une thrombose.

La thrombose est la principale cause de mortalité chez les patients atteints d'HPN : elle représente environ 40 à 67% des décès(43). Il faut noter que les thromboses dans l'HPN ne sont pas des thromboses « habituelles » : non seulement elles sont localisées dans des sites variés et souvent atypiques mais en plus elles peuvent survenir malgré une anticoagulation.

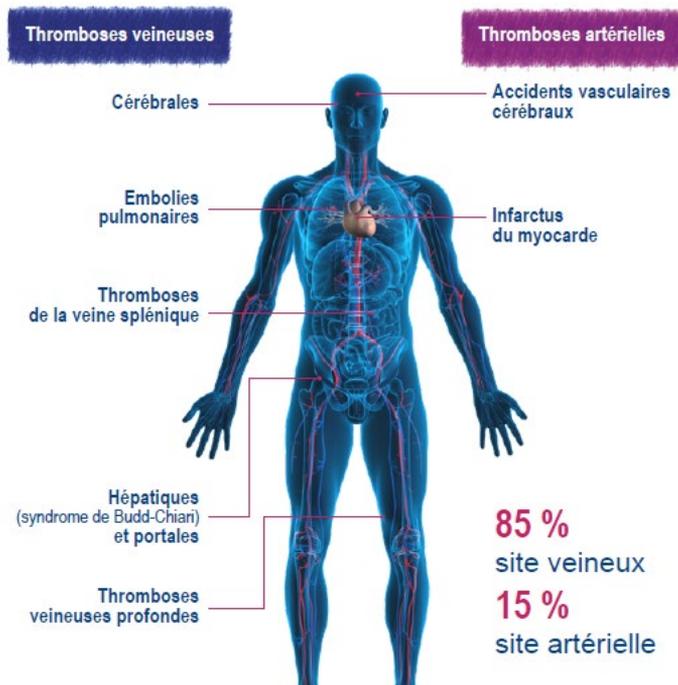
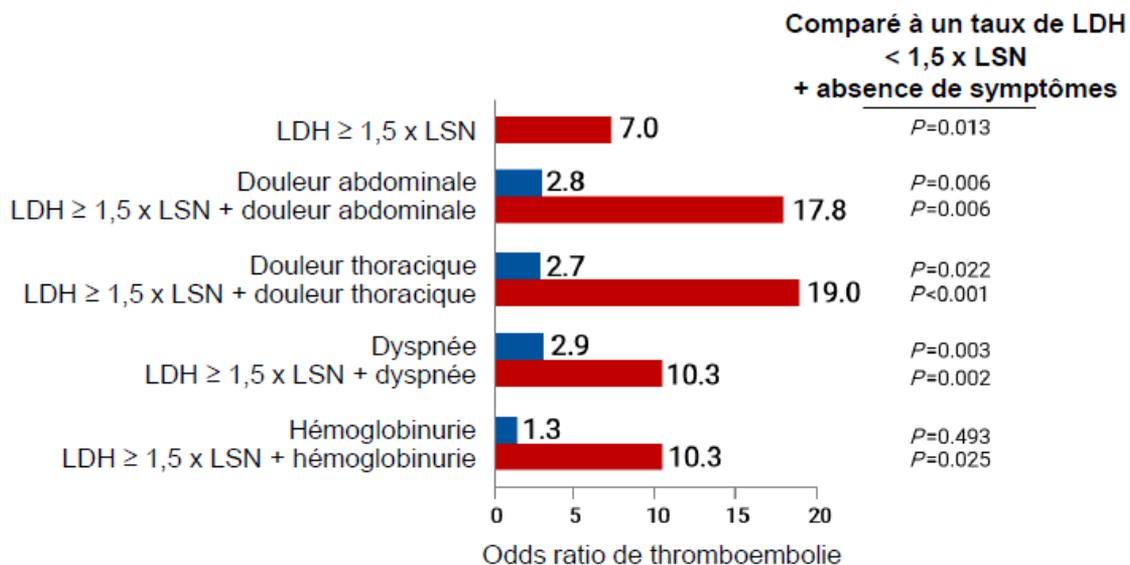


Figure 10 : Les multiples sites de thromboses du patient atteint d'HPN(70).

Une analyse rétrospective des dossiers médicaux de 301 patients atteints d'HPN dans un registre national sud-coréen décrit le fardeau de la maladie, les caractéristiques cliniques de la thrombose et les facteurs de risque associés à celle-ci(71).

Cette étude a révélé que le risque de subir une thrombose n'était pas significativement lié à la taille du clone HPN d'une part, et d'autre part que ce risque était associé à des taux de LDH  $\geq 1,5 \times$  la limite supérieure de la normale (LSN).

Cela permet de se rendre compte de deux choses : la manifestation clinique la plus grave de l'HPN est la thrombose et le seul biomarqueur connu pour prédire le risque de thrombose dans l'HPN est un taux de LDH  $\geq 1,5$  LSN. L'étude a d'ailleurs également permis de montrer que ce risque de thrombose est encore accru s'il est associé à des symptômes tels que la dyspnée, l'hémoglobinurie, les douleurs abdominales et les douleurs thoraciques.



*Figure 11 : Analyse multivariée de l'effet des symptômes seuls et en combinaison avec un taux de LDH  $\geq 1,5 \times$  LSN sur le risque associé de thromboembolie(71).*

Etant donné que les hématies vont relarguer la LDH et l'hémoglobine dans la circulation suite à l'hémolyse intravasculaire, on pourrait se demander si l'hémoglobine n'est pas également un marqueur qui tout comme le taux de LDH reflèterait l'activité de la maladie et le risque de développer une thrombose : la réponse est non, comme l'a démontré une autre étude coréenne parue en mars 2024 et réalisée sur une cohorte de 217 patients non traités pour leur HPN.

En effet, les analyses ont montré qu'un taux de LDH  $\geq 1,5 \times$  LSN était un facteur prédictif significatif de thrombose et que cette dernière était un facteur prédictif significatif de décès.

Un taux d'hémoglobine (Hb)  $< 8$  g/dL n'était pas prédictif d'évènement thrombotique, d'insuffisance rénale ou de décès dans aucune des analyses. Les patients avec un taux de LDH  $< 1,5 \times$  LSN avaient une espérance de vie similaire à celle de la population coréenne générale de même âge et de même sexe.

Ces résultats suggèrent que le contrôle de l'hémolyse intravasculaire, reflétée par le taux de LDH, pourrait réduire l'incidence des évènements thrombotiques et les décès dans l'HPN(71).

#### **4. Prise en charge de l'HPN**

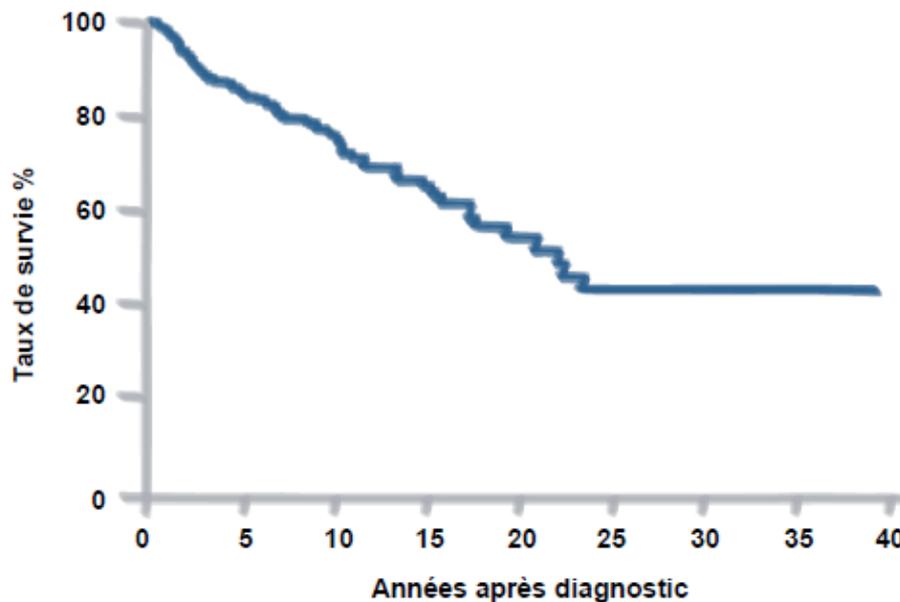
L'HPN est une maladie due à une sensibilité accrue des cellules sanguines à l'attaque du complément, ce qui provoque une hémolyse chronique dans les vaisseaux sanguins responsable de lésions multi-organiques et surtout de thromboses pouvant entraîner la mort du patient.

En l'absence de traitement spécifique les seules options thérapeutiques disponibles jusqu'à récemment étaient symptomatiques. Nous pouvons citer l'administration de corticostéroïdes (action immunosuppressive), d'androgènes (sans que le mécanisme à l'origine de l'amélioration des symptômes soit bien connu), la supplémentation en fer ou les transfusions pour compenser la perte d'hémoglobine et la prescription de folates par voie orale pour limiter le risque de carence par consommation(45).

Actuellement, le seul traitement curatif de l'HPN est la greffe de moelle osseuse d'un donneur compatible sain : on parle de greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH).

C'est une procédure qui nécessite un traitement lourd avant la greffe, notamment une chimiothérapie dite d'induction, mais aussi durant toute la vie du patient via des immunosuppresseurs car la greffe peut engendrer des complications graves liées à l'incompatibilité entre le donneur et le receveur : par exemple, chez le patient atteint d'HPN, la maladie du greffon contre l'hôte (GVH) survient chez plus d'un tiers des patients et l'incidence de la GVH chronique est d'environ 35%(45). Même quand le donneur est HLA compatible, la survie globale à 5 ans après une greffe de moelle osseuse chez le patient HPN est de l'ordre de 50 à 60%(45). Pour cette raison, la GCSH est limitée à un nombre restreint de patients présentant une forme très sévère de la maladie(72).

Malgré la prise en charge de l'HPN par des traitements symptomatiques, une étude française publiée en 2008 a mis en évidence que sans prise en charge spécifique, environ 25% des patients décèdent dans les 10 ans suivant le diagnostic et qu'environ 25 ans après le diagnostic, plus d'un patient sur deux est décédé(42).



*Figure 12 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie après le diagnostic d'HPN chez 454 patients atteints d'HPN(42).*

En 2007 le premier traitement spécifique de l'HPN a obtenu une autorisation d'administration en Europe et aux USA : l'eculizumab (Soliris®). Cette molécule a véritablement révolutionné la prise en charge de cette maladie dévastatrice.

L'eculizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie spécifiquement à la protéine C5, inhibant ainsi la formation du CAM au niveau de la voie terminale de la cascade du complément et donc empêchant ainsi l'hémolyse intravasculaire(73).

Il est produit à partir d'un hybridome murin et purifié par un bioprocédé normalisé. Cet anticorps contient des régions constantes humaines provenant de séquences d'immunoglobulines (Ig) IgG2 et d'IgG4 humaines et des régions variables déterminant la complémentarité, murines. Il est composé de deux chaînes lourdes de 448 acides aminés et de deux chaînes légères de 214 acides aminés et possède une masse moléculaire d'environ 148 kDa(74).

