HCERES

Haut conseil de l'évaluation de la recherche
et de l'enseignement supérieur

Évaluation des entités de recherche

Plan national maladies rares n°2 2011-2014

Volet recherche : rapport d'évaluation

décembre 2015

Sommaire

Introduction 5

Mandat et composition du comité d'évaluation 5

Méthode de travail du comité d'évaluation 6

Lien avec l'évaluation menée par le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) 7

Organisation du rapport 7

1. Contexte et cadre 9

1.1. Implication croissante des cliniciens, des chercheurs et de la société dans l'étude des maladies rares 9

1.2. Apports du Plan national sur les maladies rares 2004-2008 (PNMR1) 9

1.3. Organisation et amplification de la recherche par le deuxième Plan national sur les maladies rares 2011-2016 (PNMR2) 10

1.4. Profondes mutations de l'organisation et de la programmation de la recherche publique française depuis 10 ans 11

2. Bilan des résultats et recommandations par action 13

2.1. Action A-2-1 – Faire évoluer le dispositif d'évaluation et de labellisation des centres de référence 13

2.2. Action A-8 – Orphanet : outil pour l'information et la recherche 15

2.3. Action B-1 – Créer une structure nationale d'impulsion de la recherche en interface avec les acteurs publics et privés – Faire évoluer le Groupement d'intérêt scientifique-Institut maladies rares en une fondation « maladies rares » abritée au sein d'une Fondation de coopération scientifique « Santé » 16

2.4. Action B-2-1 – Assurer dans les programmes de l'ANR un montant minimum consacré à la recherche maladies rares 18

2.5. Action B-2-2 – Optimiser la collecte de données et la conservation des échantillons biologiques en s'appuyant sur les collections existantes 19

2.6. Action B-2-3 – Développer les modèles cellulaires et animaux 20

2.7. Action B-2-4 – Favoriser l'accès des équipes de recherche aux plateformes de séquençage 21

2.8. Action B-3 – Promouvoir le développement des essais thérapeutiques : développer la recherche thérapeutique (préclinique et phases I/II) en collaboration avec l'industrie pharmaceutique 22

2.9. Action B-4-1 – Identifier les centres d'investigation clinique concernés par les essais thérapeutiques sur les maladies rares, favoriser leurs relations avec les centres de référence 24

2.10. Action B-4-2 – Développer les projets de recherche en sciences humaines et sociales 25

2.11. Action B-4-3 – Développer un blog permettant une interaction rapide entre les experts dans le cadre de la fondation 26

2.12. Annexe de l'axe B – Favoriser la constitution de cohortes de patients, le projet RADICO (*RAre DIsease COhorts*) 26

2.13. Action C-2-1 – Conforter ECRIN comme outil de développement des études observationnelles et interventionnelles 27

2.14. Action C-3-2 – Aider et accompagner la mission de recherche des CRMR, y compris au niveau européen 28

2.15. Action C-3-3 – Contribuer au financement et à la pérennisation du projet E-Rare 28

3. Bilan des forces et faiblesses des actions du Plan et de sa gouvernance, et recommandations générales 31
3.1. Le bilan du PNMR2 présente de nombreuses avancées mais reste contrasté 31
3.2. La gouvernance du Plan reste inachevée 32
Conclusions et récapitulatif des recommandations 37
Vers un 3ème Plan bénéficiant d'un fort soutien politique 37
Récapitulatif des 14 recommandations 38

Annexes

1. Liste des acronymes
2. Lettre de mission
3. Programme des auditions
4. Liste des personnes rencontrées
5. Organisation du système français de recherche et d'innovation
6. Alliances nationales de recherche
7. Programme Investissements d'Avenir
8. Résultats du questionnaire envoyé aux centres de référence
9. Etude bibliométrique

Introduction

Par définition, les maladies rares n'affectent chacune qu'un individu sur 2 000 au plus. Au nombre d'environ 7 000, elles touchent plus de 2 millions de personnes en France et 20 millions en Europe. Près de quatre maladies rares sur cinq sont d'origine génétique et, bien que la découverte de leur origine ait grandement progressé, leur cause précise reste inconnue dans plus de la moitié des cas. Il y a loin de la caractérisation d'une anomalie moléculaire à la découverte d'un traitement mais de nombreux efforts sont faits pour mettre au point des thérapies spécifiques, avec l'aide de sociétés de biotechnologies et de l'industrie pharmaceutique.

La recherche a été un impératif des deux Plans nationaux successifs sur les maladies rares. Il s'agit à la fois de la recherche clinique menée dans les centres de référence des maladies rares créés par le premier Plan et de la recherche en amont conduite dans les laboratoires hospitaliers et les unités de recherche de l'Inserm, du CNRS et de l'université. Cette recherche implique aussi le soutien et la participation financière de nombreuses associations de patients. Elle ne peut se concevoir sans une forte composante de collaborations européennes et internationales, seule capables d'assembler des effectifs suffisants de patients et les expertises nécessaires.

A la demande des ministères chargés de la recherche et de la santé, le Haut Conseil de l'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur (HCERES) a mis en place un comité d'experts indépendants pour évaluer le volet recherche du deuxième Plan national maladies rares (PNMR2). Le mandat, la composition et la méthode de travail de ce comité sont indiqués ci-après, ainsi que le lien avec l'évaluation du volet soins du Plan. Le comité, bien que ses travaux aient essentiellement été menés en anglais eu égard à sa composition, a rédigé le rapport en français de façon à toucher le plus large lectorat parmi les parties prenantes et la population française.

Le HCERES et son prédécesseur, l'Agence d'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur (AERES), sont pour la première fois sollicités pour évaluer le volet recherche d'un grand Plan national de santé publique[1], même si l'AERES avait évalué en 2011 les cancéropôles du Plan cancer[2]. Par rapport à l'évaluation habituelle des entités de recherche, une particularité notable est le nombre d'acteurs concernés. De ce fait, l'autoévaluation classique a été remplacée par des contributions écrites des différents acteurs chargés du pilotage et de la mise en œuvre du Plan. De même, la procédure contradictoire habituelle entre l'entité évaluée et le HCERES a laissé la place à une procédure contradictoire entre les commanditaires et le Haut Conseil.

Dans ce cadre méthodologique plus complexe que pour d'autres types d'évaluation, le comité tient à remercier tout particulièrement l'ensemble des institutions concernées et des personnalités auditionnées pour la qualité de leurs apports et leur implication très forte sur un sujet qui touche de nombreux malades en France et qui sollicite fortement leurs proches.

Mandat et composition du comité d'évaluation

Par lettre de mission du 10 juin 2014 (annexe n°2), les ministères chargés de la recherche et de la santé ont saisi le HCERES, alors AERES, pour évaluer le volet recherche du PNMR2. Le HCERES devait se focaliser sur deux des trois axes du Plan : « *Développer la recherche sur les Maladies Rares* » (axe B) ; « *Amplifier les coopérations européennes et internationales* » (axe C). Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) était chargé en parallèle du volet soins du Plan, notamment l'axe « *Améliorer*

[1] La loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique avait retenu cinq plans stratégiques de santé publique : cancer, maladies rares, maladies chroniques, santé environnementale, violence
[2] http://www.aeres-evaluation.fr/Zooms/Evaluation-nationale-des-canceropoles-par-l-AERES

la qualité de la prise en charge du patient » (axe A), les deux évaluations étant menées de manière concomitante et coordonnée.

Pour mener à bien ce mandat, un comité international d'experts indépendants, ci-après désigné par « *le comité d'évaluation* », par « *le comité HCERES* » ou par « *le comité* », a été installé par le HCERES. Il comprend les membres suivants :

- M. Henrique Barros, Universidade do Porto, Portugal,
- Mme Martine Bungener, CNRS,
- M. Pierre Corvol, Collège de France, président du comité,
- M. Philippe Crine, Université de Montréal, Canada,
- M. Alastair Kent, Genetic Alliance UK, Royaume-Uni,
- M. Benoît Lesaffre, Université Paris-Est, rapporteur du comité,
- M. Yvonnick Morice, Haute Autorité de Santé.

Le comité a bénéficié de l'appui de M. Gérard Bréart, délégué scientifique au sein du département des unités de recherche du HCERES, et de M. Mathieu Goudard, statisticien au service des systèmes d'information du HCERES.

Méthode de travail du comité d'évaluation

Le comité s'est réuni en session plénière dans les locaux du HCERES à deux reprises, du 7 au 9 avril et du 8 au 10 septembre 2015 (programmes en annexe n°3) ; les auditions et les débats se sont principalement tenus en anglais. La session d'avril a été consacrée à l'audition des acteurs institutionnels et des responsables des actions du Plan ; celle de septembre a poursuivi l'audition de ces derniers et a entendu les parties prenantes associatives et économiques. Le comité a tenu une session de conclusions le 3 décembre 2015. Des personnalités ont également été rencontrées (liste en annexe n°4).

Le comité a utilisé les documents de travail suivants :

- la version anglaise du PNMR2[3], ses trois contreparties françaises (l'introduction dans le dossier de presse du 28 février 2011[4], le texte lui-même[5], la gouvernance[6]), le texte du premier Plan[7] et le rapport d'évaluation de ce dernier, dans sa version française et avec sa synthèse en anglais[8] ;
- des contributions écrites remises par les responsables des actions du Plan sur leur implication dans le Plan et sur leur analyse des résultats obtenus, complétées par les exposés oraux et, le cas échéant, par des notes additionnelles ; l'ensemble a fourni au comité l'état des lieux des actions menées et la perception des acteurs ;
- les enseignements tirés d'une enquête sur la recherche clinique et expérimentale effectuée au sein des *centres de référence des maladies rares* (CRMR) ;
- l'analyse bibliométrique qu'il a sollicitée sur la participation de la France dans les publications sur les maladies rares.

Conformément à son mandat, le comité a évalué les actions de l'axe B (« *Développer la recherche sur les maladies rares* ») et du volet recherche de l'axe C (« *Amplifier les coopérations européennes et internationales* ») du Plan. Il s'est également intéressé aux actions de l'axe A (« *Améliorer la qualité de la prise en charge du patient* ») ayant une composante de recherche. Il a ainsi analysé au total

[3] http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/French_National_Plan_for_Rare_Diseases.pdf
[4] http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Dossier_de_presse_2eme_Plan_Maladies_Rares.pdf
[5] http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_national_maladies_rares_2011-2014.pdf
[6] http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Dispositif_suivi_plan_national_maladies_rares_-_PNMR.pdf
[7] http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Maladies_rares_plan_sante_publique_2005_2008.pdf
[8] http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=65

quinze actions parmi la cinquantaine du Plan. Le comité a également abordé la gouvernance du Plan et la place des parties prenantes.

Le présent rapport a fait l'objet de débats contradictoires au sein du comité. Il a été approuvé à l'unanimité des membres du comité.

Lien avec l'évaluation menée par le Haut Conseil de la santé publique (HCSP)

Comme indiqué plus haut, le mandat du HCSP était d'évaluer le volet soins du Plan : l'axe A est principalement concerné (« *Améliorer la qualité de la prise en charge du patient* », mais également une partie des actions de l'axe C (« *Amplifier les coopérations européennes et internationales* »). Le comité du HCERES a abordé deux actions de l'axe A qui concourent de façon concomitante et très étroite d'une part aux soins et aux patients et d'autre part à la recherche : « *Faire évoluer le dispositif d'évaluation et de labellisation des centres de référence* » (action A-2-1) et « *Orphanet : outil pour l'information et la recherche* » (action A-8).

Le secrétariat général du HCSP et le HCERES ont échangé des informations sur les parties communes aux deux évaluations, et plus généralement sur les travaux menés par les deux instances d'évaluation. Le délégué scientifique du HCERES a été invité à des séances du comité d'évaluation du HCSP ; le comité HCERES a auditionné le secrétariat général du HCSP dans sa session de septembre 2015. Le pré-rapport du comité HCERES a été présenté au HCSP pour faire part de ses constats.

Organisation du rapport

Le rapport est organisé en trois parties.

La première partie situe le PNMR2 dans son contexte. Ce Plan prend la suite du premier Plan national sur les maladies rares 2004-2008 (PNMR1) mis en place à un moment où il paraissait nécessaire de consolider un domaine dans lequel la France faisait figure de pionnière, mais qu'il fallait structurer et amplifier. Dans son évaluation du PNMR1 remise en mars 2009, le HCSP préconisait un deuxième Plan et recommandait que la recherche soit organisée et développée à partir des acquis et avec une plus forte dimension européenne.

La deuxième partie passe en revue les quinze actions consacrées en tout ou partie à la recherche, soit deux relevant de l'axe A, dix de l'axe B et trois de l'axe C. Pour chaque action, les résultats obtenus sont décrits et analysés, le bilan est tiré et des recommandations particulières sont émises, le cas échéant mises en regard les unes des autres.

La troisième partie aborde le Plan dans son ensemble, en s'efforçant d'établir la plus-value apportée par le Plan à partir d'une analyse forces-faiblesses, et en analysant sa gouvernance et la place des parties prenantes. Il émet des recommandations générales sur le volet recherche du Plan.

La conclusion plaide pour un 3ème Plan amplifiant et réorientant certaines actions et plus fortement gouverné. Elle récapitule et rassemble les recommandations particulières et générales.

1. Contexte et cadre

1.1. Implication croissante des cliniciens, des chercheurs et de la société dans l'étude des maladies rares

Avant même la constitution du premier Plan national sur les maladies rares, la prise en charge de ces maladies s'était faite depuis de nombreuses années dans des services cliniques hospitaliers spécialisés, notamment de pédiatrie. Ces services ont acquis au fil du temps, grâce à leur savoir-faire, un recrutement exceptionnel de patients et une réputation nationale, voire internationale. Les outils de génétique moléculaire et les possibilités de diagnostic qu'ils offrent se sont implantés dans plusieurs de ces services. Se sont également mis en place le suivi de cohortes de patients, des banques de données et plusieurs types de recherche clinique : études épidémiologiques ; investigations cliniques (études observationnelles, études physiopathologiques) ; mise au point de thérapeutiques innovantes (thérapies protéique, génique et cellulaire) ; essais thérapeutiques.

La recherche fondamentale sur les maladies rares s'est développée au sein d'équipes de l'Inserm, du CNRS et d'universités, le plus souvent en connexion étroite avec les services cliniques. Ces recherches sont menées en utilisant des modèles cellulaires et animaux qui reproduisent *in vitro* et *in vivo* les maladies rares humaines afin de disséquer les mécanismes physiopathologiques à leur origine et d'inventer de nouveaux traitements. Elles ont bénéficié de la création d'unités de recherche par l'Inserm, le CNRS et l'université et de l'infrastructure des centres d'investigation clinique (CIC) créés en commun par l'Inserm et le ministère chargé de la santé (direction chargée des hôpitaux, aujourd'hui direction générale de l'offre de soins-DGOS). Il s'agit d'une authentique recherche translationnelle avant même que le mot ne soit usité.

La société civile a joué un rôle essentiel dans le développement de la recherche sur les maladies rares. Les associations et les fondations de personnes atteintes de maladies rares ont apporté un souffle nouveau à la prise en charge des patients et à la recherche. L'Association Française des Myopathes (AFM) a été créée en 1958, le téléthon en 1987, et les laboratoires du Généthon ont contribué à l'élucidation des cartes du génome humain entre 1992 et 1996. Les études sur les maladies rares ont ainsi contribué aux grands progrès médicaux de ces vingt dernières années.

1.2. Apports du Plan national sur les maladies rares 2004-2008 (PNMR1)

Le premier Plan national sur les maladies rares 2004-2008 (PNMR1) a été décidé pour structurer l'organisation des soins hospitaliers au bénéfice des patients atteints de maladies rares, identifier les services cliniques experts dans ces domaines et leur donner des moyens supplémentaires, soutenir la recherche et faire participer les patients et les associations aux actions menées. Le PNMR1 a structuré l'offre de soins, amélioré la lisibilité de la prise en charge des patients et donné des moyens matériels et humains aux acteurs et structures impliqués dans ces maladies ; la labellisation des structures cliniques a abouti à la reconnaissance et à la création de 131 CRMR et de 501 centres de compétence.

La recherche sur les maladies rares est par essence translationnelle : le volet fondamental scientifique et universitaire et le volet clinique des CRMR sont étroitement liés en vue d'accélérer et d'améliorer la prise en charge et le soin des patients. Les CRMR assurent le recrutement, le diagnostic, le soin des patients et le lien avec les familles ; ils créent ou participent à la constitution des cohortes de patients, aux protocoles d'investigation clinique et aux essais thérapeutiques. Ils ont été financés au sein de la dotation « *missions d'intérêt général d'aide à la contractualisation* » (MIGAC) dévolue aux établissements de santé sur les crédits de l'assurance-maladie ; tous les responsables des CRMR auditionnés ont souligné l'apport essentiel du premier Plan à cet égard. Cette structuration du soin pour les maladies rares a été complétée par la création fin 2014 de 23 filières des maladies rares

(FSMR) soutenues à hauteur de 16 M€/an sur la part « *missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation* (MERRI) » des MIGAC.

1.3. Organisation et amplification de la recherche par le deuxième Plan national sur les maladies rares 2011-2016 (PNMR2)

Le HCSP, au terme de son évaluation du PNMR1[8], a répondu « *plutôt* » positivement « *à trois questions essentielles : les malades sont-ils mieux soignés qu'avant le Plan ? L'information et la formation permettent-elles un meilleur éclairage sur les maladies rares ? La recherche, et en particulier ses implications thérapeutiques, a-t-elle progressé ?* ». Il considère que « *l'enjeu principal du PNMR2 est de confirmer ces avancées, ce qui implique de consolider trois réalisations phares : les centres de référence, Orphanet et le dispositif PHRC-GIS Institut des maladies rares* ». Il émet l'avis suivant (p. 67) sur le contenu du volet « *recherche et avancées thérapeutiques* » du Plan auquel contribuent ces trois réalisations phares.

« Du fait de ses contraintes spécifiques, la recherche dans le domaine des maladies rares doit bénéficier d'une véritable politique incitative avec un financement clairement fléché. Cette politique incitative nécessite également le financement d'actions structurantes. La recherche thérapeutique sur les maladies rares et ses prolongements industriels ne peuvent être le fait d'un seul pays, ni des seuls pouvoirs publics. Une collaboration européenne doit se structurer pour la recherche publique et industrielle et pour le développement de l'interface entre ces deux pôles.

» Les préconisations sont :

- *de rechercher rapidement un modèle opératoire adapté à une recherche thérapeutique européenne mettant en jeu des collaborations entre les opérateurs publics et l'industrie ;*
- *de ré-instituer des appels à projets spécifiques aux maladies rares ;*
- *de prévoir des budgets spécifiques pour améliorer l'accès aux technologies de pointe (séquençage, modèles murins…) et des incitations aux jeunes chercheurs et aux bioinformaticiens ;*
- *d'accroître toutes les actions incitatives nécessaires pour développer des réseaux et des interfaces : clinique/recherche ; laboratoires publics/industrie/pôles de compétitivité ; maillage transnational et en particulier européen ;*
- *de faire converger les aides et exigences vis-à-vis des médicaments orphelins à l'échelle européenne ;*
- *de faciliter toute action permettant la prise en charge des malades à travers l'Europe ;*
- *d'étudier la création d'un comité de coordination et d'action sur les maladies rares assurant une liaison permanente avec les directions générales de la Commission européenne. »*

Le 2ème Plan (PNMR2) est un Plan interministériel de santé publique, piloté par le ministère chargé de la santé et plus spécifiquement par le directeur général de l'offre de soins (DGOS), en coordination avec le directeur général de la recherche et de l'innovation (DGRI) du ministère chargé de la recherche. Rendu public le 28 février 2011, il devait initialement couvrir la période 2011-2014 ; il a été prolongé jusqu'en 2016. Comme indiqué dans l'introduction, quinze actions du Plan sont consacrées, en tout ou partie, à la recherche :

- les centres de référence et Orphanet de l'axe A (« *Améliorer la qualité de la prise en charge du patient* »), deux des trois réalisations phares du premier Plan ;
- dix actions constituant l'axe B « *Développer la recherche sur les Maladies Rares* » visant quatre objectifs : (a) à la suite du GIS maladies rares, 3ème résultat phare du premier Plan, « *créer une structure nationale d'impulsion de la recherche, en interface avec les acteurs publics et privés* » ; (b) « *promouvoir les outils permettant d'augmenter les connaissances sur les maladies rares* » ; (c) « *promouvoir le développement des essais thérapeutiques* » ; (d) « *favoriser la recherche clinique et thérapeutique translationnelle* » ;
- trois actions de l'axe C « *Amplifier les coopérations européennes et internationales* ».