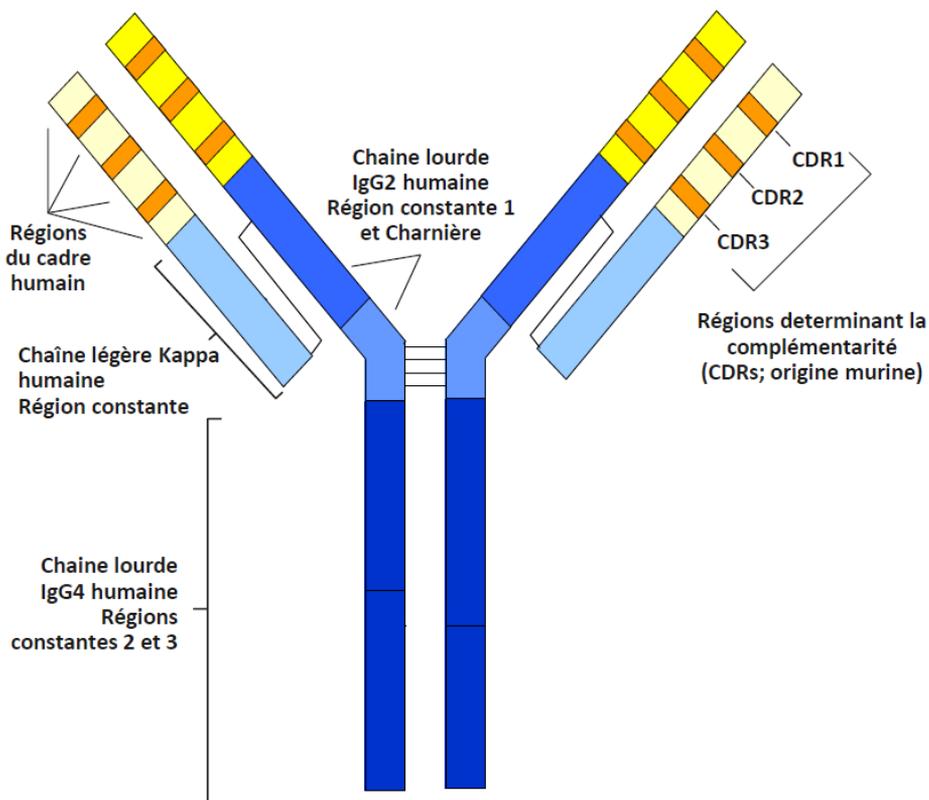


Figure 13 : Structure schématisée de l'eculizumab(75).

L'efficacité et la sécurité de l'eculizumab ont été évaluées au cours de deux études cliniques : TRIUMPH(73) et SHEPHERD(76). Ces études ont permis de montrer que l'inhibition du complément au niveau terminal médiée par l'eculizumab a réduit l'hémolyse intravasculaire, diminué voir éliminé le besoin en transfusion et amélioré l'anémie, la fatigue ainsi que la qualité de vie des patients atteints d'HPN, comparativement au placebo. Les auteurs de l'étude ont conclu que l'eculizumab était un traitement efficace pour les patients atteints d'HPN. En termes de sécurité et de tolérance, les études ont révélé que la grande majorité des événements indésirables étaient d'intensité légère à modérée ; les plus fréquemment signalés étaient des céphalées, une rhinopharyngite ou diverses infections des voies respiratoires supérieures. Ces résultats ont plus tard été confirmés par une autre étude sur les données long terme(77).

L'eculizumab (Soliris®) a été mis au point par les laboratoires Alexion et a été autorisé par la Food and Drug Administration en mars 2007 et par l'Agence

européenne des médicaments en juin 2007 pour le traitement de l'HPN après s'être révélé bien toléré et hautement efficace pour les patients atteints d'HPN dans les essais cliniques.

L'eculizumab a été inscrit sur liste en sus et agréé aux collectivités en décembre 2007 : c'est donc à cette date qu'il a pu être remboursé et commercialisé officiellement. Il a obtenu un SMR important ainsi qu'une ASMR de niveau II (important). Il s'agit d'un médicament orphelin dont l'usage est réservé à l'hôpital et la prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou en médecine interne(78).

En 2011, une étude anglaise réalisée sur 79 patients atteints d'HPN a décrit l'efficacité à long terme de l'eculizumab et son impact sur la survie des patients. Les résultats sont particulièrement probants : l'eculizumab a considérablement modifié l'évolution naturelle de la maladie en réduisant les symptômes et les complications de la maladie : la survie des patients traités est devenue similaire à celle de la population générale et le risque de thrombose comparable à un individu sain de même âge et de même sexe(44).

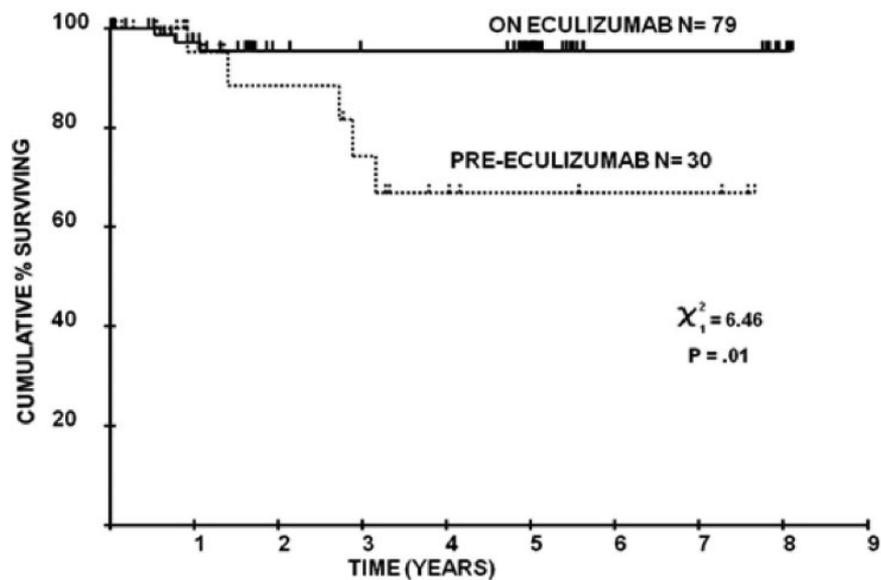


Figure 14 : Taux de survie des patients HPN avant et après l'arrivée de l'eculizumab jusqu'à 9 ans après le diagnostic(44).

## **5. Des besoins persistants pour améliorer la qualité de vie des patients atteints d'HPN**

Cependant, malgré son efficacité et sa bonne tolérance, le traitement par l'eculizumab présente l'inconvénient de sa fréquence d'administration. En effet la molécule s'administre tous les 15 jours par perfusion intraveineuse préférentiellement en milieu hospitalier.

Une enquête rétrospective menée par Alexion Pharma France avec l'aide de l'Association de patients HPN France Aplasie Médullaire, du Centre de Référence des Aplasies médullaires et de médecins de centres de compétence a été réalisée en 2020 chez 58 patients atteints d'HPN de plus de 18 ans et a permis de mesurer l'impact de ces perfusions sur les patients traités par l'eculizumab :

- Le temps passé en moyenne pour une prise en charge par l'eculizumab représente environ 3h (192 minutes) pour une administration à l'hôpital en comptant le temps de trajet et de perfusion (43 répondants à la question).
- L'administration de l'eculizumab à domicile est possible via l'hospitalisation à domicile (HAD) : toujours d'après l'enquête 5% des patients bénéficiaient d'une administration à domicile. Elle permet de réduire quasiment de moitié la durée de prise en charge (105 minutes) (43 répondants).
- 67% des patients prennent ce temps sur leur temps personnel, les 33% restant le prennent sur leur temps de travail (36 répondants).
- 75% (46 répondants) déclarent que « la fréquence du traitement par eculizumab est une contrainte importante dans ma vie quotidienne » et 69% (46 répondants) que « la fréquence des injections par eculizumab est une contrainte importante pour mes projets de vie (études, vie professionnelle) ».

## **Troisième partie : Les innovations thérapeutiques en maladie rare, exemple du ravulizumab**

---

Le ravulizumab (Ultomiris®) est le second traitement ayant vu le jour dans la prise en charge de l'HPN et qui comme l'eculizumab a été élaboré par le laboratoire Alexion. Le ravulizumab dérive de l'eculizumab car il n'en diffère que par 4 acides aminés qui

ont été modifiés. C'est dans cette modification que réside toute l'innovation de cette molécule : grâce à ces changements, le ravulizumab a une durée de vie 4 fois supérieure à celle de l'eculizumab ce qui permet de passer d'une administration toutes les 2 semaines à une perfusion toutes les 8 semaines.

## **1. Les anticorps monoclonaux humanisés**

Pour mesurer plus facilement l'aspect novateur de cette nouvelle thérapeutique, commençons tout d'abord par nous intéresser à la façon dont les immunoglobulines G (IgG) sont recyclées dans le corps humain.

Nous l'avons vu, les anticorps sont les composants caractéristiques de l'immunité humorale qui relie la reconnaissance d'un antigène spécifique à différents mécanismes effecteurs du système immunitaire.

Les anticorps ont deux domaines fonctionnels, à savoir le Fab (Fragment antigen-binding) et la région Fc (Fragment cristallisable). La région Fab est responsable de la reconnaissance des antigènes, alors que la région Fc couple l'anticorps aux voies effectrices du système immunitaire.

Parmi les cinq classes d'anticorps (IgA, IgD, IgE, IgG et IgM), les IgG sont prédominantes dans le sérum et les tissus non muqueux. Les anticorps IgG jouent un rôle protecteur important contre un large éventail d'agents pathogènes et de toxines et on sait depuis longtemps que les IgG sont la seule classe d'anticorps qui est activement transférée de la mère à la progéniture pour conférer une immunité passive à court terme. Ce transport spécifique des IgG est assuré par le récepteur Fc néonatal : le FcRn(79).

Ce récepteur et ce mode de transport des IgG nous intéressent particulièrement dans ce travail : en effet, chez tous les adultes, le FcRn est exprimé dans l'endothélium musculaire, cutané et vasculaire et est d'une importance cruciale pour le cycle de vie des IgG. Effectivement, ce mécanisme est réalisé par la liaison pH-dépendante du fragment Fc de l'IgG au FcRn. Dans des conditions acides (pH 6,0-6,5), le FcRn se lie à l'IgG, alors que la dissociation se produit dans des conditions neutres et faiblement alcalines (pH 7,0-7,5). Plus précisément, les cellules endothéliales forment des vésicules d'endocytose en ingérant l'IgG pour former un endosome acidifié, et l'IgG se lie au FcRn pour former un complexe IgG-FcRn. Le complexe IgG-FcRn est transporté vers la surface cellulaire par l'endosome.

Dans des conditions physiologiques telles que le pH 7,4, le complexe IgG-FcRn se dissocie et l'IgG est à nouveau libérée dans la circulation sanguine. Grâce à ce mécanisme de recyclage médié par le récepteur, le FcRn protège efficacement les IgG de la dégradation lysosomale, prolongeant ainsi la demi-vie des IgG. Si le corps est acidifié, l'IgG ne se lie pas au FcRn et se dégrade dans le lysosome. Des études ont montré que le taux de récupération des IgG médié par le FcRn est 42% plus élevé que le taux de production des IgG, ce qui suggère que le recyclage des IgG est le principal processus qui maintient les concentrations d'IgG dans le corps humain(79).