1.4. Profondes mutations de l'organisation et de la programmation de la recherche publique française depuis 10 ans

Les lois de 2006[9], 2007[10] et 2013[11] sur le système de recherche et d'enseignement supérieur ont profondément remanié l'architecture institutionnelle de la France. Le pouvoir exécutif a en outre mis en place des instruments de coordination de la programmation de la recherche publique. Désormais, le système français de recherche et d'innovation s'organise explicitement selon quatre grandes fonctions (annexe n°5) : l'orientation, assurée par le gouvernement sous le contrôle du Parlement ; la coordination de la programmation, essentiellement assurée par les Alliances nationales de recherche (annexe n°6) et incluant les priorités financées par les agences de moyens, dont notamment l'Agence nationale de la recherche (ANR) ; l'exécution de la recherche par les acteurs publics et privés ; l'évaluation, dont le HCERES est l'organe principal.

Dans le champ de la santé, la fonction d'orientation est principalement assurée par le ministère chargé de la recherche via la direction générale de la recherche et de l'innovation (DGRI) et par les ministères sociaux au moyen du « *Comité pour la Recherche en Santé* » (CoReSa). Créé début 2014 et présidé par le directeur général de la santé (DGS), le CoReSa comprend les directeurs de centrale, le secrétaire général des ministères, les dirigeants de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS), de la Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie (CNSA) et de la Caisse nationale d'assurance vieillesse (CNAV). Sa mission est d'identifier et d'exprimer de façon coordonnée les besoins de connaissances répondant aux enjeux de santé.

Les cinq Alliances nationales de recherche, créées en 2009 et 2010, sont destinées à coordonner les acteurs d'un même champ de recherche et à bâtir une réflexion prospective de long terme. Leurs missions sont de : (a) favoriser les partenariats de recherche et les synergies entre les acteurs publics et privés en France et en Europe ; (b) concevoir des programmes de recherche et de développement mettant en œuvre la stratégie nationale de recherche ; (c) participer à l'élaboration de la programmation de l'ANR ; (d) participer à la construction de l'espace européen de la recherche et à la coordination des efforts de recherche publique à l'international. Deux Alliances sont concernées par les maladies rares : (a) l'*Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé* (Aviesan) organisée en neuf *Instituts thématiques multi-organismes* (ITMO), dont deux intéressent directement les maladies rares (Génétique, génomique et bio-informatique ; Santé publique-SP) ; (b) l'*Alliance nationale des sciences humaines et sociales* (Athena).

D'autres agences que l'ANR financent des volets particuliers en santé : l'Institut national du cancer (INCa), l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), l'agence interne de l'Inserm « *France Recherche Nord&Sud Sida-HIV Hépatites* » (ANRS) ; il faut y ajouter des fondations de coopération scientifiques (FCS) telles la Fondation Plan Alzheimer et la Fondation maladies rares (FMR) et le Groupement d'intérêt scientifique « *Institut de Recherche en Santé Publique* » (IReSP). Le ministère chargé de la santé soutient également la recherche menée dans les hôpitaux par le mécanisme des MERRI cité à la section 1.2 et par le *Programme hospitalier de recherche clinique* (PHRC), dont les enveloppes sont issues de l'assurance maladie ; en 2014, le PHRC a contribué à la recherche sur les maladies rares pour 10,8 M€. Dans un souci d'harmonisation, un « *guichet unique consacré à la recherche en santé* » sera installé à l'ANR pour la fin 2015, et comprendra la publication, le calendrier et les formulaires de soumission des appels à projets émis par l'ensemble des donneurs d'ordre en santé[12].

[9] Loi de programme n° 2006-450 du 18 avril 2006 pour la recherche, dite pacte
[10] Loi n° 2007-1199 du 10 août 2007 relative aux libertés et responsabilités des universités, dite LRU
[11] Loi n° 2013-660 du 22 juillet 2013 relative à l'enseignement supérieur et à la recherche
[12] Ne sont pas abordés ici les dons ni les financements en provenance de l'industrie pharmaceutique

Le « *Programme d'Investissements d'Avenir* » (PIA) a été créé en 2010 pour financer des investissements porteurs d'avenir pour l'économie et la société françaises, choisis après appels à projets et évaluation par un jury international. Sur un total de 35 Md€ à engager en première phase sur 10 ans (annexe n°7), près de 22 Md€ ont été alloués à la recherche et à l'innovation. La santé est partie prenante de nombreux programmes (*Initiatives d'excellence*-Idex, *Laboratoires d'excellence*-Labex, *Equipements d'excellence*-Equipex…) et bénéficie en outre de deux actions spécifiques : l'action « Instituts hospitalo-universitaires » (IHU) dotée de 850 M€ et dont relèvent notamment, parmi les instituts fortement impliqués dans les maladies rares, l'Institut des maladies génétiques (Imagine) et l'Institut de neurosciences translationnelles de Paris ; l'action « santé et biotechnologies » dotée de 1 550 M€, dont 200 M€ fléchées sur les cohortes. Le projet RADICO (*RAre DIsease COhorts*) a été retenu dans ce cadre pour 10 M€ et a été intégré au PNMR2.

2. Bilan des résultats et recommandations par action

Pour chacune des quinze actions intégralement ou partiellement consacrées à la recherche, telles qu'elles avaient été prévues et libellées au lancement du Plan, ce chapitre présente les résultats obtenus, dresse un bilan et émet des recommandations particulières. Les institutions responsables et associées sont rappelées en dessous des titres des actions selon les termes du Plan lors de sa rédaction.

Le contenu intègre l'apport des contributions, sollicitées sur les questions suivantes. Quelles ont été les actions menées et quand ? Quels résultats ont été obtenus ? Quelle réflexion stratégique (forces, faiblesses, opportunités, menaces) peut-on tirer de ces actions ? Quelles suites peut-on déduire de cette analyse stratégique ? Quels sont les indicateurs pertinents pour l'action considérée ?

2.1. Action A-2-1 – Faire évoluer le dispositif d'évaluation et de labellisation des centres de référence

Pilote : DGOS – Copilotes : HAS, DGS, ABM
Partenaires : DSS, DGRI, CRMR, associations représentant les patients, AERES

Pour améliorer l'accès au diagnostic et la prise en charge des patients, le PNMR1 a créé un dispositif basé sur 131 centres de référence des maladies rares (CRMR). Ces centres ont été labellisés à la suite d'un appel à projets permettant à des équipes, déjà engagées dans la prise en charge des patients, d'être reconnues et renforcées par l'attribution de financements spécifiques.

Le PNMR2 a reconduit cette organisation avec la volonté de créer plus de synergie et de coordination en regroupant les CRMR au sein de 23 filières de maladies rares apparentées[13]. Ces filières visent à offrir plus de visibilité aux patients et aux médecins traitants pour mieux se repérer dans le système de prise en charge des soins, et à renforcer la cohérence en matière de recherche. Elles ont été créées à partir des réponses à l'appel à projets lancé le 29 juillet 2013 par la DGOS ; elles ont remis leur plan d'action en juin 2015.

Les CRMR ont contribué à la promotion et au développement de la recherche sur les maladies rares. Les financements s'élèvent globalement à 170 M€ sur les deux Plans. L'impact de ces ressources sur le déploiement des programmes de recherche et sur leurs résultats s'avère cependant difficile à appréhender, aucune mesure d'évaluation n'ayant été, dès le départ, clairement définie.

Depuis 2013, les CRMR produisent un rapport annuel d'activité, sur une trame élaborée par le ministère de la santé ; la plateforme « *pilotage des rapports d'activité des missions d'intérêt général* » (PIRAMIG) recueille les informations sur l'utilisation des fonds alloués aux CRMR pour leurs missions d'expertise, d'assistance, de coordination et de recherche. L'évaluation de l'activité de recherche pourrait s'apprécier sur la base des publications, des points SIGAPS[14] et des essais cliniques. L'exploitation des rapports annuels d'activité n'a pour l'instant pas donné lieu à la diffusion de ce type d'informations et ne donnent aucun élément permettant d'apprécier l'activité de recherche des centres ; les modalités de répartition des financements entre les centres et leur utilisation n'ont de même pas été évaluées.

En complément des données générales sur les CRMR recueillies par la plateforme PIRAMIG, le comité a souhaité disposer d'informations précises sur la recherche clinique et expérimentale effectuée au

[13] http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/PNMR_2015_-_Brochure_A5.pdf
[14] La base « *Système d'interrogation, de Gestion et d'Analyse des Publications Scientifiques* » (SIGAPS), gérée sous l'égide de la DGOS, recueille les publications des établissements hospitalo-universitaires et produit des indicateurs de production scientifique de ces établissements

sein de chaque centre. Dans ce but, un questionnaire détaillé portant sur la période 2011-juin 2015 a été envoyé le 24 juin 2015 aux CRMR. Des 100 réponses reçues, il ressort les points suivants, détaillés à l'annexe 8.

- Le nombre de patients pris en charge varie de 80 à 30 000, avec une médiane à 2045.
- 92 % des centres sont impliqués dans une ou plusieurs cohortes, avec une médiane de 3 cohortes par centre. La moitié des 343 cohortes déclarées conserve des échantillons biologiques, en lien dans 30 % des cas avec un Centre de ressources biologiques (CRB). 58 % des cohortes ont fait l'objet d'une exploitation ayant abouti à une ou des publications.
- 93 % des centres sont impliqués dans des études cliniques ou des essais thérapeutiques, avec en moyenne 9 études par centre. Sur les 726 études rapportées, 53 % concernent l'investigation clinique et 47 % des essais thérapeutiques. L'industrie pharmaceutique finance 84 % des essais thérapeutiques et d'autres financeurs (PHRC, associations de patients, Inserm…) soutiennent les études cliniques. Le financement moyen se situe autour de 200 k€.
- Un tiers des centres a bénéficié de postes pour exercer une activité de recherche. Cette recherche se fait dans la quasi-totalité des cas en collaboration avec des unités de recherche et d'autres CRMR, et dans 82 % des cas dans le cadre de projets européens ou internationaux.
- La moitié des études sont terminées et ont abouti dans 54 % des cas à une publication. De nombreux articles ont été publiés dans des revues de génétique à haut facteur d'impact et dans les meilleures revues généralistes et spécialisées. Au-delà des CRMR, la France se situe entre les 4ème et 6ème rangs lorsque l'on considère les revues au top 1% (annexe 9).
- Un centre sur cinq a déposé entre un et trois brevets. Sur les 30 brevets déposés, sept ont fait l'objet d'une exploitation de licence.

Lors du PNMR1 les centres labellisés ont été évalués par la Haute Autorité de Santé (HAS) sur 5 ans, après une auto-évaluation à 3 ans. Au regard des bilans réalisés, il a paru nécessaire de revoir et de simplifier le dispositif d'évaluation et les modalités de labellisation en prenant en compte le contexte des filières, une meilleure description de l'activité de soin et une appréciation de la recherche sur la base de l'indicateur scientifique SIGAPS et de la participation à des essais cliniques (« *Système d'Information et de Gestion de la Recherche et des Essais Cliniques* »-SIGREC).

Cette refonte est confiée à un groupe permanent du COSPRO du Plan (voir section 3.2.2), la HAS étant chargée de formuler des préconisations pour un nouveau référentiel, portant sur les points suivants : mise à disposition par les centres de données cliniques et biologiques ; formalisation des collaborations nationales et internationales ; nombre de travaux collaboratifs ou non ; nombre de publications. Le ministère de la santé et la HAS définissent actuellement les nouvelles modalités pour engager la prochaine procédure de labellisation qui pourrait intervenir à compter de 2016.

Les CRMR ont joué un rôle déterminant dans l'alimentation des bases de données cliniques et biologiques. Un système d'information unique reste à déployer pour harmoniser les moyens de communication, favoriser le partage d'expertise et fluidifier le fonctionnement des filières.

La production de « *protocoles nationaux de diagnostic et de soins* » (PNDS) par les experts des CRMR a été prévue dès le PNMR1 et confirmée dans le second Plan. Les PNDS ont été élaborés selon la méthode publiée par la HAS en 2012. Une grille d'évaluation de la qualité méthodologique d'un PNDS est proposée et mise à disposition des centres qui peuvent s'y référer. La HAS se réserve la possibilité de procéder ponctuellement et de façon aléatoire à l'évaluation méthodologique de quelques PNDS. A ce jour, 50 PNDS ont été diffusés sur un objectif de 200 environ.

Après quelques années de fonctionnement, il apparaît que les centres n'ont pas le même degré de performance, d'où une inégale prise en charge des patients. Les centres implantés dans les Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) ont une plus grande capacité de formation, de production de connaissances et de recherche. Ce constat milite pour une réorganisation des centres, une plus

grande concertation entre eux et l'obligation à l'avenir d'être actifs en recherche et d'appartenir à des réseaux européens, ce qui pourrait constituer un critère de sélection.

Recommandation n°1 sur les centres de références des maladies rares (CRMR)
Les CRMR étant un dispositif ayant fait la preuve de sa grande utilité, il est recommandé :
- de renforcer leur coordination en s'appuyant plus fortement sur l'organisation en filières ;
- d'évaluer leur activité de recherche et d'attribuer les financements en conséquence ;
- de ne retenir après évaluation que les centres actifs en recherche ;
- de pérenniser au sein de la plateforme PIRAMIG un questionnaire « recherche » sur la base de celui élaboré par le comité HCERES.

2.2. Action A-8 – Orphanet : outil pour l'information et la recherche

Pilotes : DGOS, DGS – Copilotes : ATIH, Orphanet, DGRI, DGCS
Partenaires : Banque nationale de données maladies rares, UNCAM, CNSA, CepiDc, InVS, DAEI

Les patients sont peu nombreux pour chacune des maladies rares recensées et sont dispersés dans toutes les régions et tous les pays, ce qui rend particulièrement difficile leur identification par des experts, leur prise en charge et leur suivi. Une réponse à ces difficultés est le développement de réseaux qui permettent d'accéder aux informations pertinentes les plus récentes. En outre, le coût croissant des dépenses de santé concernant ces maladies rend particulièrement nécessaires des données sur lesquelles peuvent se fonder des politiques de santé basées sur des preuves.

Unité de service de l'Inserm, Orphanet est une base internationale de données sur les maladies rares et les médicaments orphelins connexes, à la disposition des praticiens et des chercheurs dans plusieurs langues. Recueillant des informations dans 39 pays, Orphanet est le portail de référence en France et dans de nombreux pays européens et non Européens. Il illustre, au niveau international, le rôle moteur de la France dans le domaine des maladies rares et est soutenu par la plupart des États membres de l'Union Européenne.

Malgré sa réussite, Orphanet fait face aux défis suivants.

- La pérennité du financement et la diversification de ses sources doivent être assurées et sécurisées. Le rôle de l'industrie dans le financement d'Orphanet et l'aide que représente Orphanet pour la recherche industrielle méritent d'être clarifiés et formalisés.
- Une nomenclature accessible et compatible avec la *Banque nationale de données pour les maladies rares* (BNDMR) et les bases de données de RADICO est nécessaire. Orphanet devrait aussi intégrer d'autres bases de données nationales et étrangères pour devenir une véritable plaque tournante de l'information.
- Les données disponibles devraient permettre d'aboutir à la production de statistiques plus précises de mortalité et de morbidité, et d'effectuer des comparaisons entre pays.
- Orphanet édite un journal en ligne « *Orphanet Journal of Rare Diseases* » dont le facteur d'impact était de 6 en 2010 et de 3,4 en 2014. Augmenter cet indicateur ferait reconnaître Orphanet comme une structure de recherche visible et influente.

Recommandation n°2 sur Orphanet
Orphanet est une base de données reconnue nationalement et internationalement. Le comité recommande les mesures suivantes :
- développer le dialogue entre les responsables d'Orphanet et les utilisateurs potentiels ;
- mettre en cohérence les nomenclatures des bases de données nationales ;
- interagir avec des structures similaires ou complémentaires au niveau international ;
- assurer un modèle économique durable.

2.3. Action B-1 – Créer une structure nationale d'impulsion de la recherche en interface avec les acteurs publics et privés – Faire évoluer le Groupement d'intérêt scientifique-Institut maladies rares en une fondation « maladies rares » abritée au sein d'une Fondation de coopération scientifique « Santé »

Pilote : FMR, qui s'adossera aux ITMO d'Aviesan concernés
Partenaires : membres fondateurs de la FMR

Prenant la suite du GIS Institut des maladies rares établi en 2002, la Fondation maladies rares (FMR) a été créée en 2012 sous forme d'une FCS, organisme à but non lucratif. Basée sur la collaboration entre les associations de patients, l'Inserm et Aviesan, les universités et les hôpitaux universitaires, elle a pour mandat de coordonner, fédérer et financer la recherche sur les maladies rares dans les sciences de la vie et les sciences humaines et sociales.

La Fondation pilote ou soutient sept actions du Plan[15] auxquelles ses apports sont traités dans les sections qui suivent. Elle procède en général par des appels à projets, parfois avec d'autres opérateurs. Son budget annuel propre est d'environ 3,5 à 4 M€, dont 3 provenant de l'Association française contre les myopathies (AFM) et le reste d'autres associations, de CHU et d'universités. Un cofinancement ministériel a été apporté par la DGS (280 k€) pour soutenir l'action B-4-2 sur les recherches en sciences humaines et sociales (SHS). Le rapport financier de la FMR de 2014 indique 3,5 M€ de ressources dont plus de 3 M€ provenant de fonds privés et 0,2 M€ « *d'autres produits* ».

Le taux de succès des projets déposés est compris entre 30 et 50 %, le montant moyen attribué est de 30 k€. Le nombre de projets financés se présente ainsi :

année	**Nombre de projets**	**Montant alloué (k€)**
2012	49	1 150
2013	69	1 935
2014	63	2 535
2015 (provisoire)		1 500 (provisoire)
Total	**181 (sauf 2015)**	**7 120 (provisoire)**

Les appels à projets de la FMR ont attiré de nombreuses équipes. La FMR a soutenu des études précoces ou des preuves de concept visant à démontrer la faisabilité d'une stratégie et fournir des éléments pour des demandes ultérieures plus importantes. Le faible montant des subventions limite cependant la portée des recherches. En outre, les demandes ne sont pas également réparties entre les maladies rares : de 2012 à 2014 environ la moitié des projets financés portent sur les anomalies du développement ou des troubles neurologiques rares, domaines financés par ailleurs ; d'autres domaines (par exemple, maladies du tissu conjonctif, maladies pulmonaires…) sont ainsi sous-représentés, de sorte que, même si cela peut refléter l'état actuel de la recherche sur les maladies rares, les besoins des patients atteints de maladies rares négligées ou mal comprises n'ont pas suffisamment été pris en compte. Des soutiens financiers modestes peuvent certes accélérer la recherche sur des sujets d'actualité, mais l'impact aurait très probablement pu être proportionnellement plus élevé pour une maladie actuellement peu ou pas étudiée.

[15] B-2-3 (« *développer les modèles cellulaires et animaux* ») ; B-2-4 « *favoriser l'accès des équipes de recherche aux plateformes de séquençage* ») ; B-3 (« *promouvoir le développement des essais thérapeutiques* ») ; B-4-2 (« *développer les projets de recherche en sciences humaines et sociales (SHS) sur les maladies rares* ») ; B-4-3 (« *développer un blog permettant une interaction rapide entre les experts* ») ; annexe de l'axe B (« *favoriser la constitution de cohortes de patients, le projet RADICO* ») ; C-3-2 (« *Aider et accompagner la mission de recherche des centres de référence maladies rares y compris au niveau européen* »).

La FMR a à son actif la mise en réseau, la sensibilisation des patients et du public et le renforcement des capacités existantes. On peut notamment citer les réalisations suivantes.