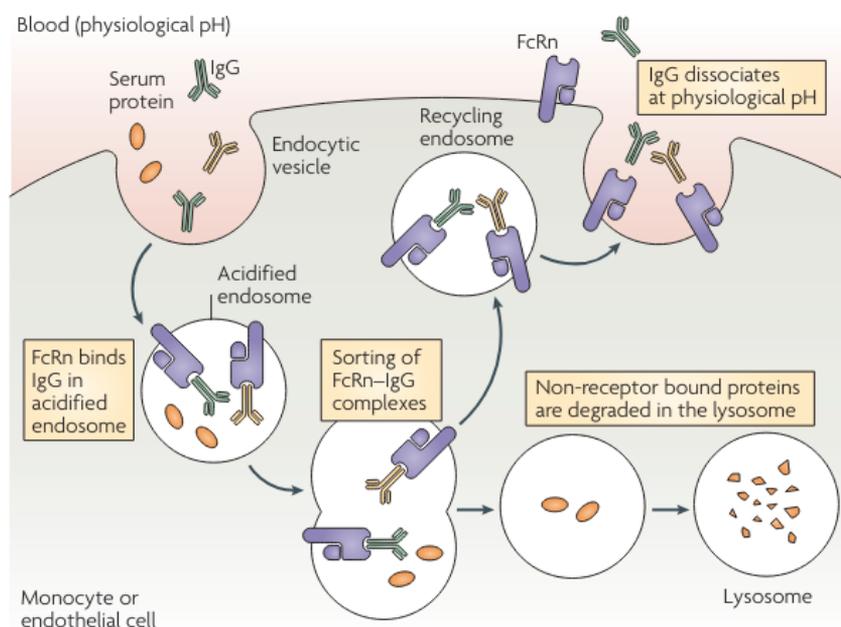


Figure 15 : Représentation schématique du mécanisme de recyclage des IgG par le FcRn(80).

## 2. Les spécificités du ravulizumab par rapport à l'eculizumab

Le laboratoire qui a développé le ravulizumab a su tirer parti de ce mécanisme physiologique pour améliorer les capacités d'élimination de la protéine C5 et de recyclage du ravulizumab :

- Le remplacement de Tyr-27 (Y27H) et de Ser-57 (S57H) dans les CDR1 et CDR2 de la chaîne lourde variable par des résidus histidine est conçu pour accélérer la dissociation pH-dépendante du C5 dans les endosomes acides.

- Le remplacement de Met-428 (M428L) par un résidu leucine et d'Asn-434 (N434S) par une sérotonine dans le domaine CH3 de la chaîne lourde augmente la fixation pH-dépendante au FcRn.

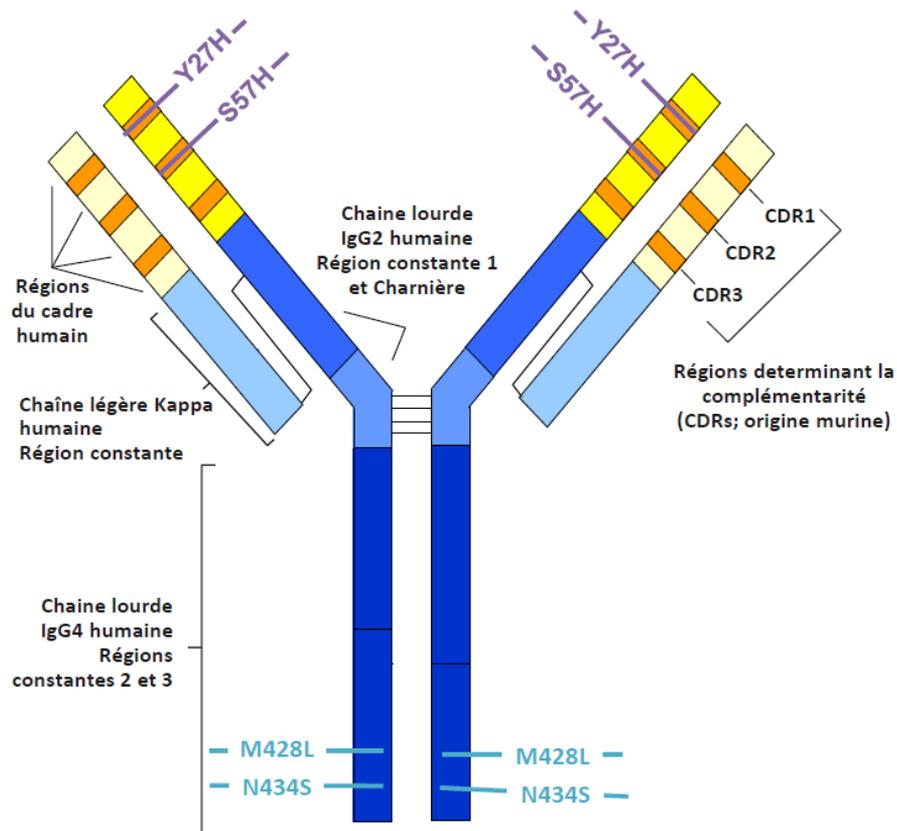


Figure 16 : Structure schématisée du ravulizumab(75).

De fait, deux mécanismes se combinent pour optimiser le recyclage de l'anticorps monoclonal :

- 1) Libération du C5 pH-dépendante : quand le pH endosomal chute à 6, l'affinité du ravulizumab pour le C5 diminue, favorisant leur dissociation et permettant ainsi de détruire le C5 uniquement dans les lysosomes, réduisant ainsi la dégradation du ravulizumab par le processus d'élimination du médicament médiée par la cible.
- 2) Augmentation du recyclage par FcRn : à pH endosomal bas, l'affinité du ravulizumab pour le FcRn se renforce, augmentant ainsi la probabilité d'un recyclage du ravulizumab libre vers la circulation.

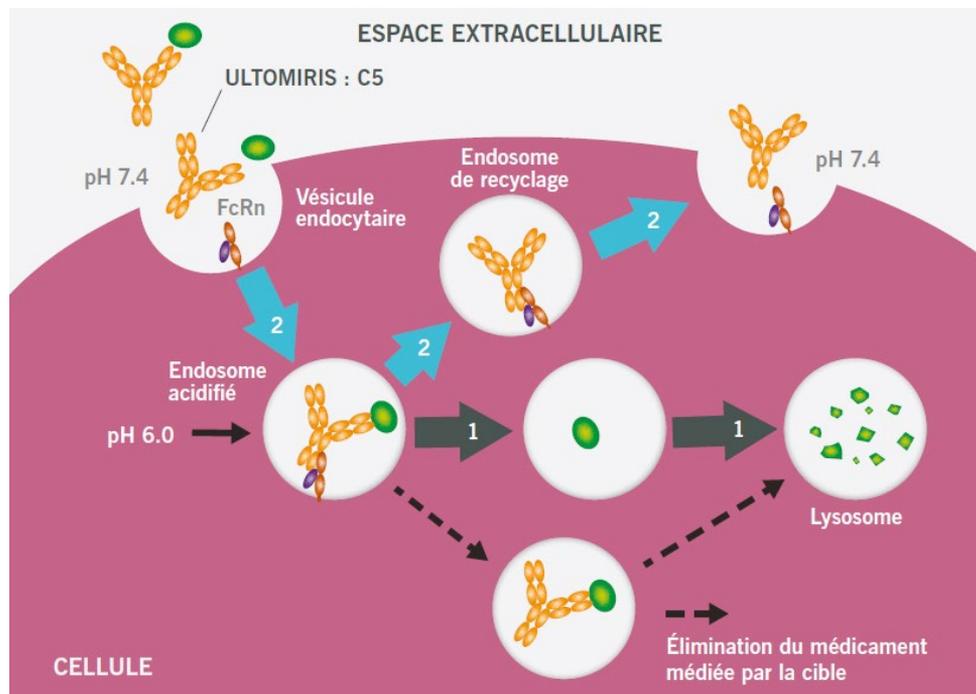


Figure 17 : Mécanisme de recyclage du ravulizumab(81).

Par conséquent, le ravulizumab a une demi-vie moyenne environ quatre fois plus longue que l'eculizumab, ce qui permet au ravulizumab d'être administré toutes les 8 semaines.

Les études cliniques ayant conduits à l'AMM du ravulizumab ont été conduites chez des patients naïfs de traitement par inhibiteur du complément ou bien chez des patients qui étaient traités par l'eculizumab et stables depuis au moins 6 mois. Dans les deux études, la ravulizumab s'est avéré non inférieur à l'eculizumab en termes d'efficacité et les profils de tolérance étaient similaires. Cependant, le ravulizumab s'est révélé plus optimal au niveau pharmacocinétique et pharmacodynamique que l'eculizumab avec des concentrations de C5 libre  $<0,5 \mu\text{g/ml}$  atteintes après la première dose de ravulizumab et maintenues tout au long du traitement dans les deux études tandis que chez une minorité de patients, ce seuil de concentration n'a pas été systématiquement atteint avec l'eculizumab dans les deux études(82).

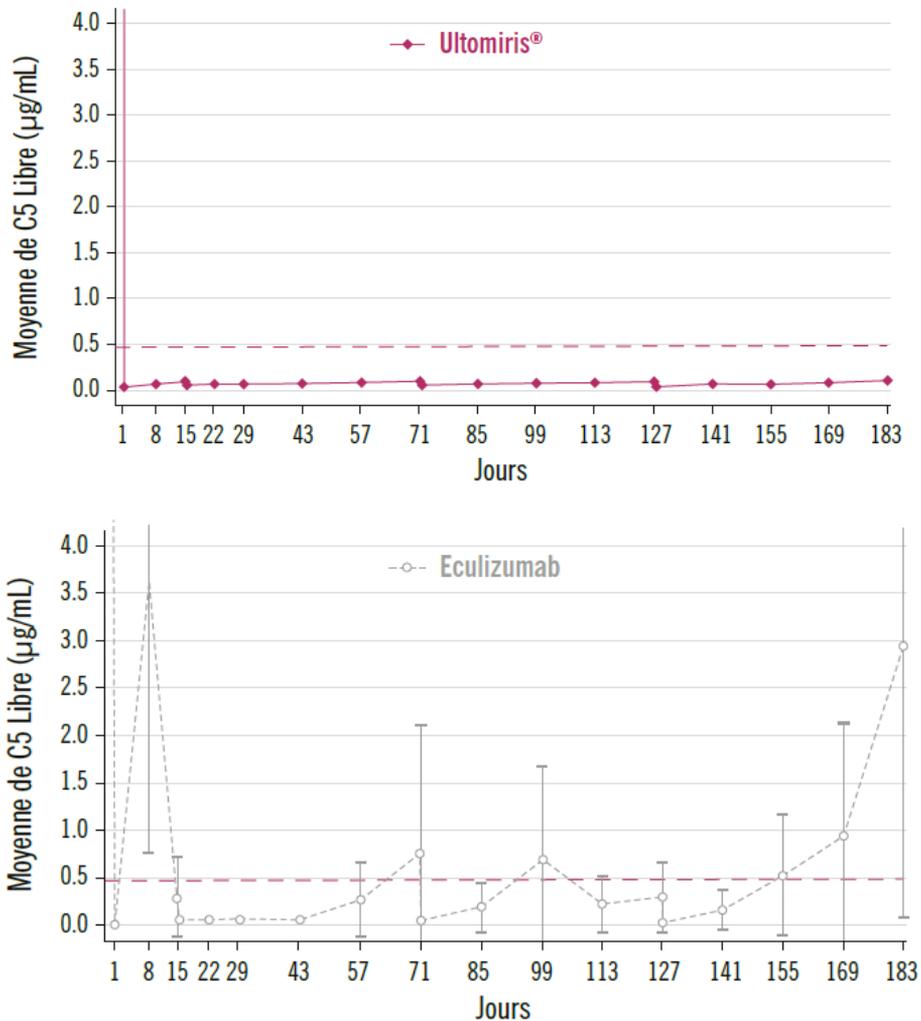


Figure 18 : Concentrations en C5 libre dans le sérum au cours du temps dans les groupes ravulizumab et eculizumab(83).

### 3. Résultats des études cliniques de phase III

Intéressons-nous à présent plus en détails aux résultats des deux études cliniques de phases III qui ont permis l'arrivée sur le marché du ravulizumab pour les patients adultes atteints d'HPN.

La première étude est l'étude ALXN1210-PNH-301, réalisée chez des patients atteints d'HPN de plus de 18 ans. L'objectif de cette étude est d'évaluer la non-infériorité du ravulizumab par rapport à l'eculizumab chez les patients adultes atteints d'HPN et naïfs de traitement par tout type d'inhibiteur du complément. Il

s'agit d'une étude de phase 3 multicentrique, randomisée en ouvert, contrôlée versus eculizumab sur une période de 26 semaines (183 jours) chez 246 patients.(83)

Les co-critères d'évaluation principaux sont :

- L'absence de recours à la transfusion, définie par le pourcentage de patients n'ayant pas eu recours à la transfusion et pour lesquels aucune transfusion n'était justifiée selon les recommandations du protocole jusqu'à la semaine 26 (une transfusion d'unités de concentré érythrocytaire devait être administrée lorsqu'un patient présentait un taux d'hémoglobine  $\leq 9$  g/dL avec des signes ou des symptômes de sévérité suffisante pour justifier une transfusion ou bien lorsque le taux d'hémoglobine était  $\leq 7$  g/dL quels que soient les signes cliniques ou les symptômes).
- L'hémolyse mesurée directement par la normalisation du taux de LDH  $\leq 1 \times$  LSN (la LSN du taux de LDH est de 246 U/L) entre le jour 29 (la première évaluation était prévue après le début des doses d'entretien) et la semaine 26.

L'étude a également permis d'obtenir les résultats de 4 critères secondaires de façon hiérarchisée (le critère suivant était mesuré uniquement si la non-infériorité du ravulizumab était démontrée sur le critère en question) :

- Variation du taux de LDH à 26 semaines par rapport à l'inclusion
- Modification de la qualité de vie évaluée par l'échelle FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy)-Fatigue entre l'inclusion et la semaine 26
- Pourcentage de patients présentant un épisode hémolytique intercurrent, défini par l'apparition ou l'aggravation d'au moins un symptôme ou signe d'hémolyse intravasculaire (fatigue, hémoglobinurie, douleur abdominale, dyspnée, anémie, événement vasculaire majeur tel que thrombose, dysphagie, ou dysfonction érectile) associée à une augmentation du taux de LDH  $\geq 2 \times$  LSN après avoir observé une réduction du taux de LDH  $< 1,5 \times$  LSN sous traitement.

- Pourcentage de patients présentant une stabilisation de l'hémoglobine, définie par l'absence d'une diminution du taux d'hémoglobine  $\geq 2$  g/dL par rapport à l'inclusion et en l'absence de transfusion jusqu'à la semaine 26.

Les résultats des co-critères principaux et des critères secondaires sont résumés dans la figure ci-après :

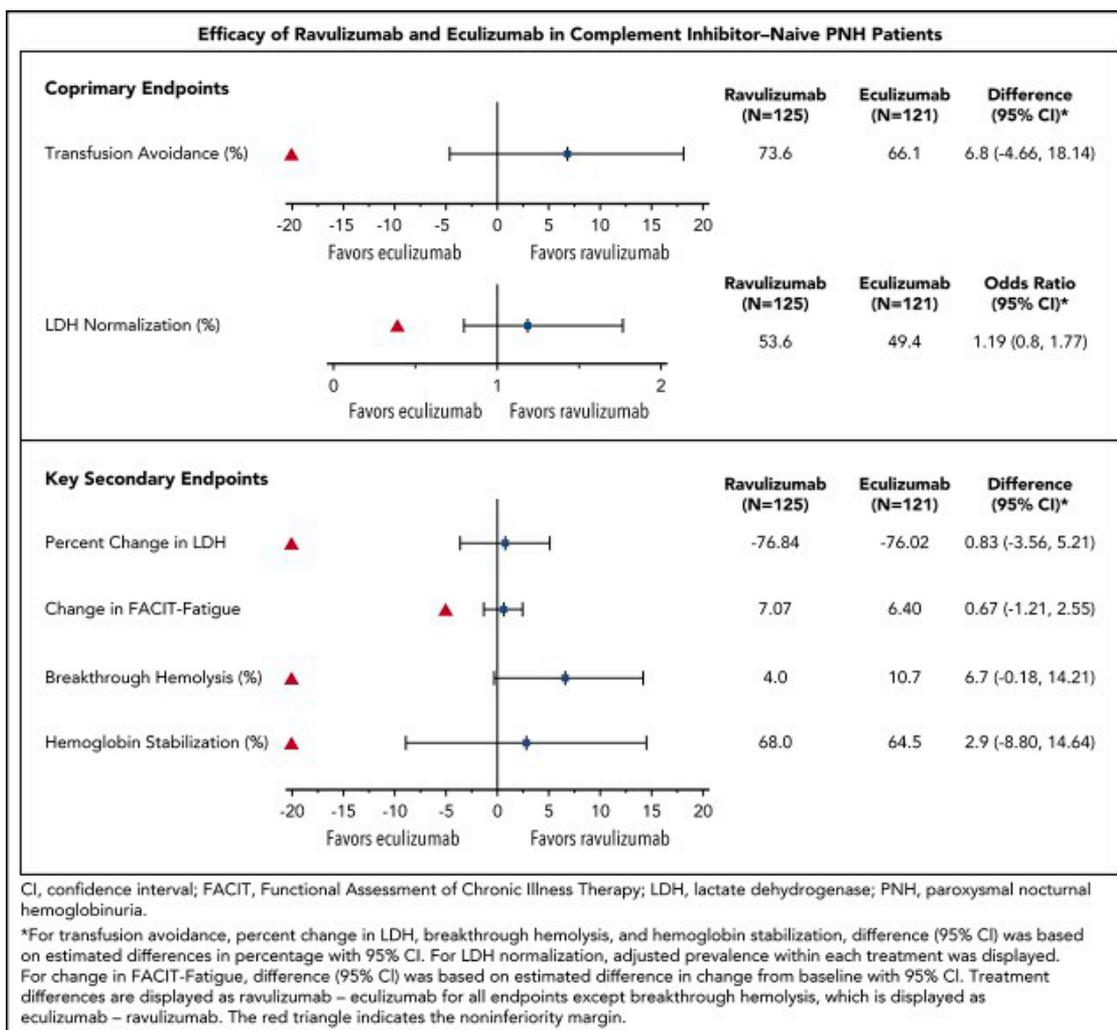


Figure 19 : Résultats des critères d'évaluation primaires et secondaires de l'étude ALXN1210-PNH-301 chez les patients atteints d'HPN naïfs d'inhibiteur du complément(83).

Dans cette étude contrôlée de grande envergure menée auprès de patients atteints d'HPN naïfs de traitement par inhibiteur du complément, le traitement par ravulizumab administré toutes les 8 semaines a atteint les deux critères d'évaluation principaux (absence de transfusion de globules rouges et normalisation du taux de LDH) et tous les critères d'évaluation secondaires clés, démontrant une non-

infériorité par rapport au traitement toutes les 2 semaines par eculizumab ( $p < 0,0001$  pour tous les critères d'évaluation).

Pour tous les critères d'évaluation d'efficacité, les grandes différences entre les limites des intervalles de confiance et les marges de non-infériorité établissent la force des preuves des résultats de l'étude.

La seconde étude est comparable à celle que nous venons d'évoquer cependant cette fois ci la population incluse dans l'étude étaient les patients qui étaient déjà traités pour leur maladie. Il s'agit de l'étude ALXN1210-PNH-302, dont l'objectif est d'évaluer la non-infériorité du ravulizumab par rapport à l'eculizumab chez les patients adultes avec une HPN cliniquement stable après avoir été traités par l'eculizumab pendant au moins les 6 mois précédents. Il s'agit également d'une étude de phase 3 randomisée, en ouvert, multicentrique, contrôlée versus eculizumab sur une période de 26 semaines (183 jours) menée chez 195 patients(84).

Le critère d'évaluation principal est l'hémolyse, mesurée par la variation relative (en pourcentage) du taux de LDH entre l'inclusion et la semaine 26.

Les 4 critères secondaires hiérarchisés sont :

- Pourcentage de patients présentant un épisode hémolytique intercurrent entre l'inclusion et la semaine 26
- Variation de la qualité de vie, évaluée par l'échelle FACIT-Fatigue entre l'inclusion et la semaine 26
- Absence de recours à la transfusion
- Pourcentage de patients présentant une stabilisation du taux d'hémoglobine

Les résultats du critère principal et des critères secondaires sont résumés dans la figure ci-après :

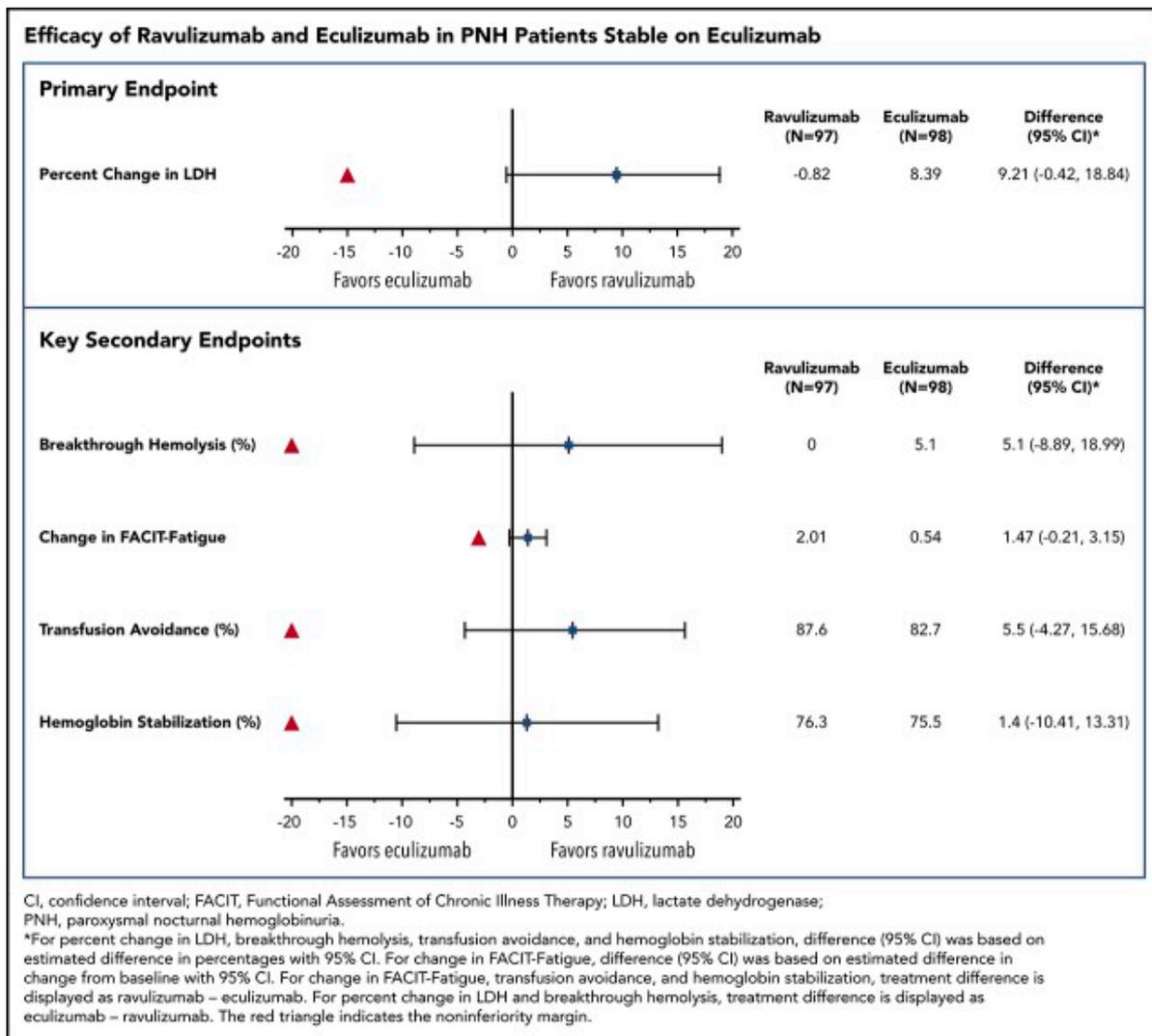


Figure 20 : Résultats du critère d'évaluation primaire et des critères secondaires de l'étude ALXN1210-PNH-302 chez les patients atteints d'HPN préalablement traités par un inhibiteur du complément(84).