- La création d'un diplôme inter-universitaire de recherche sur les maladies rares, la tenue d'ateliers de transfert de technologie, les réunions régulières d'un réseau d'industries pharmaceutiques et de sociétés de biotechnologie pour partager des informations pertinentes sur les maladies rares et l'innovation thérapeutique et lancer des initiatives politiques nationales et européennes : ces exemples illustrent les rôles de facilitateur neutre et de catalyseur d'un opérateur comme la FMR.
- L'accompagnement des équipes dans leur projet de développement clinique avec l'intervention de sept représentants régionaux pour aider à la détection et à la mise en place de preuves de concept diagnostique ou thérapeutique.
- Les publications et les conférences sur les questions actuelles importantes montrent la plus-value de la Fondation. C'est un potentiel pour obtenir des parrainages industriels, ce qui peut éventuellement générer des revenus via des redevances pour les services rendus.
- Le formulaire de consentement normalisé et la brochure d'information incorporant les progrès de la génétique et de la génomique sont des outils importants pour les patients invités à participer à des recherches, de façon à leur donner une information susceptible de les aider à prendre une décision en toute connaissance de cause.

La FMR est bien perçue par les chercheurs impliqués dans le domaine des maladies rares, car c'est une source de financement qui, même modeste, est bienvenue ; ses actions de mise en réseau et de renforcement des capacités des équipes de recherche ont contribué à souder une communauté scientifique et à créer des ponts avec les patients et leurs proches ; le soutien associatif, même s'il ne représente qu'une fraction des dons publics, reflète l'utilité perçue par les parties prenantes. Le rapport d'activité de la FMR déposé en avril 2015 au HCERES recense l'aide apportée par la FMR aux équipes de recherche pour l'accès aux plateformes de séquençage, l'identification de variants rares, le développement de modèles cellulaires et animaux, l'accompagnement pour la réalisation d'essais thérapeutiques.

La FMR bénéficie d'un conseil d'administration composé d'experts éminents, d'un conseil scientifique de 29 chercheurs hautement qualifiés et d'un personnel fortement engagé, facteurs de crédibilité ; le dévouement et la forte implication personnelle de l'équipe de gouvernance ont été soulignés par les membres du comité. Néanmoins, l'action de la FMR souffre de plusieurs limitations : l'insuffisance d'appui institutionnel, le faible niveau des moyens politiques et financiers eu égard à l'ampleur et la grande diversité des missions qui lui ont été confiées dans le cadre du PNMR2, l'absence de reconnaissance de son rôle officiel de coordination.

- Dans son rapport d'avril 2015, la FMR note que, pour la première fois en 2015, elle doit baisser son niveau d'investissement et renoncer à aider des projets de recherche dont l'intérêt est évident, du fait de problèmes de financement.
- La FMR s'est heurtée à la gouvernance du projet RADICO et ne fait plus partie de sa coordination « *since vision, ambition and timing of the program were not shared with coordinators of the project* » (rapport 2015). Il s'agit là d'un exemple de la difficulté de la FMR à remplir la mission assignée par le PNMR2, « *structurer et harmoniser les différentes actions engagées dans le domaine de la recherche sur les maladies rares* ».
- Les auditions menées montrent la faiblesse du rôle de coordination de la FMR vis-à-vis des organismes du secteur public, des universités et du secteur privé. Les apports financiers de ses partenaires sont quasi-inexistants. Les institutions publiques (DGRI, DGS, DGOS, Inserm, Aviesan, Institut Imagine…) ne voient pas la FMR comme un organisme de coordination vers qui elles se tourneraient ; elles ont laissé la Fondation dépendre d'un soutien financier prépondérant de l'AFM et d'autres activités de collecte de fonds. Le secteur privé (« Les Entreprises du médicament »-Leem) et des associations finançant la recherche, telles l'association « vaincre la mucoviscidose » ou l'association pour la recherche sur la SLA prennent elles-mêmes leurs décisions stratégiques indépendamment de la FMR.

- La gamme d'activités entrant dans le mandat de la FMR est très diverse et duplique en partie les travaux d'autres institutions. L'impression donnée est celle d'une activité intense avec peu de moyens et une focalisation insuffisante. La recherche est financée en réponse à des demandes plutôt que dans des domaines où les ressources pourraient avoir un plus grand impact. Des lacunes existent ainsi, non par négligence ou désintérêt, mais suite à une forte demande pour les maladies étudiées par ailleurs. La part consacrée aux recherches en SHS, importantes aux yeux des patients et des familles, a été une faible priorité. Le développement d'essais thérapeutiques, l'engagement avec l'industrie pharmaceutique sont restés relativement modestes. Bref, une approche plus ciblée devrait être envisagée pour rendre plus efficaces les ressources limitées disponibles.

Recommandation n°3 sur la Fondation Maladies Rares (FMR)
Le comité recommande d'inscrire la Fondation Maladies Rares dans une relation plus intégrée à l'Alliance Aviesan et de reconsidérer très profondément ses missions et ses moyens :
- en la focalisant sur des priorités différenciantes à forte valeur ajoutée, complémentaires des actions portées par les autres acteurs, et en consolidant ses financements ;
- en renforçant son partenariat avec les patients et en veillant que leur voix soit présente dans tous les lieux de décision, ce qui en retour renforcera sa propre légitimité ;
- en explicitant ses livrables et en définissant des jalons avec des indicateurs mesurables, en cohérence avec la diversification de ses sources de financement.

2.4. Action B-2-1 – Assurer dans les programmes de l'ANR un montant minimum consacré à la recherche maladies rares

Pilote : ANR en lien avec Aviesan et la FMR

Au cours du PNMR1, l'option de l'ANR en faveur d'appels à projets spécifiques et sa contribution ont considérablement favorisé le développement de la recherche sur les maladies rares.

L'ANR a lancé en 2005 un programme pluriannuel sur les maladies rares (MRARE/Genopath) orienté sur l'analyse épidémiologique, les caractéristiques génétiques et moléculaires, la compréhension des mécanismes à la base de ces maladies, la réalisation de tests diagnostiques. Ce programme, qui comprenait un volet sciences humaines et sociales, a stimulé la recherche sur les maladies rares et a eu un rôle incitatif important. MRARE a conduit au financement de 109 projets pour 30 M€ entre 2005 et 2007, chiffre nettement supérieur à l'objectif national fixé par le ministère chargé de recherche à 5 M€ par an de 2005 à 2008. Les appels à projets orientés sur les neurosciences ou l'innovation biomédicale ont également représenté en moyenne 30 % des fonds supplémentaires pour les maladies rares.

Dans la continuité de ces objectifs, le PNMR2 a affirmé la nécessité de réserver, dans les programmes de l'ANR, un montant minimum consacré aux maladies rares et d'établir annuellement un bilan des sommes allouées à cette thématique. Ce bilan a été établi de façon rétrospective en analysant les titres des projets soumis et financés. En 2015, l'analyse sera plus rigoureuse car les soumissionnaires devront indiquer si leur projet s'inscrit dans le cadre des maladies rares : sur les 2 750 projets soumis à l'ANR sur le défi sociétal « *santé et bien-être* », on en compte 76 sur les maladies rares, dont 10 internationaux, parmi lesquels 39 ont été présélectionnés.

De 2005 à 2014, 415 projets ont bénéficié de 150 M€ en provenance de l'ANR et du programme E-Rare (cf. action C-3-3). L'ANR a financé 102 projets de 2011 à 2014 pour 34,3 M€. Le montant des contributions de l'ANR s'est ainsi réduit au cours du deuxième Plan, baisse cependant compensée par d'autres sources de financement. Les appels à projets consacrés aux neurosciences et à l'innovation biomédicale et « *Programme de recherche translationnelle en santé* » lancé en 2013 avec la DGOS ont offert un flux régulier de financement, entre autres au profit des maladies rares dont les projets ont été tout autant sélectionnés que ceux sur les maladies communes.

Après analyse, il s'avère que le remodelage des appels à projets englobant les maladies rares dans le champ général de la physiopathologie n'a pas été préjudiciable aux objectifs de financement fixés. En outre, le recours à E-Rare à l'échelle internationale a offert des compléments de financement dans la continuité des montants affectés à ce titre de 2005 à 2007 (12,1 M€). Au total, les financements engagés annuellement auront été de 13 à 20 M€, sauf en 2012 et 2013 où on note une diminution des sommes attribuées (8,6 M€ en 2012 et 10,8 M€ en 2013).

En pourcentage des fonds consacrés aux sciences de la vie, la part réservée aux maladies rares se situe en moyenne à 9 % par an. L'analyse des projets sélectionnés montre que les financements attribués au bénéfice des maladies rares ont été orientés vers l'ensemble des secteurs de la recherche : recherche fondamentale, innovation technologique, recherche associant académie et industrie pharmaceutique, description des systèmes biologiques, essais cliniques, en complément du PHRC. L'ANR a également financé des jeunes chercheurs, en soutenant la constitution de nouvelles équipes et leurs thématiques.

Recommandation n°4 sur les financements en provenance de l'ANR
La programmation de l'ANR étant centrée sur des défis sociétaux sans action spécifique sur les maladies rares, le comité recommande les mesures suivantes :
- considérer les maladies rares comme un élément essentiel des défis à relever, et les mettre en valeur dans le guichet unique consacré à la recherche en santé (cf. section 1.4.) ;
- recenser précisément les financements attribués à la recherche sur les maladies rares ;
- accentuer l'effort sur les sciences humaines et sociales (cf. action B-4-2).

2.5. Action B-2-2 – Optimiser la collecte de données et la conservation des échantillons biologiques en s'appuyant sur les collections existantes

Pilote : Inserm avec les ITMO concernés en lien avec la FMR

L'approche actuelle pour comprendre les maladies et les processus pathologiques tend à reposer sur des outils analytiques complexes, et sur le lien avec ce que l'on appelle l'"exposome". Cela suppose la capacité de réaliser le phénotypage des patients et demande, outre les équipements et l'expertise technique adaptée, de collecter et de conserver l'information de base. La formation et la qualification des professionnels impliqués dans le travail de terrain, aussi bien praticiens que chercheurs, sont une condition fondamentale de réussite.

Le PNMR2 manque cependant d'indications explicites en ce sens. Les indicateurs proposés pour l'ensemble du domaine (« *nombre et qualité des échantillons prélevés et disponibles pour des études de génotypage* ») sont insuffisants et sous-estiment la portée et l'importance déterminante de la collecte des informations de bonne qualité, quelle qu'en soit la nature.

Comme RADICO et les autres projets fondés sur la collecte et l'intégration des informations le mettent en évidence, la qualité des échantillons à conserver et des données à stocker dans des fichiers est essentielle pour tous les types de recherche sur les maladies rares et la promotion d'essais thérapeutiques. Ces informations sont actuellement dispersées dans une variété de structures du fait du nombre important de centres de différents niveaux d'expertise pour la prise en charge des patients et l'initiation du processus de collecte des données. Une structure de coordination paraît indispensable pour assurer la qualité, la comparabilité et une viabilité économique raisonnable. Cette structure fournirait le contexte nécessaire à de nouveaux efforts de règlementation et garantirait l'assurance qualité, la bonne gestion des échantillons stockés à court et à long terme et leur distribution. La connexion avec le réseau des CRB est également nécessaire pour optimiser les procédures et favoriser l'efficacité et la qualité.

Il est également nécessaire d'augmenter la transparence dans l'organisation des centres qui alimentent le système et dans la politique d'incitations. Le rôle des patients et de leurs associations,

en tant qu'acteurs, soutiens politiques et financeurs, n'est pas suffisamment pris en compte. Leur rôle est cependant central dans le soutien à la collecte de matériel biologique et la fourniture des informations nécessaires, souvent disponibles grâce aux questionnaires remplis avec persévérance et implication par les personnes concernées. D'autres structures, telles que la FMR, ont également un rôle dans ce processus, mais il n'apparaît pas clairement. La Fondation a, entre autres missions, celle de soutenir la création d'outils pour promouvoir la collecte de données cliniques et biologiques. Cependant, il apparaît que cet objectif est loin d'avoir atteint la pertinence attendue.

Enfin, un effort important devrait être consacré aux dossiers des patients et aux documents électroniques comme source de connaissance potentielle pour les études à large échelle, et à l'interopérabilité des systèmes d'information.

Recommandation n°5 sur la collecte et la conservation des données
La collecte des données, leur conservation et celle des échantillons biologiques étant un élément essentiel du Plan, le comité recommande :
- une information transparente sur les données stockées ;
- un dispositif coordonnant les structures existantes (CRMR, BNDMR, RADICO) sur la collecte, la conservation et l'assurance qualité des données, et pour assurer l'interopérabilité des bases ;
- l'accroissement de la coopération entre les équipes de recherche, les patients et les associations aux niveaux national et international ;
- une forte incitation à la collecte des données, essentielles au progrès diagnostique et thérapeutique.

2.6. Action B-2-3 – Développer les modèles cellulaires et animaux

Pilote : la FMR en lien avec Aviesan par l'intermédiaire des ITMO concernés

Les modèles animaux contribuent à élucider les mécanismes cellulaires et biochimiques à la base des maladies génétiques et à identifier des cibles thérapeutiques. Ils vont souvent de pair avec la création de lignées cellulaires facilitant la compréhension des conséquences moléculaires d'une mutation ; des modèles cellulaires peuvent aussi être créés par la conservation de cellules humaines prélevées chez un patient, par exemple lors d'une biopsie ; des cellules souches pluripotentes issues de patients atteints d'une maladie rare peuvent maintenant être isolées et cultivées, ce qui permet d'étudier l'impact de la mutation durant le développement. Si des maladies génétiques sont apparues de façon spontanée chez certaines espèces animales (chien, chat ou souris), il n'existe cependant aucun modèle animal pour la plupart des maladies rares.

La souris est le modèle animal le plus fréquemment utilisé, grâce aux progrès remarquables sur la connaissance de son génome et à la mise au point de techniques puissantes en permettant la manipulation. Vu la rapidité de leur cycle reproducteur, d'autres espèces de petits organismes (poisson zèbre, mouche drosophile, nématode *C. elegans*) constituent aussi des modèles informatifs, car la transposition aux modèles murins ou humains est possible. Les modèles faisant appel à des animaux plus grands (chien, cochon, poulet, singe) sont moins adéquats pour procéder à des manipulations génétiques, mais sont indispensables pour étudier des maladies qui affectent des organes dont la physiologie diffère fortement entre la souris et l'humain.

La FMR a soutenu des modèles animaux pour le développement de nouvelles thérapies. De 2011 à 2014 elle a soutenu 35 projets : 14 sur 59 déposés pour des modèles murins, avec un apport de 0,5 M€ sur 2,15 M€ demandés ; 17 sur 30 déposés pour des modèles d'animaux plus simples, avec un apport de 200 k€ sur 450 k€ demandés ; 4 projets sur 35 déposés pour des modèles animaux de plus grande taille, avec un apport de 360 k€ sur 3,6 M€ demandés. Les informations fournies au comité ne mentionnent pas de projets sur des modèles cellulaires mais la FMR vient d'annoncer trois projets lauréats dans l'appel à projets 2014 « *High throughput screening of therapeutic molecules and rare diseases* ».

La vision globale de la FMR correspond bien aux priorités du domaine. On peut émettre cependant des doutes sur l'impact de subventions aussi modestes, dont le montant dépasse à peine 1 M€ sur 4 ans, sauf à considérer la totalité des financements apportés par les différents bailleurs de fond, données dont le comité n'a pas disposé. Il eût été également intéressant de connaître, parmi les projets non financés, ceux qui auraient mérité l'octroi d'une subvention.

La recommandation n°3 du présent rapport sur la FMR recouvre la présente action.

2.7. Action B-2-4 – Favoriser l'accès des équipes de recherche aux plateformes de séquençage

Pilote : FMR en lien avec l'ANR et Aviesan

Les anomalies moléculaires responsables de plus de 3 500 maladies rares ont pu être élucidées grâce à la cartographie génétique et à l'étude de gènes candidats. Il s'agit d'un travail exigeant en termes de ressources humaines et financières qui demande souvent une décennie et coûte des centaines de milliers d'euros. Cependant, l'approche traditionnelle de la découverte du gène causal n'a pas donné de résultats dans de nombreuses maladies rares d'origine génétique pour plusieurs raisons : hétérogénéité des loci, disponibilité d'un trop petit nombre de patients ou de familles informatives pour l'étude, faible capacité reproductive du fait de ces maladies.

Les techniques de séquençage de l'ADN ont considérablement évolué ces cinq dernières années : la nouvelle génération de séquençage (NGS) permet de traiter de grands ensembles de gènes en une seule étape ; le séquençage de l'ensemble des exomes (*Whole exome sequencing*–WES) a été particulièrement utile pour identifier plus de 180 nouveaux gènes responsables de maladies (130 rapportés dans la seule année 2012). Le prix de la technologie NGS devrait continuer à baisser et le nombre d'analyses WES chez les patients atteints de maladies rares monogéniques continuer à croître. Des défis importants subsistent cependant pour le diagnostic des affections dont la mutation causale siège dans une région non codante du génome, et donc réfractaire à l'analyse WES ; leur identification requiert une analyse du génome entier (*Whole genome sequencing*-WGS).

La rapidité de l'achèvement de l'atlas des maladies rares d'origine génétique dépend donc de la proportion des affections dues à des mutations non codantes. Si cette catégorie représente une large proportion des affections encore orphelines, il faudra sans doute une décennie pour disposer d'un atlas complet, pouvoir interpréter les résultats et échanger les données de façon à informer les patients et à favoriser les liens entre les personnes impliquées dans le diagnostic génétique.

Ces défis nécessiteront un niveau inédit de collaboration internationale pour accélérer ou même seulement maintenir la rapidité de la découverte de gènes responsables de maladies rares. En outre, certaines maladies sont si rares qu'elles requièrent l'identification d'autres familles dans l'ensemble du monde. Pour réaliser cet objectif, une infrastructure de plus en plus complexe est nécessaire. Des outils devront être développés pour intégrer et partager les données génotypiques et phénotypiques soigneusement annotées provenant du monde entier. Des initiatives internationales ont récemment vu le jour pour développer des infrastructures et entreprendre des études collaboratives à grande échelle : l'IRDiRC (« *International Rare Disease Research Consortium* »), consortium mondial fondé en 2011, regroupe plus de 30 agences de moyens, dont l'ANR (cf. action C-3-3), afin d'accélérer la collaboration des chercheurs; l'étude *Deciphering Developpmental Disorders* (DDD-UK) publiée en décembre 2014 dans la revue Nature sur les découvertes génétiques chez plus de 1000 trios parents-patients dans tout le Royaume Uni et l'Irlande ; le projet UK10K (10 000 génomes au RU) d'une base de données génotype/phénotype ouverte à l'ensemble des chercheurs au Royaume Uni et au-delà.

Dans les systèmes de soins des pays développés, on observe la tendance à la concentration des ressources et de l'expertise dans de grands centres experts, tel l'Institut de génomique de Pékin qui fournit un service commercial à un certain nombre d'institutions dans le monde entier. Il faut en

parallèle conserver dans la durée les compétences nécessaires pour conseiller les patients et les familles : c'est un rôle que des structures comme la FMR peuvent assurer.

Le comité retient des auditions que le financement d'une infrastructure de séquençage et des projets attenants dans le cadre du Plan a été insuffisant : en 2011-2012 seulement 10 M€ ont été affectés à la modernisation de l'équipement et répartis entre 17 centres dans tout le pays. Ces plateformes régionales permettent un travail diversifié et sont utiles pour le séquençage ciblé de groupes de gènes dans le cadre d'une démarche diagnostique et d'une prise en charge par l'assurance maladie en tant qu'actes hors nomenclature. Elles sont cependant insuffisantes pour les études des exomes ou du génome entier. Les cliniciens ont pu réaliser des diagnostics pour la plupart des maladies génétiques mais ces ressources ne leur permettent pas d'établir des diagnostics plus complexes avec des outils appropriés ; en outre, le personnel opérationnel ne dispose pas dans ce cadre des moyens de fonctionnement et de maintenance de tels équipements sophistiqués.

Le comité note également que la FMR a développé une base de données des variants des maladies rares dans le cadre de son programme de promotion de l'accès à un séquençage. Or, il existe ailleurs des bases de données similaires, d'où la question de la valeur ajoutée de la FMR, et de sa capacité à être maintenue, au regard de ressources disponibles durablement (cf. recommandation n°3 sur la FMR).