Cette étude contrôlée par placebo de 26 semaines menée auprès de 195 patients atteints d'HPN qui étaient cliniquement stables sous traitement par eculizumab pendant 5,8 ans en moyenne a démontré que le ravulizumab administré toutes les 8 semaines inhibait efficacement l'hémolyse médiée par le complément et avait un profil de sécurité similaire à celui de l'eculizumab. Le ravulizumab a atteint le critère d'évaluation principal (pourcentage de variation du LDH entre le début et le jour 183) et tous les critères d'évaluation secondaires clés, démontrant une non-infériorité par rapport au traitement bi-hebdomadaire par 900 mg d'eculizumab.

Les estimations ponctuelles ont systématiquement favorisé le traitement par ravulizumab par rapport au traitement par eculizumab pour le critère d'évaluation

principal et les 4 critères d'évaluation secondaires clés d'efficacité, bien qu'aucun des résultats de cet essai de non-infériorité n'ait démontré de supériorité.

Le profil de sécurité du ravulizumab était donc cohérent avec celui de l'eculizumab dans les deux études cliniques. Les infections graves notées dans cette étude se sont résolues sans séquelles et pour tous les critères d'efficacité, le ravulizumab a obtenu une non-infériorité par rapport à l'eculizumab.

Ces études suggèrent donc que le ravulizumab est sûr et efficace à la fois chez les patients adultes atteints d'HPN naïfs de traitement mais également en relai de l'eculizumab chez les patients adultes stables après 6 mois de traitement.

#### **4. Mise sur le marché du ravulizumab**

De fait, la HAS considérant :

- La démonstration de la non-infériorité du ravulizumab par rapport à l'eculizumab en termes de contrôle de l'hémolyse et de besoin transfusionnel après 26 semaines de traitement, sans démonstration d'une supériorité, dans deux études en ouvert,
- La pertinence des critères de jugement évalués, mais l'absence de données comparatives robustes, notamment à long terme, permettant d'évaluer l'impact du ravulizumab en comparaison à l'eculizumab sur la survenue des événements thrombotiques, principale cause de décès des patients,
- Le profil de tolérance comparable à celui de l'eculizumab observé dans les études disponibles,
- L'amélioration attendue des conditions de soin du fait des modalités d'administration des perfusions permettant d'en diminuer la fréquence en comparaison à l'eculizumab (toutes les 8 semaines pour le ravulizumab versus toutes les deux semaines pour l'eculizumab),

La Commission de la transparence a établi le 16 septembre 2020 que le ravulizumab (Ultomiris®) apportait une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'eculizumab (Soliris®).

Elle ajoute que ce nouveau médicament présente l'avantage d'un schéma d'administration plus espacé que celui de l'eculizumab avec une perfusion toutes les

8 semaines au lieu de toutes les 2 semaines (durée minimale de 1,7 à 2,7 heure pour ravulizumab et durée de 25 à 45 minutes pour eculizumab). Il est ainsi attendu une amélioration des conditions de soin des patients avec le ravulizumab en comparaison à l'eculizumab, bien que son intérêt à améliorer la qualité de vie reste à confirmer.

Compte tenu de ces éléments, la Commission a établi le 16 septembre 2020 que le ravulizumab était un médicament de 1<sup>ère</sup> intention dans la prise en charge des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne naïfs d'inhibiteur du complément ou en relais de l'eculizumab (Soliris®) chez les patients cliniquement stables et sous traitement depuis au moins 6 mois(85).

Nous pouvons noter qu'une étude pédiatrique de phase III publiée en mai 2024 et menée chez 13 patients de moins de 18 ans(86) a également permis l'obtention du remboursement du ravulizumab chez les patients pédiatriques atteints d'HPN pesant 10kg ou plus le 29 juin 2022(87).

Une autre différence entre les deux molécules réside dans la prescription du traitement. En effet, l'eculizumab est un médicament orphelin et est à ce titre soumis à la validation par le centre de référence de l'HPN de l'hôpital Saint Louis avant toute initiation de traitement. En revanche, le ravulizumab n'a pas le statut de médicament orphelin puisque que justement l'eculizumab existe déjà. En effet pour rappel, un médicament peut obtenir le statut de médicament orphelin « s'il n'existe pas de [...] de traitement de cette affection ayant été autorisée dans la Communauté, ou, s'il en existe, que le médicament en question procurera un bénéfice notable à ceux atteints de cette affection » : étant donné que le ravulizumab n'est pas inférieur à l'eculizumab et que des études de supériorité et d'amélioration de la qualité de vie n'ont pas été menées, le ravulizumab ne pouvait pas répondre aux critères de désignation.

## **5. Apports dans l'amélioration de la prise en charge des patients mais apparition d'une nouvelle problématique**

Deux médicaments sûrs et efficaces existent donc dans la prise en charge du patient atteint d'HPN : à la différence de l'eculizumab, le ravulizumab est administré uniquement tous les 2 mois ce qui allège considérablement les contraintes pour le patient. Cependant l'histoire ne s'arrête pas ici.

En effet, certains patients traités par l'eculizumab ou le ravulizumab restent anémiés malgré le traitement : la proportion de ces patients est estimée à 10 à 20% des patients traités par un inhibiteur de la protéine C5(88) mais il faut noter que ces chiffres varient en fonction des études.

En 2010, une étude a mis en évidence un mécanisme auparavant masqué dans l'HPN et qui pourrait expliquer l'anémie persistante chez certains patients traités pour leur HPN. En effet, cette étude suggère que le blocage du complément au niveau de la protéine C5 permet au fragment C3 (au niveau proximal de la voie du complément) de s'accumuler sur certaines hématies HPN (qui échappent à l'hémolyse intravasculaire grâce au traitement), ce qui permet leur reconnaissance par les macrophages et engendre une hémolyse non plus intravasculaire mais extravasculaire(89).

Il n'y a pas de seuil clairement établi pour définir une hémolyse extravasculaire (HEV) chez les patients atteints d'HPN. Par conséquent, pour faciliter sa caractérisation lors des études cliniques il a été établi qu'une HEV se caractérise par une anémie persistante (faible taux d'hémoglobine) nécessitant parfois une dépendance transfusionnelle, associée à un taux élevé de réticulocytes, quand toutes les autres causes d'anémie sont éliminées(88).

En effet, le Docteur Austin Kulasekararaj (un spécialiste mondial de l'HPN) a présenté dans une publication de 2021 un arbre de caractérisation de l'anémie chez le patient traité pour son HPN. Ainsi, selon le taux de LDH, d'hémoglobine ou encore de réticulocytes l'anémie peut être due à un simple déficit ou à une infection comme elle peut être due à un phénomène plus grave comme un hypersplénisme ou une insuffisance médullaire(66).

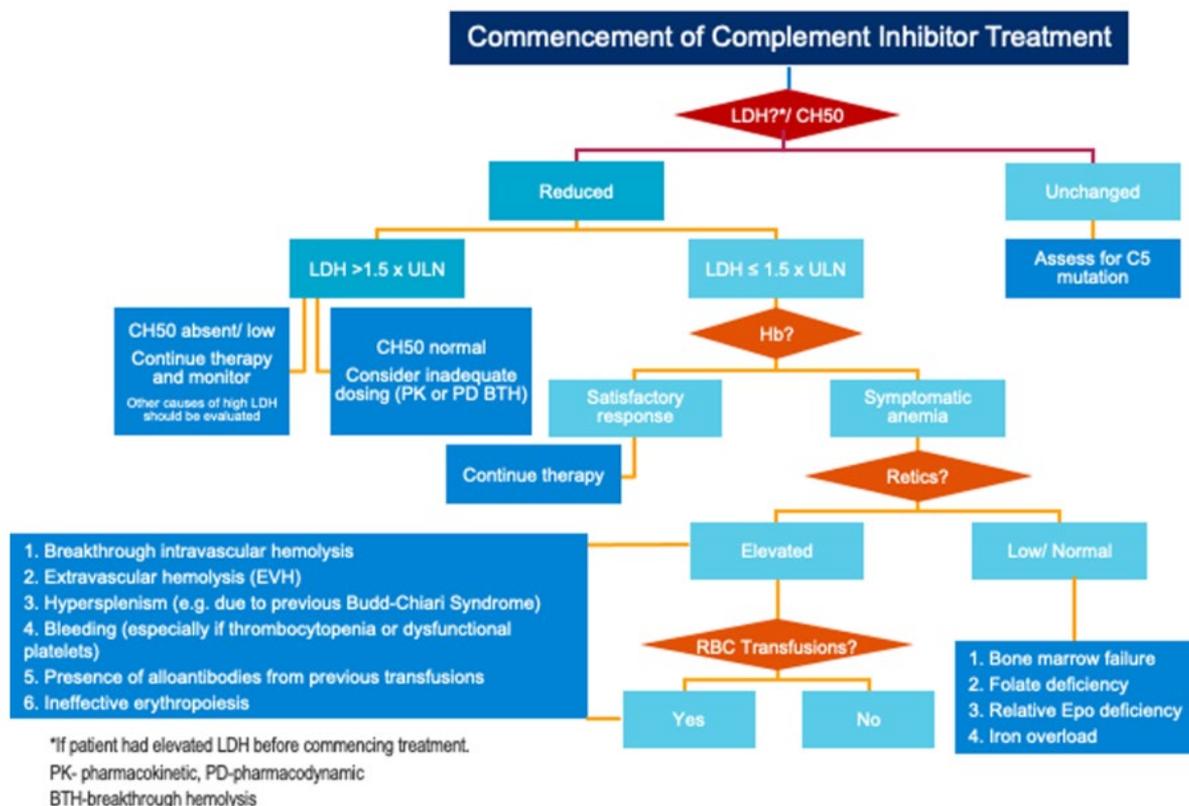


Figure 21 : Arbre de caractérisation de l'anémie résiduelle du patient HPN traité par un anti-C5(66).

Il est nécessaire de caractériser correctement l'origine d'une anémie persistante chez un patient traité par un traitement inhibiteur de la protéine C5 du complément afin de répondre par une prise en charge adaptée.