Recommandation n°6 sur les plateformes de séquençage
Une infrastructure nationale de séquençage des données dépassant le cadre d'un Plan national de santé publique, le comité émet deux considérations :
- son contenu entre dans une démarche nationale et les recommandations relèvent de la mission confiée le 17 avril 2015 par le Premier Ministre au président d'Aviesan ;
- dans le cadre du PNMR, l'accent doit être mis sur les conditions d'accès et de mise à disposition de l'infrastructure pour les deux volets soins et recherche, en impliquant les utilisateurs et les opérateurs.
Le comité recommande en outre les mesures suivantes :
- accroître les compétences et les moyens pour le traitement de données complexes et à large échelle (mathématiciens, bioinformaticiens, statisticiens…) ;
- assurer la rapidité et la simplicité du retour des données aux CRMR.

2.8. Action B-3 – Promouvoir le développement des essais thérapeutiques : développer la recherche thérapeutique (préclinique et phases I/II) en collaboration avec l'industrie pharmaceutique

Pilote : FMR en lien avec l'ANR, la DGOS et Aviesan – Partenaire : AFM

L'intérêt grandissant que porte l'industrie du médicament aux nouvelles thérapies des maladies rares a été stimulé par la mise en place de législations encourageant le développement de médicaments orphelins aux USA et en Europe. L'industrie biotechnologique a aussi fait la preuve de la viabilité de modèles commerciaux pour le développement de médicaments destinés à des marchés de très petite taille. La compétition est internationale avec une prédominance soutenue de l'Amérique du Nord, et une participation grandissante des pays de l'Europe de l'Est.

L'enjeu principal pour les décideurs de la recherche biomédicale dans tous les pays est aujourd'hui d'offrir un environnement compétitif permettant à l'industrie de compléter rapidement et efficacement les études cliniques pour un accès rapide au marché ; vu le faible nombre de patients à l'intérieur d'un territoire national, ces études auront la plupart du temps un caractère international ; la constitution de cohortes de patients susceptibles d'être enrôlés dans des études multicentriques implique l'existence de registres de patients. Dans sa 7ème enquête sur l'attractivité de la France pour

la recherche clinique internationale en 2012 et 2013[16], enquête qu'il mène tous les deux ans depuis 2002, le Leem estime que la France reste un grand acteur de la recherche clinique mondiale avec 10 % des études internationales réalisées et 5,9 % des patients inclus dans les études internationales menées par l'industrie, même s'il relève certaines faiblesses, dont notamment les trop longs délais de mise en place des essais. La France est particulièrement bien positionnée en cancérologie, en infectiologie et dans les maladies rares, ce dernier domaine progressant pour représenter 8 % des études, toutes phases confondues.

Grâce aux PNMR et à l'implantation des associations de patients, le réseau des CRMR est capable de diagnostiquer et de traiter les patients, et de stimuler la conduite d'essais cliniques en France. Le PNMR2 a donné un rôle important à la FMR pour aider à la conduite d'essais thérapeutiques et renforcer les liens avec l'industrie pharmaceutique. Le réseau des sept représentants régionaux de la FMR a identifié 113 études de preuve de concept et a apporté son soutien à 69 d'entre elles pour garantir les droits de propriété intellectuelle et aider à la désignation de médicaments orphelins par l'Agence européenne des médicaments. À ce jour 5 désignations orphelines ont été obtenues et un contrat de licence signé.

Ainsi, une nouvelle fois, l'action de la FMR apparaît utile, tout en étant pénalisée par des limitations comparables à celles déjà relevées pour les actions précédentes.

- La capacité de sept personnes de la FMR à fournir un soutien significatif à 69 projets en cours, impliquant à la fois des entités nouvelles et des produits repositionnés, dans l'ensemble du spectre des maladies rares, est nécessairement dépassée.
- Les structures de valorisation qui apportent un appui au transfert des résultats de la recherche sont devenues très nombreuses en France et dispersent les forces : structures de valorisation propres des organismes de recherche, des universités, des hôpitaux universitaires, des Conseils régionaux ; sociétés d'accélération du transfert technologique (SATT) créées par le PIA. Un examen du rôle spécifique de la FMR et de sa contribution à la valorisation serait nécessaire.

Recommandation n°7 sur la promotion du développement des essais thérapeutiques
Le développement des essais thérapeutiques impliquant de très nombreux acteurs, le comité recommande les mesures suivantes :
- se fonder sur les CRMR pour optimiser le recrutement de patients dans les essais thérapeutiques ;
- spécifier le rôle de la FMR en matière de valorisation ;
- renforcer la position de la France dans la recherche clinique, en relation avec l'industrie pharmaceutique et les sociétés de biotechnologie, notamment en accélérant la mise en place des essais ;
- accroître le dialogue européen pour progresser dans l'harmonisation des pratiques diagnostiques et thérapeutiques et faciliter l'inclusion des cohortes françaises dans les essais internationaux ;
- maintenir une communication attentive et transparente avec les patients, de façon à favoriser le recrutement des patients dans les essais cliniques.

[16] http://www.leem.org/place-de-france-dans-recherche-clinique-internationale-rapport-2014

2.9. Action B-4-1 – Identifier les centres d'investigation clinique concernés par les essais thérapeutiques sur les maladies rares, favoriser leurs relations avec les centres de référence

Pilotes : Inserm et DGOS en lien avec la FMR

Les centres d'investigation clinique (CIC) sont des structures de recherche clinique localisées dans les hôpitaux universitaires. Présents dans 36 campus, ils sont placés sous la gouvernance de la DGOS et de l'Inserm et reçoivent des fonds de diverses sources : DGOS, Inserm, industrie pharmaceutique... Les thèmes des CIC sont de quatre types (ou « modules ») : généraliste, de biothérapie, d'épidémiologie, de dispositifs médicaux. Certains CIC n'ont qu'un module d'activité, d'autres plusieurs. Les modules des 36 CIC actifs sont au nombre de 54 : 27 généralistes ; 10 de biothérapie, 9 d'épidémiologie et 8 de dispositifs médicaux.

L'Inserm a envoyé un questionnaire aux CIC afin de connaître la participation de leurs modules en 2013 à la recherche sur les maladies rares dans le cadre du PNMR2 ; il leur était aussi demandé d'indiquer leurs connexions avec les CRMR. La synthèse de l'Inserm indique que, sur les 44 réponses reçues, 36 modules des CIC correspondent à une activité en relation avec les maladies rares, et 30 notent un partenariat avec un CRMR ; une liste de 42 CRMR en relation avec les CIC est fournie.

577 études sur les maladies rares ont été effectuées par les CIC en 2013 en relation avec 44 CRMR. Près de la moitié des études sont interventionnelles, 28 % non interventionnelles, et 24 % sont des études de physiopathologie. Les études sont promues dans leur ensemble par des partenaires institutionnels (68 %), dans 29 % des cas par des partenaires industriels et privés. Les associations sont déclarées promotrices dans 3 % des cas. Le financement des études est assuré principalement par l'industrie (42 %) et par d'autres sources diverses (institutions, associations…). La liste des projets de recherche n'est pas fournie. Les sommes mises en jeu ne sont pas rapportées.

Cette première enquête sur une année d'activité montre la forte implication des CIC dans les maladies rares, ce qui correspond bien à leur mission d'effectuer dans des conditions rigoureuses des études de physiopathologie, de rechercher des relations entre génotype et phénotype, d'entreprendre des phases précoces d'essais thérapeutiques. Les CIC sont bien placés pour conduire des essais thérapeutiques dans les maladies rares car ils ont la particularité de s'adresser à de petits nombres de patients et d'utiliser des méthodes différentes de celles employées pour les maladies communes. A cet égard, il serait important qu'ils développent des stratégies de preuves de concept qui pourraient être utilisées dans les essais thérapeutiques menés sur de très petits nombres de patients. Enfin, ils assurent aussi le stockage des données et des échantillons biologiques des patients explorés.

Recommandation n°8 sur l'implication des centres d'investigation clinique (CIC)
La participation des CIC aux recherches sur les maladies rares est significative mais mérite d'être mieux caractérisée, d'où les recommandations suivantes :
- construire des indicateurs d'activité des CIC dans les maladies rares (liste nominative des études, résultats obtenus dans les essais thérapeutiques...) ;
- préciser les thérapies innovantes utilisées dans les CIC pour le traitement des maladies rares (thérapie génique, cellulaire…) ;
- indiquer la place des sociétés de biotechnologie et de l'industrie pharmaceutique dans les essais thérapeutiques menés dans les CIC ;
- réfléchir à de nouveaux types d'essais thérapeutiques chez de très petits nombres de patients ;
- fournir le montant total et l'origine des financements des études menées.

2.10. Action B-4-2 – Développer les projets de recherche en sciences humaines et sociales

Pilote : FMR en lien avec Aviesan notamment l'ITMO SP, Athena, la DGS
Partenaires : associations représentant les patients

Partant du constat que les maladies rares sont mal connues voire méconnues des équipes de recherche en SHS, le PNMR2 pose la nécessité de favoriser les collaborations interdisciplinaires (épidémiologie, sociologie, psychologie, économie) en encourageant des partenariats entre les équipes des CRMR et les équipes spécialisées. Des bourses de recherche (masters, doctorat et post-doctorant) sont proposées selon la stratégie promue par l'Alliance Athena.

Les appels à projets lancés en 2012 et 2013 avec le soutien financier de la DGS et de la Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie (CNSA) ont reçu 157 projets, dont 17 ont été retenus pour un montant de 1,2 M€ : 9 en psychologie, 3 en sociologie, 2 en sciences de l'éducation, 1 en anthropologie, 1 en éthique et 1 en ethnographie. L'appel à projets de 2014, associant la CNSA et l'Institut de retraite complémentaire des employés de maison (IRCEM), doté de 0,8 M€, a recueilli 40 lettres d'intention. Des projets ont porté sur l'amélioration du parcours de vie des personnes malades et sur la modélisation médico-économique.

L'analyse des documents et les auditions menées conduisent le comité aux constats suivants sur l'implication des acteurs institutionnels : les instances de la FMR ne comprennent qu'un chercheur académique en SHS (aucun dans l'équipe de direction, un économiste dans le comité scientifique), d'où l'absence de signal et de relais vers cette communauté ; le nombre de projets du champ des maladies rares proposés au financement est demeuré significativement bas et n'a pas mobilisé la totalité des disciplines des SHS qui auraient pu se révéler pertinentes. L'Alliance Aviesan, malgré divers efforts, ne touche qu'une faible partie du domaine des SHS, et la thématique des maladies rares n'a guère été relayée. L'Alliance Athena, créée peu avant le lancement du Plan, ne s'est pas mobilisée pour contribuer à des appels à projets ciblés, alors même que son rapport SHS-santé[17] identifiait la place des acteurs dans le champ des maladies rares comme un axe de travail.

Enfin, des travaux de recherche en SHS plus nombreux auraient pu appuyer des actions de l'axe A du Plan, si les besoins de connaissance correspondants avaient été explicités puis insérés dans l'axe B : à titre d'exemple, citons les actions A-5-2 (« *Améliorer et diffuser les connaissances sur les conséquences des maladies rares en termes de handicap et de retentissement sur la scolarité et la qualité de vie des personnes* ») et A-5-3 (« *Développer des modes d'organisation pour répondre aux besoins de répit des personnes ayant une maladie rare ou de leurs aidants* »).

Recommandation n°9 sur les recherches en sciences humaines et sociales (SHS)
Pour rendre effectif le développement des recherches en sciences humaines et sociales dans le champ des maladies rares, le comité émet les recommandations suivantes :
- préciser les besoins de connaissance et les relier explicitement aux actions sur les soins, la prévention et l'accompagnement des patients et de leurs proches ;
- impliquer explicitement les deux Alliances nationales concernées (Athena, Aviesan via son ITMO-SP) et mettre en place une gouvernance réellement adaptée ;
- reconnaître la place des SHS dans les défis de l'ANR (action B-2-1).

[17] http://www.allianceathena.fr/sites/default/files/shs_et_sante_1.pdf

2.11. Action B-4-3 – Développer un blog permettant une interaction rapide entre les experts dans le cadre de la fondation

Pilote : FMR – Copilote : Afssaps
Partenaires : associations représentant les patients

Le blog prévu dans le Plan n'a pas été élaboré sans que les raisons de cet abandon soient formulées. L'action a été transformée en quatre catégories d'actions menées par la FMR :

- l'organisation de très nombreuses rencontres entre des chercheurs, dont les coordinateurs des CRMR, et les parties prenantes ; l'effort pour créer un pont entre les communautés de chercheurs et le monde médical spécialisé ;
- l'organisation d'une journée entre potentiels partenaires publics et privés sur les perspectives de médecine personnalisée pour les maladies rares ;
- le soutien à la mise en place des filières de santé ;
- l'organisation de séminaires, conférences et rencontres thématiques pour constituer et stabiliser un réseau d'acteurs concernés par la recherche et les soins sur les maladies rares.

Recommandation n°10 sur la communication
Le comité recommande que la gouvernance générale du Plan élabore :
- une politique de communication « interne » entre les acteurs opérationnels du Plan, incluant les patients et leurs représentants ;
- une politique de communication « externe » avec les parties prenantes et la société civile, utilisant notamment les outils modernes de communication.

2.12. Annexe de l'axe B – Favoriser la constitution de cohortes de patients, le projet RADICO (*RAre DIsease COhorts*)

Pilote : Inserm avec les ITMO concernés, en lien avec la FMR

L'inscription en 2010 dans le PIA d'une dotation pour les cohortes a permis de mettre en place des cohortes en population générale ou sur des populations spécifiques de patients. Le financement est accordé pour 10 ans, ce qui apporte une garantie de durée. Les données de base qui en résultent (questionnaires et échantillons biologiques) permettent de travailler sur des questions de santé qui prennent en compte les liens entre génotype et phénotype et les progrès des connaissances dans des domaines divers et connectés entre eux : sciences biologiques, médicales, sociales et environnementales. Ces cohortes ouvrent la voie à des collaborations internationales et permettent d'utiliser l'information générée dans différents protocoles de recherche, en exploitant les données d'individus étudiés longitudinalement dans des protocoles standardisés. Les maladies rares ont été prises en compte avec le projet RADICO (*RAre DIsease COhorts*), qui reçoit du PIA 1 M€ par an pendant 10 ans.

Le PNMR2 a tenu compte des caractéristiques communes aux maladies rares : diversité, hétérogénéité, difficulté de rassembler des informations sur les phénotypes et le matériel biologique dans des conditions rigoureuses et comparables du fait de la faible fréquence de ces maladies, de leur distribution géographique irrégulière, et de l'intérêt limité de l'industrie pharmaceutique. Le tout rendait particulièrement nécessaire le rassemblement des cohortes. Le PNMR2 a décidé de créer un système d'information pour les CRMR et de constituer la BNDMR, dotée annuellement de 0,5 M€.

Le projet RADICO répond à plusieurs des buts du PNMR2 : identification des centres de recherche et promotion de centres d'excellence. Ces structures doivent dynamiser la recherche, établir des guidelines acceptés et faciliter l'accès aux thérapies innovantes. Le projet initial de RADICO était d'inclure 250 000 patients en France en se fondant sur les 131 CRMR, sur les centres régionaux et sur les diagnostics moléculaires établis au laboratoire. A noter le rôle important à donner aux associations de patients, à leur présence et à leur place dans les structures de gouvernance.

Cette plateforme doit être responsable de la collecte des données nécessaires aux études cliniques, épidémiologiques et de santé publique. Elle est considérée par le Plan comme stimulant l'émergence de programmes de recherche clinique et translationnelle dans le domaine des maladies rares, tout en anticipant l'intégration des données « omics » et les approches de biologie systémique. Cet effet reste à clarifier mais pourrait se révéler après une évaluation plus approfondie des résultats et des produits de la recherche. L'enquête menée auprès des CRMR a montré que la quasi-totalité des centres a une activité de cohortes, mais que seule une moitié d'entre eux conservent les échantillons biologiques (cf. section 2.1. et annexe 8).

En considérant les problèmes spécifiques soulevés dans le développement des thérapies pour les maladies rares, les exigences réglementaires, l'évolution vers une médecine personnalisée et le repositionnement de médicaments disponibles, qui rendent essentiels la preuve de concept et les efforts de recherche translationnelle, une structure telle que RADICO doit aussi avoir une vision de son rôle central dans la promotion d'essais cliniques et de réseaux européens. L'intégration de partenariats public-privé et la coopération avec des structures telle que l'institut Imagine pourraient être déterminantes.

La cohorte française des maladies rares est de fait une fédération de multiples cohortes de patients souffrant de très nombreuses maladies rares. La centralisation du traitement de l'information et le leadership sont essentiels et semblent bien fonctionner. La plateforme aidera le montage et le contrôle des cohortes de patients atteints de maladies rares en offrant les standards des bonnes pratiques clinique et éthique, les autorisations règlementaires, la gestion des données, les systèmes d'information et de formation, le développement des méthodes et des outils pour la collection des données, la gestion, le traitement. La coopération avec BNDMR devra être établie. Ce dernier point est important, car comme pour Orphanet la prolifération des structures, en l'absence d'un centre qui facilite le fonctionnement et évite toute redondance inutile, pourrait compromette la recherche et entrainer un cercle vicieux risquant de rendre la pérennité des opérations très difficile. Une structure de gouvernance verticale bien conçue et légère, avec un fort leadership visionnaire, pourrait être la solution idéale.

La recommandation n°5 du présent rapport sur la FMR recouvre la présente action.

2.13. Action C-2-1 – Conforter ECRIN comme outil de développement des études observationnelles et interventionnelles

Pilote : DGRI – Copilote : DAEI
Partenaires : Réseau des CIC, Orphandev-Eurobiomed, DGCIS, DGS, DGOS, associations de patients, filières maladies rares et chercheurs industrie pharmaceutique-pôles de compétitivité-LEEM

ECRIN (« *European clinical research infrastructures network* ») est l'infrastructure européenne de recherche clinique dont la mission est de faciliter les études cliniques multinationales. Cette structure est particulièrement utile pour les études cliniques des maladies rares, étant donné la nécessité de regrouper l'exploration et les données des patients. F-CRIN (« *French clinical infrastructure network* ») est la structure française d'ECRIN.

F-CRIN a été sélectionné dans le cadre de l'appel à projets 2010-2011 « *Infrastructures en biologie et santé* » du PIA et a reçu 18 M€ gérés par l'Inserm. La mission de F-CRIN est de renforcer la recherche translationnelle, notamment les essais cliniques précoces, de mettre en œuvre des études de preuves de concept et d'accroître les liens avec l'industrie.

Afin de mettre en place et de faire fonctionner une infrastructure de recherche soutenant la collaboration multinationale en recherche clinique, cinq pays européens, dont la France, ont constitué un réseau européen d'infrastructures de recherche clinique, sous forme d'un consortium européen chargé de soutenir les essais cliniques multinationaux sélectionnés par le comité

scientifique d'ECRIN. Un colloque intitulé « *Conducting independent multinational clinical trials in Europe* » a lieu à Paris en décembre 2015.

F-CRIN soutient deux réseaux thématisés avec une forte orientation thématique « maladies rares » : IMIDIATE consacré aux maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares (3 projets soumis, 1 en cours) et NS-PARK axé sur la maladie de Parkinson et les pathologies rares des mouvements anormaux (5 projets en cours, dont 1 européen ; 1 en préparation). Le comité n'a pas disposé d'un rapport annuel d'activité consacré spécifiquement aux maladies rares.

Une des actions menées pour répondre aux difficultés méthodologiques et organisationnelles des essais cliniques dans les maladies rares a été la création en 2009 d'OrphanDev, l'une des 4 plateformes de F-CRIN basée à Marseille. OrphanDev agit comme support à la conduite des essais cliniques dans les maladies rares, et interagit avec F-CRIN et ECRIN. OrphanDev apporte une aide aux investigateurs qui soumettent des projets européens et qui cherchent à accroître leur recrutement de patients. Plusieurs colloques et séminaires sur les maladies rares à destination des professionnels et des patients ont été ou seront organisés par F-CRIN, OrphanDev et Eudipharm.

Dans un contexte d'accroissement du nombre d'essais thérapeutiques de médicaments orphelins, OrphanDev remplit une mission utile pour faciliter les demandes de subventions à l'Europe, du fait de ses compétences et de son étroite connexion avec les agences de régulation. OrphanDev est toutefois une petite structure qui risque de se trouver débordée par les appels à projets H2020. Sa position par rapport à la FMR devra être précisée. La question de sa visibilité et de sa soutenabilité à moyen terme se pose.

Recommandation n°11 sur ECRIN et F-CRIN
Le comité recommande que l'action ECRIN/F-CRIN :
- bénéficie d'un renforcement de ses moyens, ainsi que stipulé dans le PNMR2 ;
- rédige un rapport d'activité annuel de ses activités dans le champ des maladies rares ;
- précise son apport spécifique à la réalisation des projets de recherche clinique ;
- mette en place à l'échelle européenne des actions de formation des investigateurs.

2.14. Action C-3-2 – Aider et accompagner la mission de recherche des CRMR, y compris au niveau européen

Pilote : DGRI, FMR – Copilote : DAEI

La FMR a contribué à la recherche sur les maladies rares aux niveaux européen et international, principalement par son soutien au consortium E-Rare 2 et sa participation au consortium mondial IRDiRC. La dimension européenne des actions est abordée dans le cadre de plusieurs actions, et sera reprise dans les recommandations générales.

2.15. Action C-3-3 – Contribuer au financement et à la pérennisation du projet E-Rare

Pilote : DGRI, ANR – Copilote : DGS
Partenaires : DGOS, Aviesan, filières maladies rares, chercheurs académiques, industriels, associations représentant les patients

A partir de 2007, l'ANR s'est impliquée à l'échelon international en développant des collaborations dans le cadre de l'ERA-NET E-Rare sur les maladies rares. Le mécanisme ERA-NET *(« European Research Area Network »)* vise à mettre en réseau les programmes nationaux et régionaux de recherche et développement, afin de permettre aux différents systèmes de financement de la recherche (nationaux ou régionaux) de prendre collectivement en charge des actions qu'ils n'auraient pu mettre en œuvre individuellement. E-Rare 1 s'est concrétisé dans deux appels à projets

en 2007 et 2009, et a été suivi d'E-Rare 2 qui s'est développé à partir des réponses d'appels à projets annuels de 2011 à 2014.

Le programme E-Rare 3 (2014-2019), basé sur l'appel à projets 2015, introduit de nouveaux instruments de cofinancement proposés par l'Union Européenne. Il regroupe 17 pays et 25 partenaires internationaux, la coordination étant confiée à l'ANR. L'ANR a également conclu en 2010 un partenariat avec l'IRDiRC et participe, en lien avec cet organisme, à la définition des axes stratégiques de recherche sur les maladies rares (cf. action B-2-4).

La coopération internationale sur les maladies rares promue par l'ANR a élevé la qualité et l'efficience des activités de recherche en améliorant la diffusion de la connaissance, en facilitant les échanges scientifiques et les relations entre les chercheurs, en stimulant les transferts de technologies et le partage des ressources (bio-banques, collections…).

En finançant des projets impliquant des équipes internationales, l'ANR donne aux chercheurs français l'accès à des réseaux internationaux. Le budget moyen de chaque appel à projets est de 12 M€ et le financement d'un projet avoisine 0,7 M€, avec un taux de succès de 10 %. Les équipes françaises ont acquis une bonne visibilité dans les appels à projets E-Rare. Elles sont présentes dans 388 projets sur 527 projets soumis. L'ANR a financé des partenariats français dans 62 appels à projets pour un montant de 12 M€. Ces 62 projets représentent 46 M€ de financement total par les Etats membres. En 2015, l'appel commun transnational porte sur 19 M€ et concerne 23 partenaires dans 17 pays.

E-Rare est un exemple emblématique de coopération internationale. La contribution de l'ANR à ce programme est constante et représente annuellement au moins 2 M€. Il reste à obtenir la collaboration des pays européens non engagés à ce jour dans E-Rare (pays du Nord de l'Europe et Royaume-Uni) et à s'associer à d'autres Etats tels que le Canada ou l'Australie.

Recommandation n°12 sur E-Rare
Le comité note l'implication forte et continue de l'ANR dans cette action emblématique de coopération européenne. Il recommande les actions suivantes :
- poursuivre la contribution financière française au projet projet E-Rare 3 (2014-2019) ;
- engager les négociations pour inciter d'autres pays à s'impliquer dans ce programme.

3. Bilan des forces et faiblesses des actions du Plan et de sa gouvernance, et recommandations générales

Les forces et faiblesses des actions du Plan sont ici regroupées à la lumière de cinq questions.

- La recherche sur les maladies rares a-t-elle été stimulée ?
- Quels sont les domaines concernés et dans quelle proportion : recherche fondamentale, recherche translationnelle, essais cliniques, sciences humaines et sociales… ?
- Les outils de « facilitation » de la recherche prévus ont-ils été développés, utiles et efficients ?
- Le développement des coopérations européennes et internationales a-t-il été encouragé et dans quels domaines ?
- La place des parties prenantes a-t-elle été favorisée ?

Une sixième section abordera la gouvernance du Plan, en rappelant la gouvernance générale et en détaillant les différents aspects de la gouvernance du volet recherche du Plan.

3.1. Le bilan du PNMR2 présente de nombreuses avancées mais reste contrasté

3.1.1. La recherche sur les maladies rares a-t-elle été stimulée?

- Des équipes se sont constituées grâce aux CRMR et ont permis un bon amorçage des activités de recherche. La communauté scientifique française est internationalement reconnue, avec des publications à impact élevé.
- Des financements publics spécifiques ont été consacrés sur la base d'appels à projets ciblés. Des financements en provenance d'associations de patients ont été également mobilisés.

3.1.2. Quels sont les domaines concernés et dans quelle proportion ?

- Les résultats observés relèvent le plus souvent de la recherche académique et des essais cliniques. Sous l'action conjointe de l'ANR et de la DGOS, la recherche translationnelle a été mieux prise en compte dans l'orientation des financements en fin de Plan.
- Les SHS restent les grandes absentes de la recherche sur les maladies rares. Alors que les patients et les familles ont besoin d'être accompagnés, il n'y a pas eu suffisamment d'études sur les implications psychologiques, sociologiques et sociétales de la présence d'une maladie rare. Peu d'efforts ont été portés sur les mesures de coût et d'efficacité clinique des nouvelles interventions dans les maladies rares, ni sur les services de santé.
- L'investigation clinique pourrait être plus performante. A l'instar du secteur de cancérologie où les Centres de Lutte contre le Cancer se sont regroupés pour être promoteurs d'essais cliniques, les CHU pourraient utiliser ici leur structure « groupement de coopération sanitaire-Comité national de coordination de la recherche » (GCS-CNCR) destinée à développer des missions communes. Les IHU et les Départements Hospitalo-Universitaires (DHU) sont aussi des outils facilitant la structuration d'équipes.
- La coopération avec l'industrie pharmaceutique reste insuffisante.

3.1.3. Les outils de « facilitation » de la recherche prévus ont-ils été développés, utiles et efficients ?

- Des banques de données se sont constituées, mais de façon dispersée (banques propres des CRMR, BNDMR, RADICO) et sans véritable coordination. Le futur management des données massives n'a pas été pensé.
- Le manque d'interopérabilité des systèmes d'information constitue un frein à la création de banques de données accessibles.
- Il reste à créer un système de stockage de données nationales avec à la base les cohortes, les registres et les données émanant des Centres Experts.
- Aucune option n'a été prise sur la dimension, la localisation et l'utilisation des plateformes de séquençage : plateforme unique consacrée aux maladies rares, ou plateformes sur plusieurs

sites. L'imputation de la charge financière liée au fonctionnement de ces plateformes doit faire l'objet d'un accord entre les parties.
- Orphanet a développé un système de codification mais l'ensemble de ses productions est sous-utilisé et mériterait d'être mieux reconnu à l'échelon international.

3.1.4. Le développement des coopérations européennes et internationales a-t-il été encouragé et dans quels domaines?

- L'ANR a développé des collaborations dans le cadre d'ERA-NET sur le champ des maladies rares. Des instruments de co-financement associant la Communauté Européenne, des pays membres et des partenaires internationaux ont été utilisés pour favoriser le lancement d'appels à projet, sous la coordination de l'ANR.
- En partenariat avec l'IRDiRC, l'ANR participe à la définition des axes stratégiques de recherche sur les maladies rares.
- L'ANR a joué un rôle déterminant pour hisser la recherche française sur les maladies rares aux niveaux européen et international. Elle a donné aux chercheurs français l'accès à des réseaux internationaux et a rendu plus visibles leurs activités de recherche.
- Les incitations pour développer des coopérations internationales, notamment pour accroître les cohortes de patients, ont toutefois été insuffisantes.

3.1.5. La place des parties prenantes a-t-elle été favorisée ?

- Le rapport de la FMR met en avant la place d'associations de patients dans ses instances, ses procédures, ainsi que la dissémination des résultats, la sensibilisation des acteurs et des parties prenantes. Les associations auditionnées relatent leur implication dans les dispositifs de soins et de prise en charge (centres de références, filières) et leur part dans les procédures de promotion et de développement des travaux de recherche sur les maladies rares.
- Les auditions des opérateurs de recherche ne mettent pas l'accent sur les dimensions éthique et démocratique des dispositifs et des méthodes qui permettent d'identifier et de prendre en compte les besoins et les attentes spécifiques des patients, alors même que le Plan bénéficie de financements de l'AFM et dans une moindre mesure d'autres associations, et qu'il est en partie porté politiquement par les associations.
- Vu les enjeux prégnants de vie quotidienne, de choix de parcours de vie et d'insertion dans la vie sociale de ces patients, des instances de rencontre et de débat semblent nécessaires pour que s'exprime une voix collective, citoyenne ou associative, comme cela existe déjà dans d'autres institutions (Inserm, INCa…).

3.2. La gouvernance du Plan reste inachevée

3.2.1. En 2009, le HCSP recommandait une gouvernance générale renforcée, et une gouvernance de la recherche appuyée sur la Fondation maladies rares à créer

Dans son évaluation remise en avril 2009, le HCSP recommandait qu'« *un réel suivi politique soit assuré pendant toute la durée du Plan* » et que « *la structure de pilotage du Plan, pour être efficace, dispose de moyens et soit investie d'une légitimité politique et d'une autorité de coordination clairement affirmées* ». La gouvernance du volet recherche du Plan n'était pas abordée en tant que telle, mais les recommandations (voir supra section 1.3.) ont conduit à la création de la FMR, chargée, selon les orientations du PNMR2, de « *structurer et d'harmoniser les différentes actions engagées dans le domaine de la recherche sur les maladies rares* », de « *mobiliser l'ensemble des acteurs (public, industriels, associations) au sein d'une structure de concertation qui permettra de définir des axes stratégiques communs* », et de « *coordonner le développement d'outils et de services visant à améliorer les connaissances dans le domaine des maladies rares et d'accélérer le développement des thérapies* ».

La FMR devait « *s'adosser aux Instituts Thématiques Multi Organismes (ITMO) de l'Alliance Aviesan, en particulier l'Institut de Génétique Génomique et Bioinformatique et l'Institut de Biologie Cellulaire, Evolution et Développement* », l'ITMO Santé publique alors n'étant pas évoqué. L'Alliance Aviesan devait ainsi appuyer la FMR et certaines actions de recherche, mais sans être citée ni dans l'introduction générale (pp. 3-5 de la version anglaise) ni dans celle de l'axe B (« *Développer la recherche sur les maladies rares* » (p. 36 de la même version). Vu son mandat national, le rôle d'Aviesan et son articulation avec la Fondation auraient dû être éclaircis avant le démarrage du Plan, même si l'Alliance avait alors moins de deux ans d'existence.

3.2.2. La gouvernance générale du PNMR2 couvre l'ensemble du Plan et mobilise de nombreux acteurs motivés et dévoués …

La gouvernance du Plan maladies rares porte sur les deux composantes du PNMR2, soins et recherche. A cet effet le « *comité de suivi et de prospective* » (COSPRO), installé en mai 2011, exerce le mandat suivant : examen des rapports sur les programmes, les mesures et les actions menées dans le cadre du 2ème Plan ; proposition aux ministères concernés des grandes orientations, au moyen de groupes de travail sur différents sujets (réseaux des maladies rares, plateformes, médicaments orphelins,…) ; liaison avec plusieurs infrastructures et agences : HCSP, Inserm, HAS, Agences régionales de santé (ARS).

La composition du COSPRO fait place à une large représentation des personnes qualifiées, des représentants des associations de patients, des structures du Plan (FMR, RADICO…), avec le souci de représenter tous les acteurs du soin et de la recherche sur les maladies rares. Il devait se réunir au moins une fois par an et s'est de fait réuni 4 fois entre janvier 2012 et février 2014. Il est présidé par le directeur général de la DGOS auquel est associé le directeur général de la DGRI ; il dispose d'un secrétaire général (SG), renouvelé en juillet 2013 ; il bénéficie de deux vice-présidents scientifiques, l'un pour la santé (VP Santé) et l'autre pour la recherche (VP Recherche).

La gouvernance du COSPRO comprend une équipe d'animation et trois sous-groupes. L'équipe d'animation se compose du SG, des 2 VP, de la DGRI, de la DGOS et de la DGS. Elle se réunit tous les 4 mois, elle assure le pilotage opérationnel et fait le point sur l'état d'avancement du Plan. Les trois sous-groupes sont les suivants :

- le *groupe permanent* (26 membres), réuni 2 à 3 fois par an, comprend les six principales associations, des agences de santé, des organisations de recherche, des professionnels de santé, dix coordinateurs de maladies rares ; il réfléchit au renouvellement de la labellisation des CRMR et traite des réponses aux appels à projets sur les maladies rares ;
- le *groupe recherche* comprend le VP recherche, les ministères de la santé, de l'enseignement supérieur et de la recherche, Inserm, Aviesan, des structures du Plan (BNDMR, ANR, FMR, RADICO…) ; mis en place en 2011, il a été réactivé en novembre 2013 mais ne s'est pas réuni en 2014 ; le rôle de ce groupe est de prendre des initiatives et de faire de la prospective mais cette mission ne paraît pas avoir été remplie ; cela ne semble pas imputable au SG et aux VP santé et recherche dont les auditions ont montré la bonne volonté et le dévouement ;
- un *groupe Europe* (mars 2014) qui comporte différentes directions du ministère de la santé, FMR, Eurordis, et qui se réunit régulièrement.

Au terme des auditions, les moyens de fonctionnement paraissent nettement insuffisants, faute d'un budget permettant de prendre en charge les frais de déplacements de l'équipe d'animation et d'assurer la communication institutionnelle du Plan, au-delà des pages Internet consacrées sur le site du Ministère chargé de la santé.

Le rapport pluriannuel 2011-2014 présenté au COSPRO le 17 décembre 2014 fait état du bilan général des actions du Plan et des principaux travaux conduits en 2014.

- Le Plan a permis de financer le séquençage à haut débit à des fins de diagnostic et de recherche) dans plusieurs centres pour 9,6 M€. Une identification de plateformes régionales devait avoir lieu en 2015, sans plus de précision. Une réflexion a été engagée dès fin 2012 sur l'identification d'une filière de séquençage française à très haut débit, et reste en cours en septembre 2015 (cf. action B-2-4).
- Le dossier BNDMR progresse lentement, avec un dépôt à la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) en 2015 ; l'interopérabilité des bases de données existantes et l'intégration progressive de la nomenclature Orphanet en leur sein ont été abordées, mais ce sujet semble avoir peu évolué. Le comité ne dispose pas du nombre de données présentes dans la BNDMR.
- Le PHRC a financé 19 projets relatifs aux maladies rares en 2014 pour 10,8 M€. Les projets maladies rares représentent 19 % de ceux sélectionnés dans ce cadre.

3.2.3. … mais souffre de nombreuses fragilités

- Sur la gouvernance générale

1/ La gouvernance manque de clarté et de lisibilité. Le Plan lui-même est mal connu. Il existe un nombre important de sous-plans, non coordonnés. A telle enseigne que plusieurs personnalités interrogées lors des réunions du comité HCERES ont dit quasiment ignorer l'existence même du Plan… Le COSPRO lui-même est constitué de différents sous-groupes dont les missions respectives ne sont pas évidentes. L'absence de moyens de fonctionnement consacrés handicape la tâche de l'équipe d'animation.

2/ Le travail requis pour gouverner le Plan est considérable mais ceux qui s'y consacrent, quels que puissent être leur dévouement et leur compétence, font part de moyens humains et matériels insuffisants. Le risque est de voir survenir une démotivation des médecins et des chercheurs qui participent bénévolement jusqu'à présent à la gouvernance, faute d'aide matérielle, ce qui serait dommageable pour la conduite du Plan.

- Sur la coordination de la recherche

3/ On ne peut que souscrire au constat du rapport pluriannuel présenté au COSPRO en décembre 2014 (p. 16) qui souligne « *l'absence de coordination sur ces programmes [PHRC, ANR, FMR et RADICO], une absence de lisibilité d'ensemble et un manque de visibilité sur l'ensemble des crédits consacrés à ces projets de recherche et leurs vecteurs de financement potentiels* ».

4/ La gouvernance d'un plan aussi complexe que le PNMR2 nécessite impérativement de disposer des données nécessaires pour le guider : visibilité du budget recherche des acteurs publics ; origine et visibilité des fonds obtenus par les CRMR et les unités de recherche auprès des associations et des fondations ; évaluation transparente et disponible des CRMR et des équipes de recherche fondamentale sur ces maladies. Ce n'est actuellement pas le cas.

5/ Les interactions et les échanges entre les différentes structures finançant la recherche sont insuffisants. L'émiettement du financement des recherches sur les maladies rares aboutit à ne pas couvrir tous les besoins. Censée coordonner le volet recherche du PNMR2, la FMR n'a pas eu les moyens politiques et financiers nécessaires pour assurer son rôle et ses missions.

- Sur la coordination des acteurs

6/ L'Alliance Aviesan et ses principaux membres, notamment l'Inserm, sont des acteurs essentiels dans la recherche fondamentale et clinique sur les maladies rares. Leur rôle dans la coordination du Plan, leur participation aux priorités et aux orientations majeures du Plan doit être repensée car elle est à l'heure actuelle insuffisante.

7/ Un des objectifs prioritaires du 2ème Plan était de créer la FMR, structure nationale d'impulsion de la recherche, en interface avec les acteurs publics et privés. Cette ambition était placée en tête de la liste des actions. Il est indispensable de repenser son rôle et sa place dans la gouvernance du Plan.

8/ Le rôle respectif de chacun des acteurs doit être bien précisé. A titre d'exemple, citons la longue (et inaboutie à ce jour) discussion sur le séquençage à très haut débit, qui est également menée par ailleurs, et indépendamment, par d'autres institutions.

- Sur le positionnement du Plan

9/ L'information sur l'état du développement des médicaments orphelins est insuffisante ; l'action de l'Agence européenne des médicaments n'est pas abordée.

10/ Une intercomparaison avec d'autres plans nationaux (Plan Cancer, Plan Maladies neuro-dégénératives – antérieurement Plan Alzheimer, Plan National Environnement Santé-PNSE…) et internationaux serait utile.

- Sur les outils de pilotage et de suivi

11/ Une grande partie des actions du Plan relève des analyses faites *a posteriori* sur les moyens mis à la disposition des cliniciens et des chercheurs qui travaillent sur les maladies rares. Tel est le cas, par exemple, des données récoltées sur les moyens fournis par le PHRC et l'ANR aux projets sur les maladies rares de 2011 à 2014. Le Plan repose alors sur une analyse rétrospective et non pas sur une stratégie scientifique accompagnée d'un programme et d'un budget *ab initio*. La gouvernance du Plan et sa lisibilité souffrent de cet état de fait.

12/ Un nouveau Plan devrait impérativement prévoir des objectifs assortis d'indicateurs à adresser régulièrement au comité de pilotage par les différentes structures du Plan. En l'absence de tels documents en sa possession, le comité HCERES est dans l'incapacité de fournir des indications fiables sur le coût global du PNMR2 et sur son efficience.