Dans le cas de l'hémolyse extravasculaire, la prise en charge repose sur un traitement symptomatique de support au moyen de transfusions sanguines. Il va sans dire que cette situation n'est pas idéale pour les patients et c'est pourquoi des inhibiteurs proximaux du complément ont été développés dans la prise en charge de l'HPN qui était jusque-là monopolisée par les inhibiteurs terminaux du complément.

C'est ainsi qu'environ 2 ans après la commercialisation du ravulizumab en France, le pegcetacoplan (Aspaveli®) a vu le jour. Il s'agit cette fois d'un traitement administré par injection sous-cutanée, 2 fois par semaine et développé par le laboratoire SOBI. Cette injection peut se faire au domicile du patient et nécessite une formation au préalable qui se fait à l'hôpital.

Outre sa voie et sa fréquence d'administration qui diffèrent des molécules citées précédemment c'est surtout le mode d'action d'action du pegcetacoplan qui constitue une nouveauté dans le paysage de l'HPN. En effet l'eculizumab et le ravulizumab agissent au niveau de la protéine C5 de la voie terminale du complément tandis que le pegcetacoplan cible lui la protéine C3 qui fait partie de la voie proximale du complément (se référer à la figure 5 pour rappel). De fait, le C3 n'est plus clivé en C3a et en C3b, ce qui permet d'éviter aux fragments de C3b circulants de se déposer sur les hématies. Cela permet d'éviter le phénomène d'hémolyse extravasculaire caractérisé par une anémie persistante symptomatique chez les patients tout en empêchant l'hémolyse intravasculaire à l'origine de l'HPN au travers d'une inhibition plus précoce dans la cascade du complément.

Le nombre de patients traités par des inhibiteurs proximaux du complément et la durée du suivi ne sont pas encore suffisants pour évaluer si la protection contre la thrombose est équivalente à celle des inhibiteurs terminaux du complément. Quant au risque d'infection associé à l'inhibition du complément, en particulier l'infection par *Neisseria* et d'autres bactéries encapsulées, aucune preuve ne suggère que ce risque soit accru avec les inhibiteurs proximaux, à condition que les cliniciens soient consciencieux dans l'utilisation des stratégies d'atténuation (vaccination et surveillance active de toute infection)(90).

Une autre différence entre le pegcetacoplan et l'eculizumab ou le ravulizumab est à noter : en effet, chez les patients atteints d'HPN ayant reçu du pegcetacoplan, des épisodes très graves d'hémolyse ont été rapportés, avec des taux de LDH jusqu'à 10 à 15 fois la LSN. Certains de ces épisodes ont mis la vie des patients en danger et ont dû contribuer, avec d'autres causes, à une incidence étonnamment élevée d'arrêt du traitement (15 % des patients avaient arrêté le pegcetacoplan à 48 semaines(91)). Ainsi, un épisode hémolytique au cours du traitement par pegcetacoplan diffère d'un épisode hémolytique survenant chez les patients recevant un inhibiteur C5 (eculizumab ou ravulizumab), chez qui une augmentation du taux de LDH est généralement plus autour de 5 fois la LSN(90).

Trois mécanismes peuvent expliquer les différences d'épisodes hémolytiques induit par les traitements.

Premièrement, chez les patients recevant du pegcetacoplan, les populations d'hématies HPN sont plus, voire parfois beaucoup plus importantes (jusqu'à 98% du total des érythrocytes), que chez les patients recevant un inhibiteur C5.

Deuxièmement, la demi-vie du pegcetacoplan est courte, donc son taux plasmatique peut diminuer en dessous du niveau d'efficacité seuil simplement en raison d'une dose oubliée ou de problèmes liés à l'injection.

Une troisième raison possible est directement liée à la nature intrinsèque du système du complément. Nous l'avons vu, la voie proximale du complément est constituée d'un enchaînement de conversions de proenzymes en enzymes, grâce à quoi le substrat d'une étape devient une enzyme de la prochaine étape. Ce processus constitue une véritable cascade d'activation enzymatique avec un énorme potentiel d'amplification.

Dans la voie du complément terminal, l'assemblage du CAM à la surface cellulaire est un processus non enzymatique dans lequel chaque molécule de C5b recrute une molécule de C6, C7 et C8 et éventuellement de C9 pour faire un seul CAM. En conséquence, avec l'inhibition du C5, si l'inhibition est incomplète, un seul CAM sera formé pour chaque molécule de C5 qui échappe à l'inhibition. Ainsi, même si un seul CAM peut être suffisant pour lyser un globule rouge, l'épisode hémolytique sera limité.

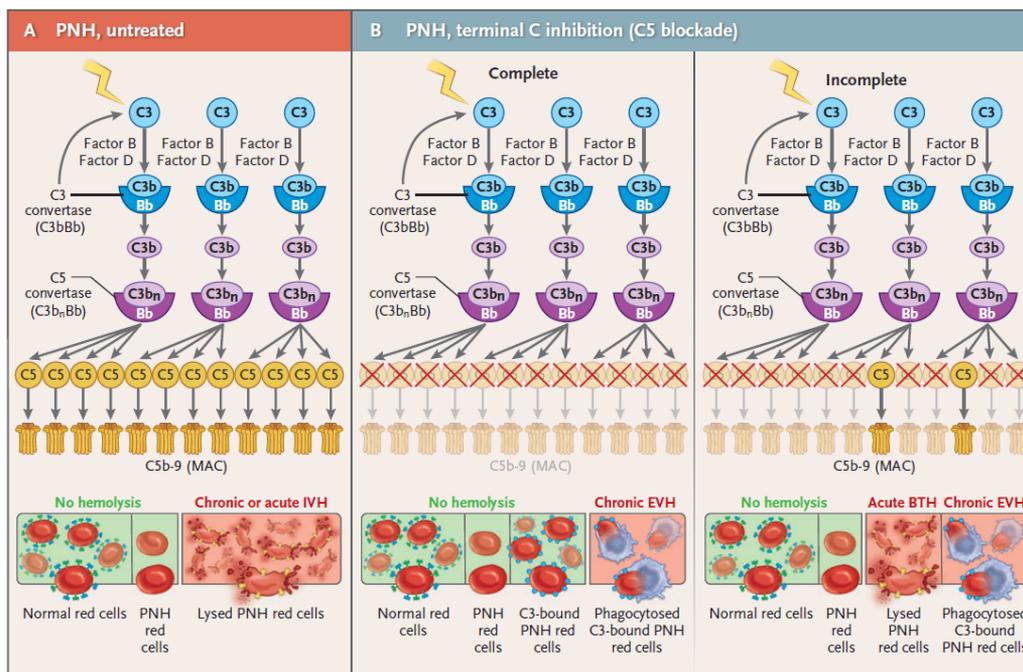


Figure 22 : Les différents types d'hémolyses et leur intensité chez le patient traité par un inhibiteur terminal du complément(90).

En revanche, avec l'inhibition du C3, chaque molécule de convertase C5 qui se forme à la suite d'une inhibition incomplète va catalyser le clivage de plusieurs molécules de C5, ce qui entraîne l'assemblage non pas d'une mais de plusieurs copies de CAM ; en conséquence, l'hémolyse peut être massive.

Tout comme le C3 se lie aux érythrocytes non lysés de l'HPN (avec pour conséquence une hémolyse extravasculaire) le risque d'hémolyse massive semble être intrinsèquement lié à l'inhibition au niveau proximal du complément. Ce risque s'applique probablement non seulement au pegcetacoplan mais aussi à tout médicament qui cible la voie proximale, comme les inhibiteurs du facteur B ou du facteur D, qui ont déjà été testés dans des essais cliniques(90).

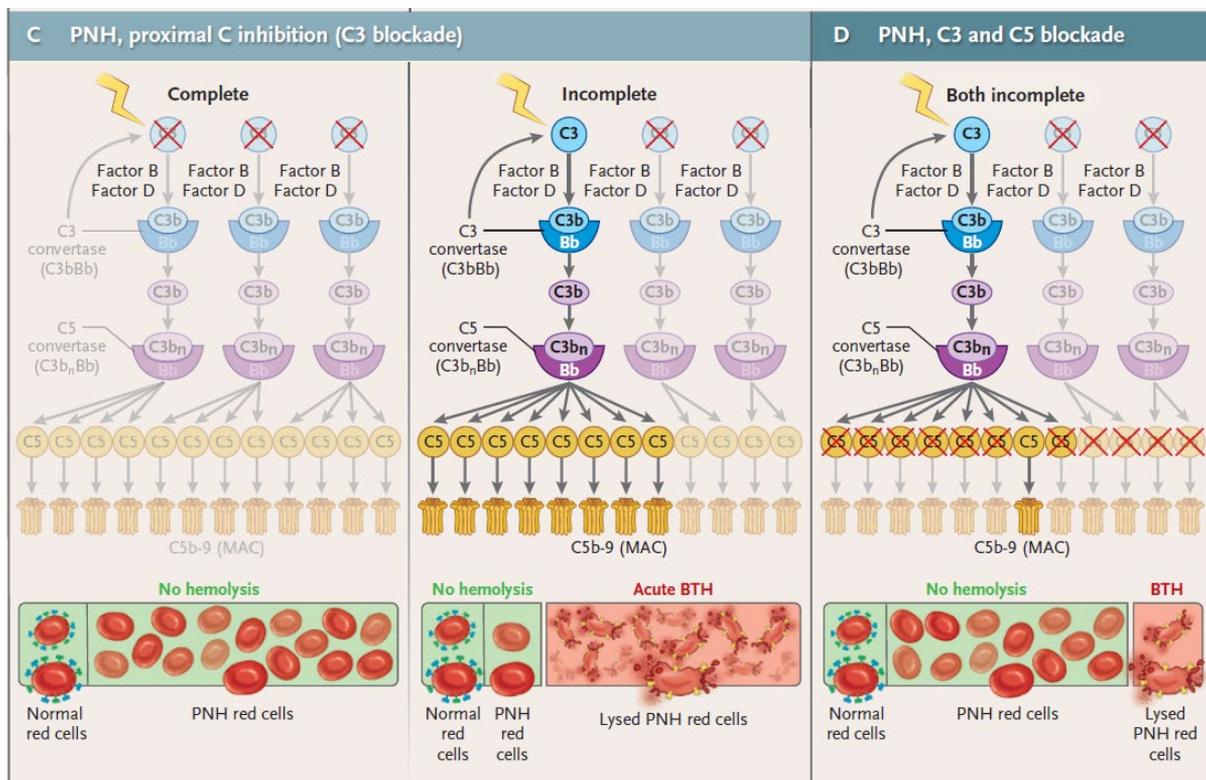


Figure 23 : Les différents types d'hémolyses et leur intensité chez le patient traité par un inhibiteur proximal du complément(90).

Au début surpris et pris de cours par cet effet sérieux du médicament, les médecins savent à présent les risques et sont en mesure d'atténuer les conséquences de ce phénomène soit par un ajustement rapide de la dose de l'inhibiteur proximal soit par un traitement de sauvetage avec un inhibiteur terminal(90).

Nous avons pris l'exemple du ravulizumab comme innovation thérapeutique ayant amélioré la prise en charge du patient atteint d'HPN mais également révélé un effet iatrogène d'hémolyse extravasculaire. Avec ce nouvel exemple du pegcetacoplan visant à améliorer la qualité de vie des patients pour qui l'anémie liée à cette hémolyse à un réel impact au quotidien mais ayant également révélé une survenue plus fréquente d'hémolyse grave, nous avons là deux exemples qui illustrent le fait que le progrès thérapeutique est capital mais que la « solution miracle » n'existe pas toujours pour les patients.