Recommandations n°13 sur la gouvernance

Le comité considère que la gouvernance du Plan maladies rares est à repenser pour déverrouiller un système caractérisé par la multiplicité des acteurs, la complexité des organisations, la dispersion des financements et la faiblesse du pilotage et de la coordination.
Sans préconiser la création d'une entité de type INCa ou ANRS, le comité estime nécessaire de mettre en place un dispositif qui s'en inspire en termes de fonctionnement et de moyens. Dans cet esprit, le comité émet les recommandations suivantes :
- confier le pilotage du Plan à une personnalité reconnue pour son intérêt pour la santé publique, dont les maladies rares, et pour la recherche, mandatée au plus haut niveau et rendant compte annuellement au Parlement de l'état d'avancement du Plan ;
- installer un comité de suivi et un conseil scientifique, instances consultatives pour orienter les actions dont la mise en œuvre opérationnelle en matière de recherche doit relever de l'alliance Aviesan, avec l'appui de l'alliance Athena ;
- mettre en place une instance de concertation sur le modèle du Groupe de réflexion avec les associations de malades (GRAM) de l'Inserm.

Conclusions et récapitulatif des recommandations

Vers un 3ème Plan bénéficiant d'un fort soutien politique

La décision de créer le premier Plan national sur les maladies rares a mis à l'agenda français et européen les maladies rares et les besoins des patients et de leurs familles ; le caractère visionnaire de la démarche a été alors largement salué par tous les intéressés. Pour toutes les catégories d'acteurs, un tel cadre pouvait apporter une réponse adaptée et efficace aux besoins de soins au sein d'un système fondé sur la solidarité.

Les recommandations émises par le comité HCERES sont récapitulées à la fin du présent chapitre. Si certaines peuvent sembler fortes et abruptes, le comité tient d'abord à saluer le travail mené, les résultats acquis et la forte implication des acteurs. Il souhaite également rappeler que le 2ème Plan, lorsqu'il a été lancé, a naturellement fait l'objet de fortes attentes, Or il devait en partie prolonger les actions emblématiques du 1er Plan, ce qui rend parfois difficile la perception des résultats innovants, même si certaines avancées doivent beaucoup à l'impulsion du Plan. Une autre contrainte est le contexte économique tendu qui induit une pression sur les dépenses de santé et de recherche en France et en Europe.

Le comité veut également souligner un autre élément de contexte, qui concerne les retombées indirectes des Plans sur les maladies rares. A l'aube de l'ère de la médecine personnalisée ou de précision, plusieurs idées générées par les PNMR peuvent être reprises pour la recherche médicale dans son ensemble : on commence en effet à offrir des thérapies ciblées pour des petits groupes de patients phénotypiquement ou génétiquement semblables. De ce point de vue, les CRMR représentent une infrastructure originale centrée sur des pathologies, en mesure de soutenir des recherches cliniques et fondamentales approfondies même pour des maladies extrêmement rares. La mise en réseau de ces centres au travers des filières est à poursuivre avec des moyens adaptés.

Le comité considère que les deux premiers Plans, avec leurs forces et malgré leurs faiblesses, méritent d'être prolongés par un 3ème Plan qui poursuivra la recherche afin de répondre aux besoins des patients et de leurs familles. Il devra établir la liste de ses priorités stratégiques, sachant que les choix devront tenir compte des forces et des faiblesses des systèmes de soin et de recherche en France. Les ressources devront être allouées aux priorités résultant d'un débat ouvert dans un cadre précis et transparent pour toutes les parties prenantes, dont les associations de patients. Le suivi des objectifs devra être régulièrement assuré. Les ressources disponibles étant par construction insuffisantes au regard des souhaits exprimés, il sera crucial d'expliquer les choix qui seront pris et de ne pas négliger des domaines prioritaires potentiels. Ce rôle était dévolu à la FMR dans le PNMR2, mais sans les ressources ni l'autorité nécessaires.

Le comité estime indispensable que la gouvernance du 3ème Plan soit placée à un haut niveau et qu'elle bénéficie d'un aval et d'un suivi politique actif, ce qui a manqué au PNMR2. Un tel soutien stratégique permettrait d'améliorer la santé des patients, d'assurer la coordination de la recherche sur les maladies rares et donnerait à la France les moyens de toujours jouer un rôle important au plan international. Le Plan devrait contribuer à attirer des investissements publics européens et privés pour les infrastructures et les capacités à long terme. L'établissement préalable de jalons et de livrables et la capacité d'évaluer les résultats atteints faciliteront l'implication de toutes les parties prenantes. La participation effective des patients et de leurs familles est une condition de la légitimité nécessaire pour la mobilisation des moyens dans la durée.

Recommandation n°14 sur la poursuite des Plans nationaux sur les maladies rares
Au vu des résultats des deux premiers Plans, le comité recommande qu'un 3ème Plan soit mis en place pour répondre aux besoins des patients et de leurs familles. Ce 3ème Plan devra être élaboré en prenant en compte les treize recommandations précédentes.

Récapitulatif des 14 recommandations

Recommandation n°1 sur les centres de références des maladies rares (CRMR)

Les CRMR étant un dispositif ayant fait la preuve de sa grande utilité, il est recommandé :
- de renforcer leur coordination en s'appuyant plus fortement sur l'organisation en filières ;
- d'évaluer leur activité de recherche et d'attribuer les financements en conséquence ;
- de ne retenir après évaluation que les centres actifs en recherche ;
- de pérenniser au sein de la plateforme PIRAMIG un questionnaire « recherche » sur la base de celui élaboré par le comité HCERES.

Recommandation n°2 sur Orphanet

Orphanet est une base de données reconnue nationalement et internationalement. Le comité recommande les mesures suivantes :
- développer le dialogue entre les responsables d'Orphanet et les utilisateurs potentiels ;
- mettre en cohérence les nomenclatures des bases de données nationales ;
- interagir avec des structures similaires ou complémentaires au niveau international ;
- assurer un modèle économique durable.

Recommandation n°3 sur la Fondation Maladies Rares (FMR)

Le comité recommande d'inscrire la Fondation Maladies Rares dans une relation plus intégrée à l'Alliance Aviesan et de reconsidérer très profondément ses missions et ses moyens :
- en la focalisant sur des priorités différenciantes à forte valeur ajoutée, complémentaires des actions portées par les autres acteurs, et en consolidant ses financements ;
- en renforçant son partenariat avec les patients et en veillant que leur voix soit présente dans tous les lieux de décision, ce qui en retour renforcera sa propre légitimité ;
- en explicitant ses livrables et en définissant des jalons avec des indicateurs mesurables, en cohérence avec la diversification de ses sources de financement.

Recommandation n°4 sur les financements en provenance de l'ANR

La programmation de l'ANR étant centrée sur des défis sociétaux sans action spécifique sur les maladies rares, le comité recommande les mesures suivantes :
- considérer les maladies rares comme un élément essentiel des défis à relever, et les mettre en valeur dans le guichet unique consacré à la recherche en santé (cf. section 1.4.) ;
- recenser précisément les financements attribués à la recherche sur les maladies rares ;
- accentuer l'effort sur les sciences humaines et sociales (cf. action B-4-2).

Recommandation n°5 sur la collecte et la conservation des données

La collecte des données, leur conservation et celle des échantillons biologiques étant un élément essentiel du Plan, le comité recommande :
- une information transparente sur les données stockées ;
- un dispositif coordonnant les structures existantes (CRMR, BNDMR, RADICO) sur la collecte, la conservation et l'assurance qualité des données, et pour assurer l'interopérabilité des bases ;
- l'accroissement de la coopération entre les équipes de recherche, les patients et les associations aux niveaux national et international ;
- une forte incitation à la collecte des données, essentielles au progrès diagnostique et thérapeutique.

Recommandation n°6 sur les plateformes de séquençage

Une infrastructure nationale de séquençage des données dépassant le cadre d'un Plan national de santé publique, le comité émet deux considérations :
- son contenu entre dans une démarche nationale et les recommandations relèvent de la mission confiée le 17 avril 2015 par le Premier Ministre au président d'Aviesan ;

- dans le cadre du PNMR, l'accent doit être mis sur les conditions d'accès et de mise à disposition de l'infrastructure pour les deux volets soins et recherche, en impliquant les utilisateurs et les opérateurs.
Le comité recommande en outre les mesures suivantes :
- accroître les compétences et les moyens pour le traitement de données complexes et à large échelle (mathématiciens, bioinformaticiens, statisticiens…) ;
- assurer la rapidité et la simplicité du retour des données aux CRMR.

Recommandation n°7 sur la promotion du développement des essais thérapeutiques

Le développement des essais thérapeutiques impliquant de très nombreux acteurs, le comité recommande les mesures suivantes :
- se fonder sur les CRMR pour optimiser le recrutement de patients dans les essais thérapeutiques ;
- spécifier le rôle de la FMR en matière de valorisation ;
- renforcer la position de la France dans la recherche clinique, en relation avec l'industrie pharmaceutique et les sociétés de biotechnologie, notamment en accélérant la mise en place des essais ;
- accroître le dialogue européen pour progresser dans l'harmonisation des pratiques diagnostiques et thérapeutiques et faciliter l'inclusion des cohortes françaises dans les essais internationaux ;
- maintenir une communication attentive et transparente avec les patients, de façon à favoriser le recrutement des patients dans les essais cliniques.

Recommandation n°8 sur l'implication des centres d'investigation clinique (CIC)

La participation des CIC aux recherches sur les maladies rares est significative mais mérite d'être mieux caractérisée, d'où les recommandations suivantes :
- construire des indicateurs d'activité des CIC dans les maladies rares (liste nominative des études, résultats obtenus dans les essais thérapeutiques...) ;
- préciser les thérapies innovantes utilisées dans les CIC pour le traitement des maladies rares (thérapie génique, cellulaire…) ;
- indiquer la place des sociétés de biotechnologie et de l'industrie pharmaceutique dans les essais thérapeutiques menés dans les CIC ;
- réfléchir à de nouveaux types d'essais thérapeutiques chez de très petits nombres de patients ;
- fournir le montant total et l'origine des financements des études menées.

Recommandation n°9 sur les recherches en sciences humaines et sociales (SHS)

Pour rendre effectif le développement des recherches en sciences humaines et sociales dans le champ des maladies rares, le comité émet les recommandations suivantes :
- préciser les besoins de connaissance et les relier explicitement aux actions sur les soins, la prévention et l'accompagnement des patients et de leurs proches ;
- impliquer explicitement les deux Alliances nationales concernées (Athena, Aviesan via son ITMO-SP) et mettre en place une gouvernance réellement adaptée ;
- reconnaître la place des SHS dans les défis de l'ANR (action B-2-1).

Recommandation n°10 sur la communication

Le comité recommande que la gouvernance générale du Plan élabore :
- une politique de communication « interne » entre les acteurs opérationnels du Plan, incluant les patients et leurs représentants ;
- une politique de communication « externe » avec les parties prenantes et la société civile, utilisant notamment les outils modernes de communication.

Recommandation n°11 sur ECRIN et F-CRIN

Le comité recommande que l'action ECRIN/F-CRIN :
- bénéficie d'un renforcement de ses moyens, ainsi que stipulé dans le PNMR2 ;
- rédige un rapport d'activité annuel de ses activités dans le champ des maladies rares ;

- précise son apport spécifique à la réalisation des projets de recherche clinique ;
- mette en place à l'échelle européenne des actions de formation des investigateurs.

Recommandation n°12 sur E-Rare

Le comité note l'implication forte et continue de l'ANR dans cette action emblématique de coopération européenne. Il recommande les actions suivantes :
- poursuivre la contribution financière française au projet E-Rare 3 (2014-2019) ;
- engager les négociations pour inciter d'autres pays à s'impliquer dans ce programme.

Recommandations n°13 sur la gouvernance

Le comité considère que la gouvernance du Plan maladies rares est à repenser pour déverrouiller un système caractérisé par la multiplicité des acteurs, la complexité des organisations, la dispersion des financements et la faiblesse du pilotage et de la coordination.
Sans préconiser la création d'une entité de type INCa ou ANRS, le comité estime nécessaire de mettre en place un dispositif qui s'en inspire en termes de fonctionnement et de moyens. Dans cet esprit, le comité émet les recommandations suivantes :
- confier le pilotage du Plan à une personnalité reconnue pour son intérêt pour la santé publique, dont les maladies rares, et pour la recherche, mandatée au plus haut niveau et rendant compte annuellement au Parlement de l'état d'avancement du Plan ;
- installer un comité de suivi et un conseil scientifique, instances consultatives pour orienter les actions dont la mise en œuvre opérationnelle en matière de recherche doit relever de l'alliance Aviesan, avec l'appui de l'alliance Athena ;
- mettre en place une instance de concertation sur le modèle du Groupe de réflexion avec les associations de malades (GRAM) de l'Inserm.

Recommandation n°14 sur la poursuite des Plans nationaux sur les maladies rares

Au vu des résultats des deux premiers Plans, le comité recommande qu'un 3ème Plan soit mis en place pour répondre aux besoins des patients et de leurs familles. Ce 3ème Plan devra être élaboré en prenant en compte les treize recommandations précédentes.

Annexes

Annexe 1 : liste des acronymes

A-B

ABM : Agence de la biomédecine
AERES : Agence d'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur
AFM : Association française contre les myopathies
Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (aujourd'hui ANSM)
AMR : Alliance maladies rares
ANR ; Agence nationale pour la recherche
ANRS : France Recherche Nord&Sud Sida-HIV Hépatites
Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARS : Agence régionales de santé
ATIH : Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation
Athena : Alliance nationale des sciences humaines et sociales
Aviesan : Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé
BNDMR : Banque nationale de données maladies rares

C

CepiDC : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIC: Centre d'Investigation clinique
CNAV : Centre national d'assurance vieillesse
CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés
CNAMTS : Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
CNRS : Centre national de la recherche scientifique
CNSA : Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie
CoReSa : Comité pour la Recherche en Santé
COSPRO : comité de suivi et de prospective (du PNMR2)
CRB : Centre de ressources biologiques
CRMR : Centre de référence des maladies rares

D

DAEI : Direction des affaires européenne et internationales (ministères sociaux)
DGE : Direction générale des entreprises
DGCIS : Direction générale de la compétitivité, de l'industrie et des services (aujourd'hui DGE)
DGCS : Direction générale de la cohésion sociale
DGOS : Direction générale de l'offre de soins
DGRI : Direction générale pour la recherche et l'innovation
DGS : Direction générale de la santé
DHU : Département Hospitalo-Universitaire
DICOM : Délégation à l'information et à la communication (ministères sociaux)
DREES : Direction de la Recherche des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques
DSS : Direction de la sécurité sociale

E-F

ECRIN : *European Clinical Research Infrastructures Network*
ESFRI : *European Strategy Forum on Research Infrastructures*
EUCERD: *European Union Committee of Experts on Rare Diseases*

EURORDIS : *European organisation for rare diseases*
F-CRIN : *French clinical infrastructure network*
FMR : Fondation maladies rares
FSRM : Filière de santé maladies rares

H-I

HAS : Haute autorité de santé
HCERES : Haut Conseil de l'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur
HCSP : Haut Conseil de la santé publique
Idex : Initiatives d'excellence
IHU : Instituts hospitalo-universitaires
Imagine : Institut des maladies génétiques
INCa : Institut national du cancer
INPES : Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
Inserm : Institut national de la santé et de la recherche médicale
InVS : Institut de veille sanitaire
IRCEM : Institut de retraite complémentaire des employés de maison
IRDiRC : *International Rare Disease Research Consortium*
IReSP : Institut de Recherche en Santé Publique
ITMO : Institut thématique multi-organismes (d'Aviesan)
ITMO-SP : Institut thématique multi-organismes santé Publique

L-M

Labex : Laboratoires d'excellence
Leem : Les Entreprises du médicament
MERRI : Missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation
MIGAC : Missions d'intérêt général d'aide à la contractualisation
MR : maladies rares

O-P

ORPHANET : serveur d'information sur les maladies rares et les médicaments orphelins
PCRD : Programme-cadre de recherche et de développement
PHRC : Programme hospitalier de recherche clinique
PIA : Programme des Investissements d'Avenir
PIRAMIG : Pilotage des rapports d'activité des missions d'intérêt général
PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information
PNDS : Protocole national de diagnostic et de soins
PNMR : Plan national maladies rares
PNMR1 : Premier Plan national maladies rares
PNMR2 : Second Plan national maladies rares
PNSE : Plan National Santé-Environnement

S-U

SATT : Société d'accélération du transfert technologique
SHS : Sciences humaines et sociales
SIGAPS : Système d'interrogation, de Gestion et d'Analyse des Publications Scientifiques
SIGREC : Système d'Information et de Gestion de la Recherche et des Essais Cliniques
UNCAM : Union nationale des caisses d'assurance maladie

Annexe 2 : lettre de mission

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTE

Direction générale de l'offre de soins
Le Directeur général

Merc 2014/871

REÇU
16 JUIN 2014
Répondu le .....

MINISTERE DE L'EDUCATION NATIONALE, DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE

Direction générale de la recherche et de l'innovation
Le Directeur général

Paris, le 10 JUIN 2014

Monsieur le Président,

Le second plan national maladies rares a été rendu public le 28 février 2011. Ce plan interministériel est piloté par le ministère des affaires sociales et de la santé et plus spécifiquement par le Directeur Général de l'Offre de Soins (DGOS), en étroite coordination avec le Directeur Général de la Recherche et de l'Innovation (DGRI) du ministère de l'éducation nationale, de l'enseignement supérieur et de la recherche. Il arrivera à échéance fin 2014.

Le premier plan 2005-2008 a permis la mise en place d'une architecture structurant la prise en charge des patients atteints de maladies rares et le soutien aux actions de recherche. Son évaluation avait été conduite par le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP).

Le rapport remis en avril 2009 par le HCSP soulignait le progrès apporté par le plan en regard de la mise en réseau d'équipes qui n'avaient pas spontanément vocation à se rencontrer, et dont le dynamisme est attesté par le leadership français dans le domaine des maladies rares. Le rapport insistait également sur l'importance de consolider les solutions innovantes mises en place grâce au plan, et posait la question de leur pérennité : « cette préoccupation concerne tout particulièrement le dispositif des centres de référence, Orphanet et le financement de la recherche. Elle devra être prise en compte de manière prioritaire dans le prochain PNMR ».

Le rapport d'évaluation du premier plan pointait également certaines insuffisances et inquiétudes notamment sur le peu d'avancées en matière d'épidémiologie, le retard de la mise en place du dépistage, et une prise en charge des prestations occasionnant des inégalités, y compris pour la prise en charge sociale des handicaps liés aux maladies rares.

Les principales recommandations du rapport portaient sur la nécessité, dans le cadre du second plan, de consolider trois réalisations phares du premier plan : 1) les centres de référence, 2) Orphanet et le dispositif PHrC-GIS-Institut des maladies rares, 3) l'information et de la formation des professionnels de santé en général et en particulier sur la recherche et ses implications thérapeutiques. Le rapport d'évaluation soulignait également la nécessité de se doter pour le second plan d'un dispositif de pilotage et de suivi renforcé et d'indicateurs de suivi et d'évaluation.

.../...

Monsieur le Professeur Didier HOUSSIN
Président de l'AERES
20 rue Vivienne
75002 PARIS

...

La conception du second plan a pris en compte ces diverses recommandations. Nous souhaiterions vous confier la tâche d'évaluer ses résultats, en particulier les aspects liés à la recherche. Il s'agit des axes « Développer la Recherche sur les maladies rares » et « Amplifier les coopérations européennes et internationales ». L'évaluation de l'axe « Améliorer la qualité de la prise en charge du patient » sera proposée au Haut Conseil de santé Publique (HCSP). Les évaluations de l'AERES et du HCSP seraient menées de manières concomitantes et coordonnées.

L'évaluation des parties concernant la recherche permettra de mesurer les résultats en regard des connaissances fondamentales acquises, des progrès de la recherche translationnelle et clinique, et des avancées pour le diagnostic. Il conviendrait également de mesurer l'impact de la mise en place de structures telles la Fondation Maladies Rares et la cohorte Radico. L'évaluation d'Orphanet se ferait en lien avec le HCSP, compte tenu de ses missions impactant pour certaines le système de soin.

Pour mener à bien votre mission, vous ferez appel, en accord avec la DGRI, à un comité d'experts indépendants, qui réalisera l'évaluation et rendra les conclusions en son nom.

L'objectif de l'évaluation est également de dégager les grands axes de la politique devant être poursuivie pour les années avenir dans ce domaine très sensible, qui implique de nombreuses associations de patients et de familles.

Jean-Michel Heard, chef du secteur biologie et santé à la DGRI et Dominique Peton Klein, directeur de projet chargée des fonctions de secrétaire général du PNMR 2 à la DGOS, se tiennent à votre disposition pour vous apporter toute information utile sur ce dossier.

Nous souhaiterions une remise du rapport pour octobre 2015.

Dans l'attente de votre réponse nous vous prions d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de notre sincère considération.

Le Directeur général
de l'offre de soins

Jean DEBEAUPUIS

Le Directeur général de la recherche
et de l'innovation

Roger GENET

Annexe 3 : séances du comité d'évaluation

Toutes les auditions ont eu lieu au HCERES, 20 rue Vivienne 75002 Paris

Mardi 7 avril 2015

- M. Gérard Bréart, HCERES : introduction
- Mme Hélène Coulonjou et M. Patrice Dosquet, ministère chargé de la Santé, Mme Véronique Paquis et M. Jean-Michel Heard, ministère chargé de la recherche : présentation du 2ème Plan National pour les Maladies Rares (PNMR2)
- M. Didier Houssin, président du Haut Conseil de l'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur (HCERES) : présentation du HCERES
- Mme Céline Hubert et M. Nicolas Lévy, Fondation Maladies Rares (FMR)

Mercredi 8 avril 2015

- Mmes Daria Julkowska et Natalia Martin, MM. Bertrand Schwartz et Vincent Rouet, Agence Nationale de la Recherche (ANR)
- Mme Claire Lévy-Marchal, programme Centres d'Investigation Clinique (CIC)
- M. Olivier Blin, programme OrphanDev et réseau F-CRIN
- MM. Paul Landais et Rémy Choquet, Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR)
- Mme Annick Clément, MM. Jérôme Weinbach, Serge Amselem et Paul Landais, projet *Rare Diseases Cohorts* (RaDiCo)

Jeudi 9 avril 2015

- M. Yves Lévy, président de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et la santé (Aviesan)
- Mme Hélène Coulonjou, direction générale de l'offre de soins (DGOS), programme hospitalier de recherche clinique (PHRC)

Mardi 8 septembre 2015

- M. François Lemoine, cabinet du Secrétaire d'Etat à l'enseignement supérieur et la recherche
- M. Olivier Claris, conférence des présidents de Commission Médicale d'Etablissement des Centres Hospitaliers Universitaires (CME de CHU)
- Mmes Elisabeth Monnet, Régine Lefait-Robin et Ann Pariente-Khayat, Haut Conseil de la santé publique (HCSP), évaluation du volet soin du PNMR2
- M. Jean-Pierre Grunfeld, rapporteur du 2e Plan Cancer, président du conseil d'administration de la Fondation Maladies Rares (FMR)
- M. Serge Braun, directeur scientifique de l'association AFM-Téléthon
- Mme Dominique Péton-Klein, secrétaire générale du PNMR2
- M. Patrick Tejedor, président de l'association Vaincre la Mucoviscidose
- M. Yann Le Cam et Mme Anne-Sophie Lapointe, président et administratrice de la fédération d'associations EURORDIS
- Mmes Marie Leon et Christine Tabuenca, présidente et secrétaire générale de l'association pour la recherche sur la SLA (ARSLA)

Mercredi 9 septembre 2015

- M. Pierre-Olivier Couraud, président du conseil scientifique de la Fondation pour la Recherche Médicale (FRM)
- Mme Ana Rath, Directrice d'Orphanet
- Mme Ségolène Aymé, Coordinatrice du projet SUPPORT, *International Rare Diseases Research Consortium* (IRDiRC)
- M. Benoît Vallet, directeur général de la santé (DGS), MM. Patrice Dosquet et Arnaud de Guerra, direction générale de la santé
- M. Jean-Louis Mandel, responsable de l'équipe Médecine translationnelle et neurogénétique de l'Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC)
- M. George Dagher, Pôle recherche clinique de l'ITMO Santé Publique, responsable des Centres de Ressources Biologiques (CRB)
- M. Jean-François Deleuze, directeur général du Centre National de Génotypage (CNG)
- Mmes Florence Bordon Pallier et Sylvie Paulmier-Bigot et M. Christian Deleuze, comité maladies rares du Leem (Les Entreprises du Médicament)
- Mmes Hélène Dollfus et Sabine Sarnacki, vice-présidentes du PNMR2, chargées respectivement des volets recherche et soins
- M. Philippe Vigouroux, Conférence des Directeurs Généraux des Centres Hospitaliers Universitaires (CDGCHU)

Jeudi 10 septembre 2015

- Mme Françoise Thibault, secrétaire générale de l'Alliance Nationale pour les Sciences Humaines et Sociales (ATHENA)
- M. Alain Fischer, directeur de l'Institut Imagine, Hôpital Necker Paris
- M. Loïc Guillevin, chef du service de Médecine Interne et directeur du Centre de référence des vascularites nécrosantes et sclérodermies systémiques, Hôpital Cochin Paris
- M. Alexis Brice, directeur général de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM), directeur du centre de référence pour les maladies neurogénétiques, Hôpital Pitié-Salpêtrière Paris

Contribution écrite : M. Paul Gimenes, Alliance Maladies Rares

Annexe 4 : liste des personnes rencontrées

- Association Banque nationale de données maladies rares (BNDMR)
  - 25/02/2015 à 9h sur le site Necker
  - MM. Paul Landais et Rémy Choquet
  - MM. Gérard Bréart et Mathieu Goudard
- Agence Nationale de la Recherche (ANR)
  - 09/03/2015 à 14h dans les locaux de l'ANR
  - Mme Daria Julkowska et M. Bertrand Schwartz
  - MM. Gérard Bréart et Mathieu Goudard
- Projet *RAre DIseases COhort* (RADICO)
  - 10/03/2015 à 14h dans les locaux de RADICO
  - Mme Annick Clément et MM. Jérôme Weinbach, Paul Landais et Serge Amselem
  - MM. Gérard Bréart et Mathieu Goudard
- Fondation Maladies Rares :
  - 10/03/2015 à 16h dans les locaux d'AVIESAN
  - Mme Céline Hubert et M. Nicolas Levy
  - MM. Pierre Corvol, Gérard Bréart et Mathieu Goudard
- Institut national pour la santé et la recherche médicale, centres d'investigation clinique (Inserm, CIC)
  - Echange téléphonique avec Mme Claire Lévy-Marchal
  - Transmission le 17/03/2015 des documents à renseigner
- OrphanDev et F-CRIN
  - Echange téléphonique avec M. Olivier Rascol
  - Transmission le 17/03/2015 des documents à renseigner
- Direction générale de l'offre de soins (DGOS), programme hospitalier de recherche clinique (PHRC)
  - 26/03/2015 à 16h dans les locaux de la DGOS
  - Mmes Hélène Coulonjou, Ariane Galaup-Paci et Audrey Christophe
  - MM. Gérard Bréart et Mathieu Goudard
- Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan)
  - 01/04/2015 à 18h30 dans les locaux de l'Inserm
  - Mme Geneviève Chêne (ITMO SP) et MM. Yves Lévy (Inserm, Aviesan), Thierry Damerval (Inserm) et Thierry Frébourg (ITMO GGB)
  - MM. Pierre Corvol, Benoît Lesaffre, Gérard Bréart et Mathieu Goudard
- Institut national pour la santé et la recherche médicale, département de l'évaluation et du suivi des programmes (Inserm, DESP)
  - Mme Nicole Haeffner-Cavaillon
  - 04/05/2015 à 16h dans les locaux de l'Inserm
    MM. Pierrre Corvol, Gérard Bréart et Mathieu Goudard
  - 29/09/2015 à 14h30 dans les locaux de l'Inserm
    M. Pierre Corvol
- Secrétariat général du Plan National Maladies Rares
  - 08/06/2015 dans les locaux du Collège de France
  - Mme Dominique Péton-Klein
  - MM. Gérard Bréart, Mathieu Goudard et Pierre Corvol

Annexe 5 : organisation du système français de recherche et d'innovation

1- Une organisation en quatre grandes fonctions

- **L'orientation : définition de la politique de recherche, des grandes orientations et des objectifs généraux et du budget global de la politique publique de recherche et d'innovation**.
  Cette fonction mobilise principalement le parlement et le gouvernement. Le conseil stratégique de la recherche est chargé de proposer les grandes orientations de la stratégie nationale de la recherche, il intervient également dans le suivi de son évaluation. L'action de l'Etat se traduit également par la production d'un plan national pour l'innovation. Les collectivités locales et régionales sont également impliquées, par délégation de certaines compétences en matière d'enseignement supérieur et de recherche (élaboration d'un schéma régional de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation).
  La France inscrit son système de recherche et d'innovation dans l'Espace européen de la recherche (EER) qui a vu le jour en 2000, et qui traduit la volonté de l'Union européenne de mettre en place une politique européenne de la recherche, cohérente, concertée, fondée sur l'excellence scientifique, la compétitivité, l'innovation et la coopération.

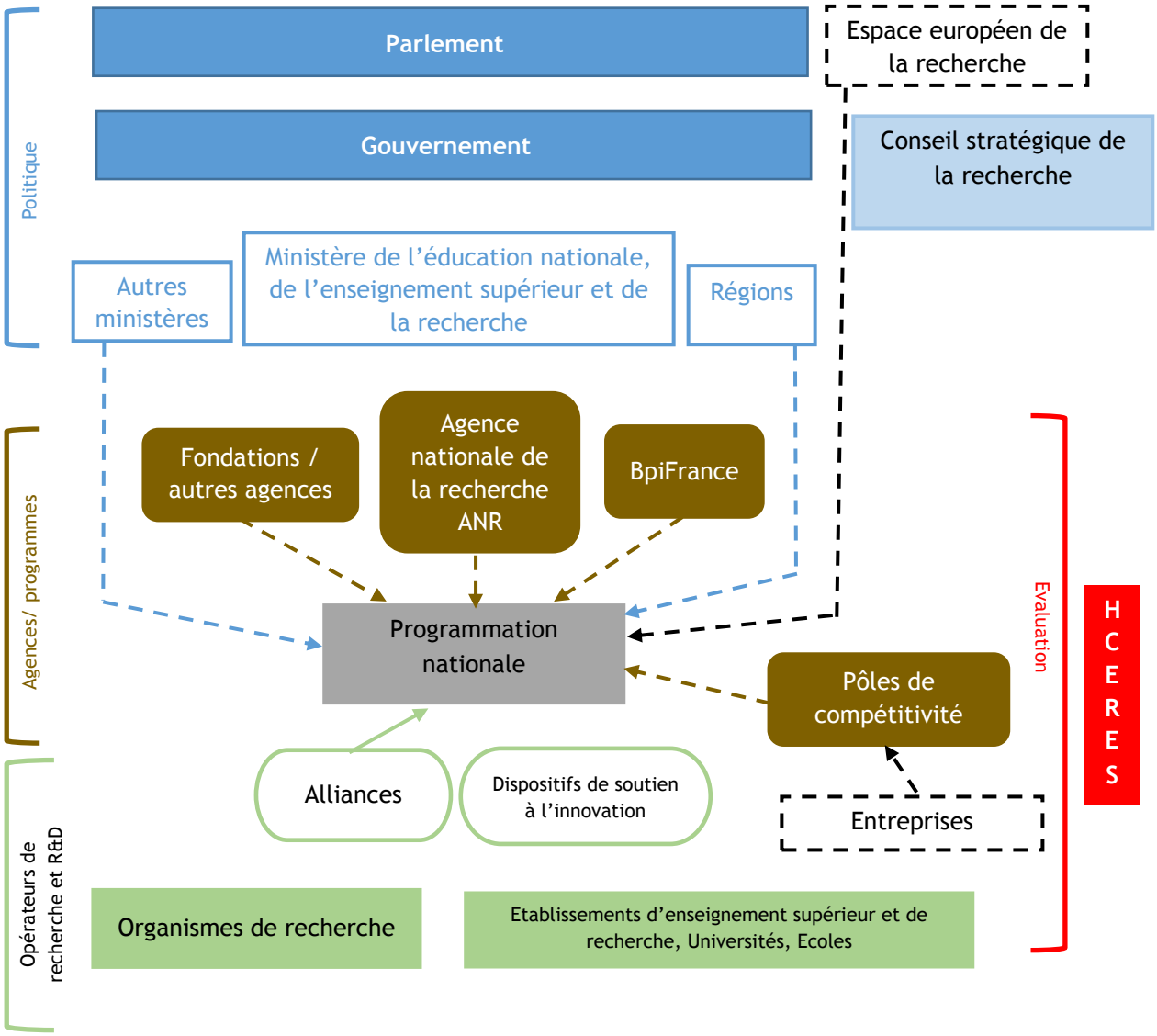
- **La programmation : formulation des priorités thématiques par secteur et affectation des ressources.**
  En dehors des dotations récurrentes et des contrats quinquennaux attribués par l'Etat aux opérateurs de la recherche, la programmation s'opère par l'intermédiaire principalement de l'Agence Nationale de la Recherche (ANR), agence de moyens, créée en février 2005, en charge notamment d'une partie de la mise en œuvre du Programme d'Investissements d'Avenir (PIA) et de BpiFrance[1], banque publique d'investissement filiale du groupe public Caisse des Dépots dédiée à l'aide aux entreprises. Les pôles de compétitivité constituent également des structures de soutien à l'innovation regroupant entreprises et équipes de recherche et pouvant contribuer à des actions de programmation.

- **La recherche proprement dite : mise en œuvre et développement des activités de recherche.**
  Trois grands types d'opérateurs de la recherche peuvent être distingués : établissements d'enseignement supérieur et de recherche (universités et écoles) ; organismes de recherche ; entreprises privées et publiques. Dans la sphère publique, les équipes et unités de recherche sont fréquemment communes aux organismes et aux établissements d'enseignement supérieur et de recherche. Les alliances coordonnent les principaux acteurs d'un domaine afin de concevoir des programmes thématiques de recherche et de développement cohérents avec la stratégie nationale. Les dispositifs de soutien à l'innovation contribuent au développement des partenariats pour la valorisation de la recherche et la création d'entreprises innovantes.

- **L'évaluation**
  L'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques contribue à l'évaluation de la stratégie nationale de recherche. Il procède tous les trois ans à une analyse de l'efficacité de la dépense publique, budgétaire ou fiscale consentie par l'État à la recherche conduite dans le secteur privé, y compris la recherche partenariale associant des structures publiques et privées[2].
  Le Haut conseil de l'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur (HCERES) constitue l'instance principale d'évaluation. Il peut conduire directement des évaluations aux niveaux des institutions, des formations et des équipes de recherche ou s'assurer de la qualité des évaluations réalisées par d'autres instances en validant les procédures retenues.

[1] BpiFrance a intégré OSEO, ancien établissement en charge du financement des PME françaises pour l'emploi et la croissance : innovation, investissement, international, création et transmission.
[2] Les résultats de cette étude font l'objet d'un rapport transmis au Gouvernement et aux commissions permanentes compétentes de l'Assemblée nationale et du Sénat.

2- Le schéma ci-dessous présente l'articulation des quatre fonctions et des acteurs



Annexe 6 : les Alliances nationales de recherche

1- Vocation et missions des Alliances

Les Alliances ont vocation à améliorer la coordination entre les acteurs d'un même champ de recherche, et à bâtir une réflexion prospective de long terme. Elles ont pour objectifs d'accroître la performance, la visibilité, le rayonnement international et de valoriser la recherche française.

Leurs missions sont les suivantes.

- Favoriser les partenariats de recherche et les synergies entre les acteurs publics et privés du secteur (organismes de recherche, universités et entreprises), en France et en Europe.
  Concevoir des programmes thématiques de R&D cohérents avec la stratégie nationale de recherche.
- Participer à l'élaboration de la programmation de l'Agence nationale de la recherche (ANR).
- Participer à la construction de l'espace européen de la recherche et à la coordination des efforts de recherche publique à l'international.

La France a mis en place en 2009 et 2010 cinq Alliances : sciences de la vie et de la santé, énergie, sciences et technologies de l'information, environnement, sciences humaines et sociales.

2- Les deux Alliances concernées par le Plan national sur les maladies rares : Aviesan, Athena

- Aviesan : Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé

www.aviesan.fr
Président : Yves Levy, Président-directeur général de l'Inserm
Date de création : avril 2009

Membres fondateurs : Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), Centre national de recherche scientifique (CNRS), Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA), Institut national de recherche agronomique (Inra), Institut national de recherche en informatique et en automatique (Inria), Institut de recherche pour le développement (IRD), Institut Pasteur, Conférence des présidents d'universités (CPU), Conférence des directeurs généraux de centre hospitalier universitaires.

Membres associés : Alliance pour la Recherche et l'Innovation des Industries de Santé (Ariis), Cirad, Etablissement français du sang (EFS), Fondation Mérieux, Ineris, Institut Curie, Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (RSN), Institut de recherche biomédicale des armées (IRBA), Institut Mines-Télécom, Unicancer.
Inria, IPEV, IRNS, LNE, Shom.

- Athena : Alliance nationale des sciences humaines et sociales

www.allianceathena.fr
Président : Alain Fuchs, Président directeur général du CNRS
Date de création : juin 2010

Membres fondateurs : CNRS, Conférence des grandes écoles (CGE), CPU, Institut national d'études démographiques (INED).

Membres associés : Inra, IRD, FMSH.

Annexe 7 : programme d'investissements d'avenir (PIA)

1- Les caractéristiques du PIA

Création en mars 2010.

But. Financer des investissements porteurs d'avenir pour l'économie et la société françaises. Il est utilisé très majoritairement pour des actions de soutien à la recherche et à l'innovation.

Budget. 35 milliards d'euros pour la première phase et 12 milliards pour une seconde phase démarrée en 2015.

Coordination. Le PIA est confiée au Commissariat Général à l'Investissement (**CGI**) créé pour l'occasion. L'Agence Nationale de la Recherche (**ANR**) s'est vue confier plus de la moitié du budget de la première phase avec la mission de l'utiliser pour favoriser la cohésion du système français de recherche et d'enseignement supérieur.

Actions. Les actions de recherche comprennent notamment des *Initiatives d'excellence* (**Idex**), des *Laboratoires d'excellence* (**Labex**), *des Equipements d'excellence* (**Equipex**), ainsi que des actions de valorisation dont la création de *Sociétés d'accélération du transfert de technologies* (**SATT**). Des actions plus spécifiques concernent la santé, les biotechnologies, les *Instituts Hospitalo-Universitaires* (**IHU**), les *Instituts de recherche technologique* (**IRT**) et les *Instituts de la transition énergétique* (**ITE**).

2- Les Initiatives d'excellence (Idex)

Les Idex visent à favoriser la constitution de groupements territorialement cohérents comprenant des établissements de recherche et d'enseignement supérieur (universités et grandes écoles) et des organismes de recherche et de développement, liés à leur environnement socio-économique et à visibilité mondiale. La gouvernance des Idex d'inscrit dans les dispositifs prévus par la loi du 22 juillet 2013 : fusions d'universités, communautés d'universités et d'établissements (Comue), associations.

Lors de la première phase du PIA (2010-20102), huit Idex ont été labellisés. Pour la deuxième phase, qui prendra effet à partir de 2016, la notion d'« *Initiative Science, Innovation, Territoires, Economie* » (**I-Site**) a été ajoutée. Les Idex doivent offrir un haut niveau d'excellence dans tous les domaines ; les I-Sites doivent offrir un haut niveau d'excellence focalisé sur des spécialités fortes, cohérentes avec leur environnement économique et territorial.

3- Les Instituts Hospitalo-Universitaires, les Laboratoires et les Equipements d'excellence

Les IHU ont pour mission de développer, dans leur domaine thématique, la recherche translationnelle en amplifiant les liens entre la recherche fondamentale et ses applications cliniques et industrielles. Les Labex et les Equipex sont des projets finançant soit des activités de recherche menées de façon coordonnée par un ensemble d'unités de recherche (Labex) soit une infrastructure de recherche utilisée en commun et de façon coordonnée (Equipex).