Si nous reprenons l'exemple de l'HPN, il est nécessaire que les entreprises pharmaceutiques, les filières, les médecins, le personnel soignant, les agences de santé et les associations de patients travaillent tous conjointement et sans relâche pour que chaque patient puisse bénéficier d'un traitement efficace, sûr et lui permettant de vivre une vie la plus normale possible.

## CONCLUSION

Les maladies rares, bien que par définition touchant une petite fraction de la population, représentent un défi considérable pour le système de santé. L'organisation et la prise en charge de ces pathologies nécessitent une approche coordonnée, intégrant à la fois les avancées scientifiques, les besoins des patients et les ressources disponibles. En France, les efforts déployés pour structurer cette prise en charge montrent des résultats encourageants, bien que des défis subsistent.

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne, avec ses caractéristiques uniques et les progrès thérapeutiques récents, illustre parfaitement les enjeux et les avancées possibles dans le domaine des maladies rares. Les traitements innovants, tels que le ravulizumab, apportent une amélioration significative de la qualité de vie des patients, tout en soulevant de nouvelles questions et défis à relever. Les attentes des patients en termes de prise en charge globale, d'accès aux traitements et de suivi médical doivent guider les futures recherches et initiatives.

Le ravulizumab, en tant qu'innovation thérapeutique, symbolise les progrès continus dans le traitement des maladies rares. Toutefois son développement illustre que chaque nouvelle thérapie doit être évaluée non seulement en termes d'efficacité clinique mais aussi en tenant compte des implications économiques, éthiques et organisationnelles qu'elle entraîne.

Ainsi, cette thèse espère contribuer à une meilleure compréhension de l'environnement très complexe des maladies rares et de leurs enjeux, en soulignant l'importance d'une approche holistique et multidisciplinaire pour répondre aux besoins des patients et améliorer leur prise en charge.

Le chemin parcouru est significatif, mais il reste encore beaucoup à accomplir pour offrir à chaque patient atteint d'une maladie rare une prise en charge optimale et adaptée.

## TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Quelques données sur les maladies rares en France – **page 13**

Figure 2 : Les différents niveaux d'ASMR et de SMR et leur conséquence – **page 21**

Figure 3 : Schéma résumant les étapes d'accès au remboursement et de fixation du prix des médicaments en France – **page 22**

Figure 4 : Maillage du centre de référence et des centres de compétences de l'HPN en France – **page 27**

Figure 5 : Vue d'ensemble schématisée de la cascade du complément et de certaines de ses protéines les plus importantes – **page 41**

Figure 6 : CSH normale avec présence à la surface cellulaire de protéines GPI-ancrées CD55 et CD59 (A). Acquisition d'une mutation de PIG-A par la cellule-souche hématopoïétique est perte de l'expression à sa surface des protéines GPI-ancrées (B) – **page 43**

Figure 7 : Modèle en trois étapes de l'expansion clonale des cellules souches hématopoïétiques déficientes en glycosylphosphatidylinositol (GPI) dans l'HPN – **page 44**

Figure 8 : Les conséquences de l'activation incontrôlée du complément terminal – **page 46**

Figure 9 : Schéma récapitulatif de la physiopathologie de l'HPN – **page 47**

Figure 10 : Les multiples sites de thromboses du patient atteint d'HPN – **page 49**

Figure 11 : Analyse multivariée de l'effet des symptômes seuls et en combinaison avec un taux de LDH  $\geq 1,5 \times$  LSN sur le risque associé de thromboembolie – **page 50**

Figure 12 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie après le diagnostic d'HPN chez 454 patients atteints d'HPN – **page 52**

Figure 13 : Structure schématisée de l'eculizumab – **page 53**

Figure 14 : Taux de survie des patients HPN avant et après l'arrivée de l'eculizumab jusqu'à 9 ans après le diagnostic – **page 54**

Figure 15 : Représentation schématique du mécanisme de recyclage des IgG par le FcRn – **page 57**

Figure 16 : Structure schématisée du ravulizumab – **page 58**

Figure 17 : Mécanisme de recyclage du ravulizumab – **page 59**

Figure 18 : Concentrations en C5 libre dans le sérum au cours du temps dans les groupes ravulizumab et eculizumab – **page 60**

Figure 19 : Résultats des critères d'évaluation primaires et secondaires de l'étude ALXN1210-PNH-301 chez les patients atteints d'HPN naïfs d'inhibiteur du complément – **page 62**

Figure 20 : Résultats du critère d'évaluation primaire et des critères secondaires de l'étude ALXN1210-PNH-302 chez les patients atteints d'HPN préalablement traités par un inhibiteur du complément – **page 64**

Figure 21 : Arbre de caractérisation de l'anémie résiduelle du patient HPN traité par un anti-C5 – **page 68**

Figure 22 : Les différents types d'hémolyses et leur intensité chez le patient traité par un inhibiteur terminal du complément – **page 70**

Figure 23 : Les différents types d'hémolyses et leur intensité chez le patient traité par un inhibiteur proximal du complément – **page 71**

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. 2023 [cité 4 juin 2023]. Maladies rares. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/>
2. Vatin PMP. AU NOM DE LA COMMISSION DES AFFAIRES SOCIALES SUR LA.
3. Wood J, Sames L, Moore A, Ekins S. Multifaceted roles of ultra-rare and rare disease patients/parents in drug discovery. *Drug Discov Today*. nov 2013;18(21-22):1043-51.
4. NICE [Internet]. NICE; [cité 16 sept 2023]. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/>
5. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa M, Grinyó JM, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrol Publicacion Of Soc Espanola Nefrol*. 18 janv 2013;33(1):27-45.
6. Sharma A, Jacob A, Tandon M, Kumar D. Orphan drug: Development trends and strategies. *J Pharm Bioallied Sci*. 2010;2(4):290-9.
7. Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil, du 16 décembre 1999, concernant les médicaments orphelins [Internet]. OJ L déc 16, 1999. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2000/141/oj/fra>
8. Nouguez É. Rare. Sur la cause politique des maladies peu fréquentes, C. Huyard. *Sociol Trav*. 1 juin 2014;56(2):262-4.
9. Charatan F. Protecting America's Health: The FDA, Business, and One Hundred Years of Regulation. *BMJ*. 1 mai 2004;328(7447):1080.
10. hguill#utilisateurs. Rares (maladies) [Internet]. 2020 [cité 4 juin 2023]. Disponible sur: <https://dicopolhis.univ-lemans.fr/fr/dictionnaire/r/rares-maladies-1.html>
11. Leem\_MaladieRare\_Book\_EXE1-V1\_0.pdf.
12. RESERVES IUTD. Orphanet: À propos des maladies rares [Internet]. [cité 23 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education\\_AboutRareDiseases.php?lng=FRnB](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=FRnB)
13. Schieppati A, Henter JI, Daina E, Aperia A. Why rare diseases are an important medical and social issue. *Lancet Lond Engl*. 14 juin 2008;371(9629):2039-41.
14. Ramalle-Gómara E, Domínguez-Garrido E, Gómez-Eguílaz M, Marzo-Sola ME, Ramón-Trapero JL, Gil-de-Gómez J. Education and information needs for physicians about rare diseases in Spain. *Orphanet J Rare Dis*. 17 janv 2020;15:18.
15. Miyamoto BE, Kakkis ED. The potential investment impact of improved access to accelerated approval on the development of treatments for low prevalence rare diseases. *Orphanet J Rare Dis*. 6 juill 2011;6:49.

16. Gites B, Chughtai M, Chang J, Philips MI. Benefits of the Orphan Drug Act for Rare Disease Treatments.
17. RESERVES IUTD. Orphanet: À propos des médicaments orphelins [Internet]. [cité 4 juin 2023]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education\\_AboutOrphanDrugs.php?lng=FR&stapage=ST\\_EDUCATION\\_EDUCATION\\_ABOUTORPHANDRUGS\\_EUR](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=FR&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOUTORPHANDRUGS_EUR)
18. travail M du, solidarités de la santé et des, travail M du, solidarités de la santé et des. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. 2024 [cité 10 févr 2024]. Les médicaments orphelins. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-orphelins>
19. Download medicine data | European Medicines Agency [Internet]. [cité 10 févr 2024]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data#european-public-assessment-reports-\(epar\)-section](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data#european-public-assessment-reports-(epar)-section)
20. travail M du, solidarités de la santé et des, travail M du, solidarités de la santé et des. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. 2024 [cité 10 févr 2024]. La fixation des prix et du taux de remboursement. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/la-fixation-des-prix-et-du-taux-de-remboursement>
21. Ct A. Service médical rendu (SMR) Le médicament a-t-il suffisamment d'intérêt clinique pour être pris en charge par la solidarité nationale ?
22. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 10 févr 2024]. Commission d'évaluation économique et de santé publique. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_419565/fr/commission-d-evaluation-economique-et-de-sante-publique](https://www.has-sante.fr/jcms/c_419565/fr/commission-d-evaluation-economique-et-de-sante-publique)
23. Ferretti C. COMITE ECONOMIQUE DES PRODUITS DE SANTE.
24. Le Conseil économique social et environnemental [Internet]. [cité 10 févr 2024]. Prix et accès aux traitements médicamenteux innovants. Disponible sur: <http://www.lecese.fr/travaux-publies/prix-et-acces-aux-medicaments-innovants>
25. DGOS. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. 2024 [cité 11 févr 2024]. L'offre de soins. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/l-offre-de-soins>
26. Bulletin officiel Santé - Protection sociale - Solidarité n° 2023/24 du 29 décembre 2023. 2023;
27. Une filière, qu'est-ce que c'est ? [Internet]. Filières de Santé Maladies Rares. [cité 11 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.filièresmaladiesrares.fr/une-filiere-quest-ce-que-cest/>
28. Présentation de la filière - MaRIH - Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques [Internet]. MaRIH. 2024 [cité 11 févr 2024]. Disponible sur: [https://marih.fr/la-filiere/presentation\\_de\\_la\\_filiere/](https://marih.fr/la-filiere/presentation_de_la_filiere/)
29. EURORDIS [Internet]. [cité 11 févr 2024]. Who we are. Disponible sur: <https://www.eurordis.org/fr/qui-sommes-nous/our-vision-mission/>

30. Alliance Maladies Rares - Notre ADN [Internet]. [cité 11 févr 2024]. Disponible sur: <https://alliance-maladies-rares.org/qui-sommes-nous/notre-adn/>
31. dp\_admin. EUPATI Toolbox. 2015 [cité 11 févr 2024]. Participation des patients dans les comités réglementaires de l'EMA. Disponible sur: <https://toolbox.eupati.eu/resources/participation-des-patients-dans-les-comites-reglementaires-de-lema/?lang=fr>
32. EUPATI [Internet]. [cité 11 févr 2024]. About - EUPATI - Dedicated Training Provider. Disponible sur: <https://eupati.eu/about-us/>
33. Les Plans Nationaux Maladies Rares (PNMR) – Neurosphinx [Internet]. [cité 18 févr 2024]. Disponible sur: <https://neurosphinx.com/les-plans-nationaux-maladies-rares-pnmr/>
34. DGOS. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. 2024 [cité 18 févr 2024]. Les maladies rares. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/les-maladies-rares>
35. HCSP. Évaluation du plan national maladies rares 2, 2011-2016 [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2016 mars [cité 11 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=558>
36. Scherman LD. OUVERTURE INAUGURALE DU CONGRÈS.
37. A D, A D. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. 2024 [cité 18 févr 2024]. Vers un quatrième plan national maladies rares (PNMR4) : pour des synergies accrues entre le soin et la recherche. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/vers-un-quatrieme-plan-national-maladies-rares-pnmr4-pour-des-synergies-accrues>
38. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 18 févr 2024]. Protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS). Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1340879/fr/protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-pnds](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1340879/fr/protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-pnds)
39. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 11 févr 2024]. Aplasies médullaires acquises et constitutionnelles. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3431519/fr/aplasies-medullaires-acquises-et-constitutionnelles](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3431519/fr/aplasies-medullaires-acquises-et-constitutionnelles)
40. HAS. Avis de la Commission de la Transparence d'ULTOMIRIS dans l'HPN en date du 16/09/2020. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18580\\_ULATOMIRIS\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT18580.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18580_ULATOMIRIS_PIC_INS_AvisDef_CT18580.pdf).
41. Socié G, Mary JY, de Gramont A, Rio B, Leporrier M, Rose C, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *The Lancet*. 31 août 1996;348(9027):573-7.
42. de Latour RP, Mary JY, Salanoubat C, Terriou L, Etienne G, Mohty M, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood*. 15 oct 2008;112(8):3099-106.
43. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 20 juin 2013;121(25):4985-96; quiz 5105.

44. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood*. 23 juin 2011;117(25):6786-92.
45. Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J ichi, Bessler M, Ware R, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 1 déc 2005;106(12):3699-709.
46. Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primer*. 18 mai 2017;3:17028.
47. Jr CAJ, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ, Jr CAJ, Travers P, et al. *Immunobiology*. 5th éd. Garland Science; 2001.
48. Merle NS, Church SE, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement System Part I – Molecular Mechanisms of Activation and Regulation. *Front Immunol*. 2 juin 2015;6:262.
49. Merle NS, Noe R, Halbwachs-Mecarelli L, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement System Part II: Role in Immunity. *Front Immunol*. 26 mai 2015;6:257.
50. Ram S, Lewis LA, Rice PA. Infections of People with Complement Deficiencies and Patients Who Have Undergone Splenectomy. *Clin Microbiol Rev*. oct 2010;23(4):740-80.
51. Brodsky RA. Complement in hemolytic anemia. *Blood*. 26 nov 2015;126(22):2459-65.
52. Risitano AM, Rotoli B. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: pathophysiology, natural history and treatment options in the era of biological agents. *Biol Targets Ther*. juin 2008;2(2):205-22.
53. What is a gene variant and how do variants occur?: MedlinePlus Genetics [Internet]. [cité 9 juin 2024]. Disponible sur: <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/mutationsanddisorders/genemutation/>
54. Brodsky RA. New insights into paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2006;24-8, 516.
55. Gendron N, Arlet JB, Gaussem P, Radford-Weiss I, Dupeux S, Rosain J, et al. Anémie hémolytique, carence martiale et antécédents de thrombose : penser à l'hémoglobinurie paroxystique nocturne. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1 sept 2017;75(5):580-8.
56. Bessler M, Hiken J. The pathophysiology of disease in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2008;104-10.
57. Inoue N, Murakami Y, Kinoshita T. Molecular genetics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Int J Hematol*. févr 2003;77(2):107-12.
58. Ghosh K. Morphological Spectrum of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). *Indian J Hematol Blood Transfus*. juin 2015;31(2):314-6.

59. Schrezenmeier H, Röth A, Araten DJ, Kanakura Y, Larratt L, Shammo JM, et al. Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. *Ann Hematol.* 2020;99(7):1505-14.
60. Richards SJ, Hill A, Hillmen P. Recent advances in the diagnosis, monitoring, and management of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cytometry B Clin Cytom.* 2007;72B(5):291-8.
61. ICCS/ESCCA Consensus Guidelines to detect GPI-deficient cells in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and related Disorders Part 2 – Reagent Selection and Assay Optimization for High-Sensitivity Testing - Sutherland - 2018 - *Cytometry Part B: Clinical Cytometry* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 9 juin 2024]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cyto.b.21610>
62. Fattizzo B, Ireland R, Dunlop A, Yallop D, Kassam S, Large J, et al. Clinical and prognostic significance of small paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia. *Leukemia.* 2021;35(11):3223-31.
63. Kelly R, Richards S, Hillmen P, Hill A. The pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and treatment with eculizumab. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5:911-21.
64. *British Journal of Haematology* | Wiley Online Library [Internet]. [cité 9 juin 2024]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2141.2007.06554.x?sid=nlm%3Apubmed>
65. *British Journal of Haematology* | Wiley Online Library [Internet]. [cité 9 juin 2024]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2141.2004.04992.x?sid=nlm%3Apubmed>
66. *American Journal of Hematology* | *Blood Research Journal* | Wiley Online Library [Internet]. [cité 9 juin 2024]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.21757>
67. Cross-sectional validation study of patient-reported outcomes in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria - Weitz - 2013 - *Internal Medicine Journal* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 9 juin 2024]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1445-5994.2012.02924.x>
68. *British Journal of Haematology* | Wiley Online Library [Internet]. [cité 9 juin 2024]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2141.2012.09166.x?sid=nlm%3Apubmed>
69. Rachidi S, Musallam KM, Taher AT. A closer look at paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Eur J Intern Med.* août 2010;21(4):260-7.
70. Ziakas PD, Poulou LS, Pomoni A. Thrombosis in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria at a Glance: A Clinical Review. *Curr Vasc Pharmacol.* 6(4):347-53.
71. Lee JW, Jang JH, Kim JS, Yoon SS, Lee JH, Kim YK, et al. Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal

- nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry. *Int J Hematol*. 1 juin 2013;97(6):749-57.
72. Parker CJ. Bone marrow failure syndromes: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematol Oncol Clin North Am*. avr 2009;23(2):333-46.
  73. Hillmen Peter, Young Neal S., Schubert Jörg, Brodsky Robert A., Socié Gerard, Muus Petra, et al. The Complement Inhibitor Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2006;355(12):1233-43.
  74. Fiche info - SOLIRIS 300 mg, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 9 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61969188>
  75. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria | *Nature Biotechnology* [Internet]. [cité 9 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nbt1344>
  76. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 15 févr 2008;111(4):1840-7.
  77. Hillmen P, Muus P, Röth A, Elebute MO, Risitano AM, Schrezenmeier H, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. juill 2013;162(1):62-73.
  78. Arrêté du 11 décembre 2007 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.
  79. Gable KL, Guptill JT. Antagonism of the Neonatal Fc Receptor as an Emerging Treatment for Myasthenia Gravis. *Front Immunol*. 10 janv 2020;10:3052.
  80. Roopenian DC, Akilesh S. FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. *Nat Rev Immunol*. sept 2007;7(9):715-25.
  81. Röth A, Rottinghaus ST, Hill A, Bachman ES, Kim JS, Schrezenmeier H, et al. Ravulizumab (ALXN1210) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of 2 phase 1b/2 studies. *Blood Adv*. 31 août 2018;2(17):2176-85.
  82. Peffault de Latour R, Brodsky RA, Ortiz S, Risitano AM, Jang JH, Hillmen P, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of ravulizumab and eculizumab on complement component 5 in adults with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: results of two phase 3 randomised, multicentre studies. *Br J Haematol*. nov 2020;191(3):476-85.
  83. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, Pessoa V, Gualandro S, Füreder W, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 7 févr 2019;133(6):530-9.
  84. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, Langemeijer S, Wells R, Gonzalez-Fernandez FA, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood*. 7 févr 2019;133(6):540-9.

85. ACT Ultomiris HPN 2020.
86. Chonat S, Kulagin A, Maschan A, Bartels M, Buechner J, Punzalan R, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy, and safety of ravulizumab in pediatric paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Adv.* 31 mai 2024;8(11):2813-24.
87. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 29 juill 2024]. ULTOMIRIS (ravulizumab) - Hémoglobinurie paroxystique nocturne chez les patients pédiatriques. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3358127/fr/ultomiris-ravulizumab-hemoglobinurie-paroxystique-nocturne-chez-les-patients-pediatriques](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3358127/fr/ultomiris-ravulizumab-hemoglobinurie-paroxystique-nocturne-chez-les-patients-pediatriques)
88. Lee JW, Griffin M, Kim JS, Lee Lee LW, Piatek C, Nishimura J ichi, et al. Addition of danicopan to ravulizumab or eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and clinically significant extravascular haemolysis (ALPHA): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 1 déc 2023;10(12):e955-65.
89. Hill A, Rother RP, Arnold L, Kelly R, Cullen MJ, Richards SJ, et al. Eculizumab prevents intravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and unmasks low-level extravascular hemolysis occurring through C3 opsonization. *Haematologica.* avr 2010;95(4):567-73.
90. Breakthrough Hemolysis in PNH with Proximal or Terminal Complement Inhibition | *New England Journal of Medicine* [Internet]. [cité 27 juill 2024]. Disponible sur: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra2201664?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra2201664?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
91. Patriquin CJ, Bogdanovic A, Griffin M, Kelly RJ, Maciejewski JP, Mulherin B, et al. Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria over 48 Weeks: 307 Open-Label Extension Study. *Adv Ther.* mai 2024;41(5):2050-69.

**TITLE :** THERAPEUTIC INNOVATIONS IN RARE DISEASES: THE EXAMPLE OF RAVULIZUMAB IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA.

---

**ABSTRACT :**

Rare diseases are complex, difficult to diagnose and have very few therapeutics. Considerable progress has been made in understanding these diseases, and efforts have been made to find solutions for patients. Yet many challenges remain, and many rare diseases are still awaiting therapeutic innovation.

In this paper, we will first review the complexity of the classification of rare diseases, before taking a closer look at an example of a rare disease to illustrate our points. Finally, we'll look at the subject of therapeutic innovations, in order to study the impact of a disease-specific treatment on patients' lives.

---

**KEYWORDS :** Rare diseases - complement - paroxysmal nocturnal hemoglobinuria - ravulizumab

---

**AUTEURE** : Charlotte MAZINGUE DESAILLY

**TITRE** : INNOVATIONS THERAPEUTIQUES EN MALADIES RARES : EXEMPLE DU RAVULIZUMAB CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'HEMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE NOCTURNE.

**DIRECTEUR DE THÈSE** : Bettina Couderc

**LIEU ET DATE DE SOUTENANCE** : Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse, le 18 octobre 2024

---

**Résumé en français :**

Les maladies rares rassemblent un ensemble de pathologies complexes, au diagnostic difficile et disposant de très peu de thérapeutiques. Des progrès considérables ont été réalisés dans la connaissance de ces maladies et des efforts ont été déployés pour trouver des solutions pour les patients. Pourtant de nombreux défis persistent et de nombreuses maladies rares sont toujours en attente d'une innovation thérapeutique.

Dans ce travail, nous reviendrons donc dans un premier temps sur la complexité de la classification des maladies rares avant de nous intéresser de façon plus approfondie à un exemple de maladie rare pour illustrer nos propos. Enfin, nous aborderons le sujet des innovations thérapeutiques afin d'étudier l'impact d'un traitement spécifique de la maladie sur la vie des patients.

---

**Titre et résumé en anglais** : voir au recto de la dernière page de la thèse

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE** : Pharmacie

---

**MOTS-CLÉS** : Maladies rares - complément - hémoglobinurie paroxystique nocturne - ravulizumab

---

**INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

Université Paul Sabatier - Toulouse III  
Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
35 Chemin des Maraîchers  
31400 Toulouse