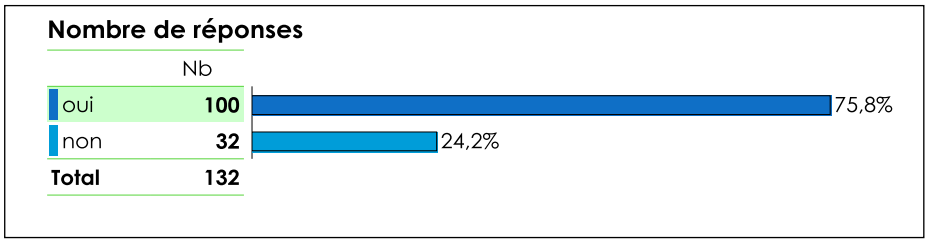
4- La valorisation de la recherche : les Sociétés d'accélération et de transfert technologique

Un montant de 856 M€ a été affecté à la création des SATT dont l'objectif essentiel porte sur la maturation de projets. Les établissements restent propriétaires de leur propriété intellectuelle. Les SATT sont la structure de valorisation des Labex et des Equipex, et s'articulent avec les Idex, dont les établissements porteurs font partie de leurs actionnaires.

Annexe 8 : résultats du questionnaire envoyé aux centres de référence

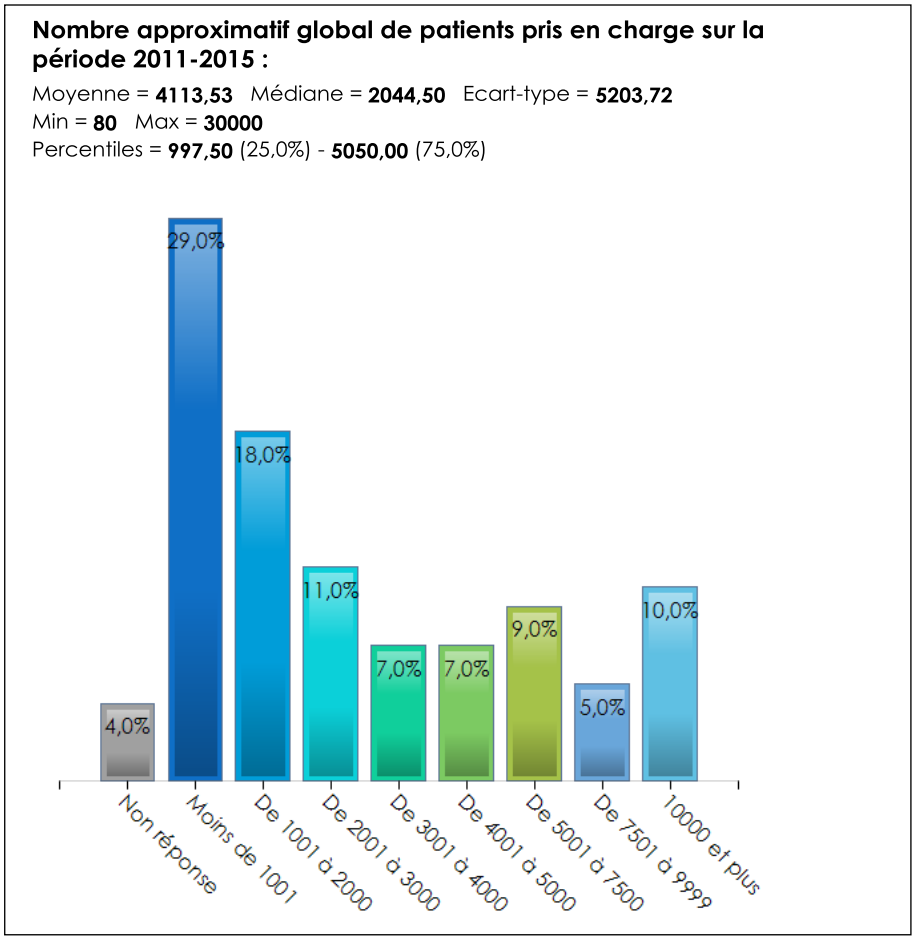
Pour interroger les CRMR sur leurs activités de recherche, le comité a élaboré un questionnaire qu'il a mis en ligne et diffusé le 24 juin 2015 auprès des sites coordinateurs des centres. Les données ont été recueillies entre fin juin et fin octobre 2015. Elles ont fait l'objet des traitements classiques d'harmonisation et de mise en cohérence.

Taux et qualité des réponses



Les destinataires du questionnaire ont été identifiés à partir de l'annuaire des centres identifiés dans le cadre de la remontée des rapports annuels d'activité *via* la plate-forme « PIRAMIG ». Sur 132 centres sollicités, 105 ont répondu, dont 5 trop partiellement (moins de 20 % du questionnaire) pour pouvoir être considérés. Les 100 réponses retenues sont renseignées à plus de 85 %.

Nombre de patients pris en charge par le centre sur la période



L'activité des centres a été caractérisée par le nombre de patients pris en charge sur la période 2011-2015. Ce nombre varie de 80 à 30 000 ; la médiane se situe à 2 045 avec le premier quartile à

998 et le troisième à 5050, la moyenne étant de 4113. 30 % des centres indiquent avoir pris en charge moins de 1 000 patients quand 10 % indiquent en avoir pris en charge plus de 10 000.

Implication dans des cohortes de patients

Le centre est-il impliqué dans une ou plusieurs cohorte(s) de patients ?

	Nb
Oui	92
Non	8
Total	**100**

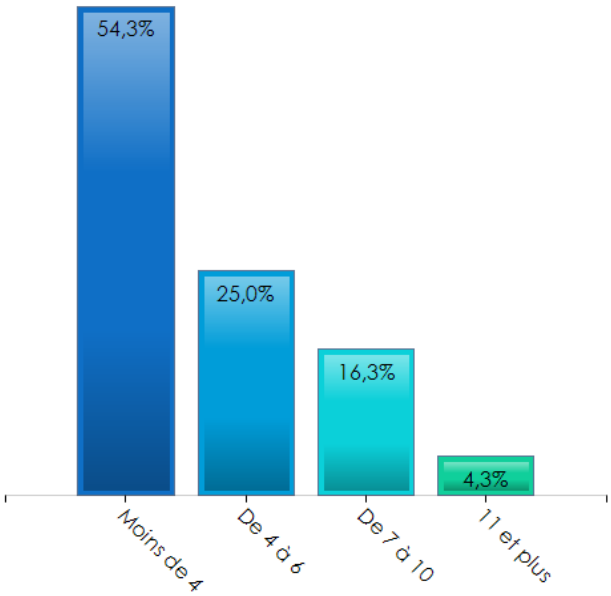


92 % des centres indiquent être impliqués dans une ou plusieurs cohortes de patients. Le nombre de cohortes par centre varie de 1 à 17, avec une médiane à 3 pour une moyenne à 4,23.

Préciser le nombre de cohortes :

Moyenne = **4,23** Médiane = **3,00** Ecart-type = **3,14**
Min = **1** Max = **17**

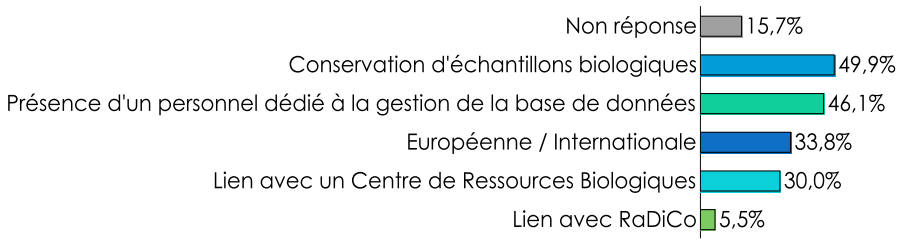
	Nb
Moins de 4	50
De 4 à 6	23
De 7 à 10	15
11 et plus	4
Total	**92**



Caractérisation des cohortes dans lesquelles sont impliqués les centres de référence

Préciser les caractéristiques de la cohorte :

	Nb
Non réponse	54
Conservation d'échantillons biologiques	171
Présence d'un personnel dédié à la gestion de la base de données	158
Européenne / Internationale	116
Lien avec un Centre de Ressources Biologiques	103
Lien avec RaDiCo	19
Total	**343**

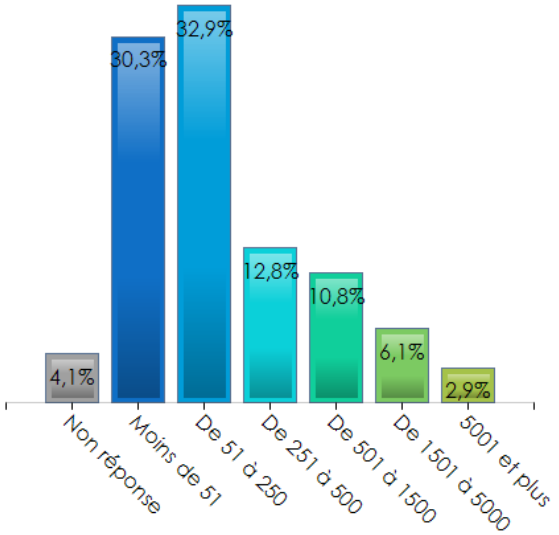


Sur les 343 cohortes recensées, 50 % intègrent une conservation d'échantillons biologiques et, dans 30 % des cas, le font en lien avec un Centre de Ressources Biologiques. La présence d'un personnel dédié à la gestion de la base de données est relevée pour 46 % des cohortes, tandis que près d'un tiers se font à l'échelle européenne voire internationale.

Précisez le nombre de patients inclus :

Moyenne = **700,18** Médiane = **150,00** Ecart-type = **2001,11**
Min = **0** Max = **20000**

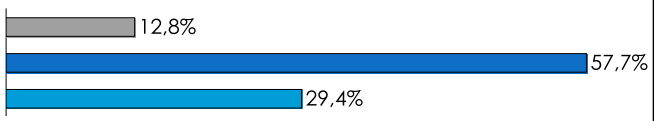
	Nb
Non réponse	**14**
Moins de 51	**104**
De 51 à 250	**113**
De 251 à 500	**44**
De 501 à 1500	**37**
De 1501 à 5000	**21**
5001 et plus	**10**
Total	**343**



La taille des cohortes varie de 0 dans le cas de projets en démarrage à 20 000 patients. La médiane se situe à 150 pour une moyenne proche de 700.

Est-ce que des publications ont été basées sur l'exploitation des données de la cohorte ?

	Nb
Non réponse	**44**
Oui	**198**
Non	**101**
Total	**343**



58 % des cohortes ont fait l'objet d'une exploitation ayant abouti à une ou des publications.

Financement des cohortes dans lesquelles sont impliqués les centres de référence

56% des cohortes décrites ont bénéficié d'un financement externe.

Cette cohorte a-t-elle bénéficié d'un financement externe ?

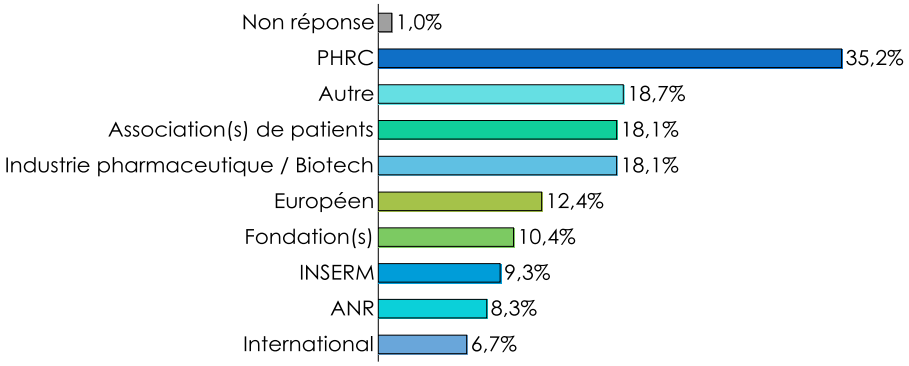
	Nb
Non réponse	**11**
Oui	**193**
Non	**139**
Total	**343**



Plusieurs sources de financement peuvent se cumuler, dont ceux provenant du PHRC dans un tiers des cas. Les associations de patients contribuent au financement de 18 % des cohortes, tout comme l'industrie pharmaceutique. Quatre types financeurs interviennent dans près de 10 % des cohortes : les programmes européens, les fondations, l'Inserm et l'ANR.

Indiquer la (ou les) source(s) de financement :

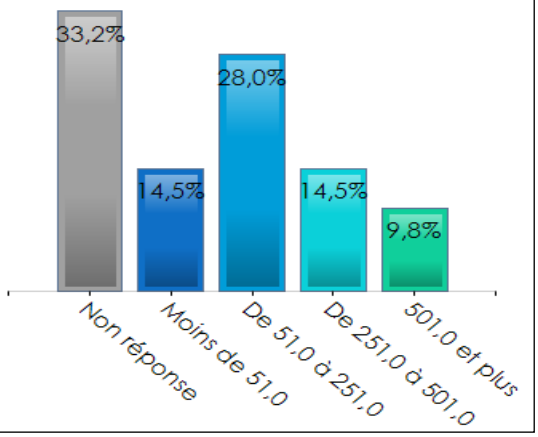
	Nb
Non réponse	**2**
PHRC	**68**
Autre	**36**
Association(s) de patients	**35**
Industrie pharmaceutique / Biotech	**35**
Européen	**24**
Fondation(s)	**20**
INSERM	**18**
ANR	**16**
International	**13**
Total	**193**



Préciser la somme totale obtenue *(en k€)* :

Moyenne = **317,34** Médiane = **160,00** Ecart-type = **527,59**
Min = **1,00** Max = **4247,00**
Percentiles = **11,40** (5,0%) - **1000,00** (95,0%)

	Nb
Non réponse	**64**
Moins de 51,0	**28**
De 51,0 à 251,0	**54**
De 251,0 à 501,0	**28**
501,0 et plus	**19**
Total	**193**



Pour deux tiers des cohortes financées, le montant est renseigné. La moyenne est de 317 k€, la médiane de 160 k€. 10 % des cohortes ont bénéficié d'un financement supérieur à 500 k€.

Implication dans des études de type investigation clinique ou essai thérapeutique

Le centre est-il impliqué dans un ou plusieurs essai(s) thérapeutique(s) ou investigation(s) clinique(s) ?

	Nb
Oui	**93**
Non	**7**
Total	**100**

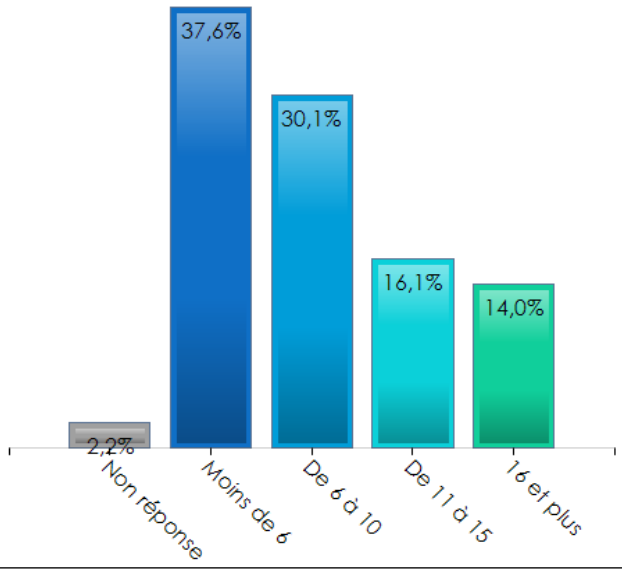


93 % des centres indiquent être impliqués dans au moins dans une étude d'investigation clinique et ou un essai thérapeutique.

Préciser le nombre d'essais thérapeutiques et d'investigations cliniques :

Moyenne = **8,87** Médiane = **7,00** Ecart-type = **7,32**
Min = **1** Max = **33**

	Nb
Non réponse	**2**
Moins de 6	**35**
De 6 à 10	**28**
De 11 à 15	**15**
16 et plus	**13**
Total	**93**



Le nombre d'études par centre varie de 1 à 33, avec une médiane à 7 pour une moyenne à 8,87.

Caractérisation des études dans lesquelles sont impliqués les centres de référence

Pour chacune des études dans lesquelles les centres sont impliqués, divers éléments de caractérisation ont été recueillis. Les 726 études recensées ont été rassemblées en une seule base.

Type d'étude

	Nb
Investigation clinique	**387**
Essai thérapeutique	**339**
Total	**726**



Les études peuvent être des investigations cliniques ou des essais thérapeutiques. La base contient les éléments relatifs à 387 investigations cliniques pour 339 essais thérapeutiques.

Nombre de patients par étude

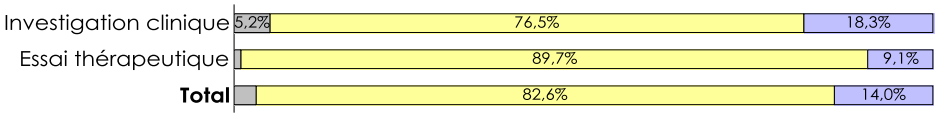
	nombre de patients				
	Moyenne	Min	Max	Médiane	Tx de réponse
Investigation clinique	**810,23**	**0**	**200000**	**61**	**92,8%**
Essai thérapeutique	**110,57**	**0**	**1156**	**53**	**95,6%**



Le nombre de patients participant aux études varie de 0 pour les études en démarrage à 200 000 pour les investigations cliniques et 1 156 pour les essais thérapeutiques. En moyenne, 810 patients sont intégrés dans les études cliniques pour 111 dans les essais thérapeutiques.

Financement externe des études

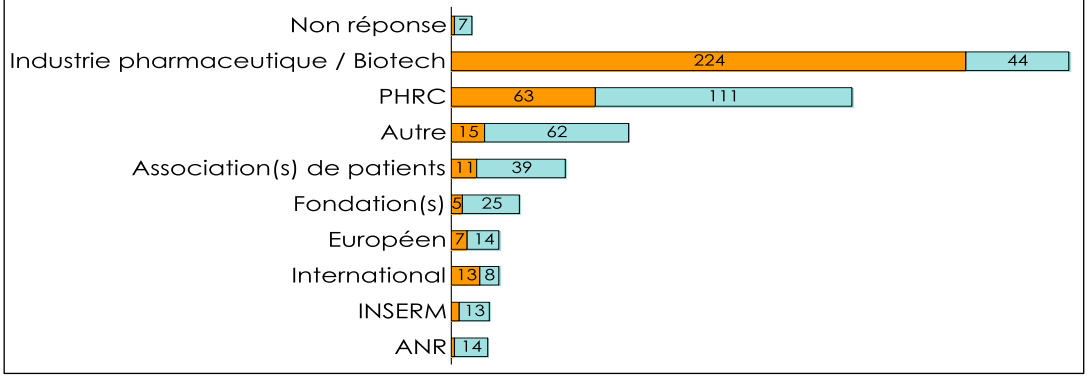
	Non réponse	Oui	Non	Total
Investigation clinique	**20**	**296**	**71**	**387**
Essai thérapeutique	**4**	**304**	**31**	**339**
Total	**24**	**600**	**102**	**726**



83 % des études ont fait l'objet d'un financement externe, 77 % pour les investigations cliniques, et pour 90 % dans le cas des essais thérapeutiques.

Type d'études financées

	Essai thérapeutique	Investigation clinique
Non réponse	**22,2%**	**77,8%**
Industrie pharmaceutique / Biotech	**83,6%**	**16,4%**
PHRC	**36,2%**	**63,8%**
Autre	**19,5%**	**80,5%**
Association(s) de patients	**22,0%**	**78,0%**
Fondation(s)	**16,7%**	**83,3%**
Européen	**33,3%**	**66,7%**
International	**61,9%**	**38,1%**
INSERM	**23,5%**	**76,5%**
ANR	**12,5%**	**87,5%**



L'industrie pharmaceutique concentre sa participation sur les essais thérapeutiques (84 % des études qu'elle soutient), et dans une moindre mesure (par le nombre d'études concernées) de même pour les financements internationaux. Tous les autres financeurs sont impliqués dans une part supérieure à deux tiers d'investigations cliniques parmi les études auxquelles ils contribuent.

Préciser la somme totale obtenue *(en k€)* :

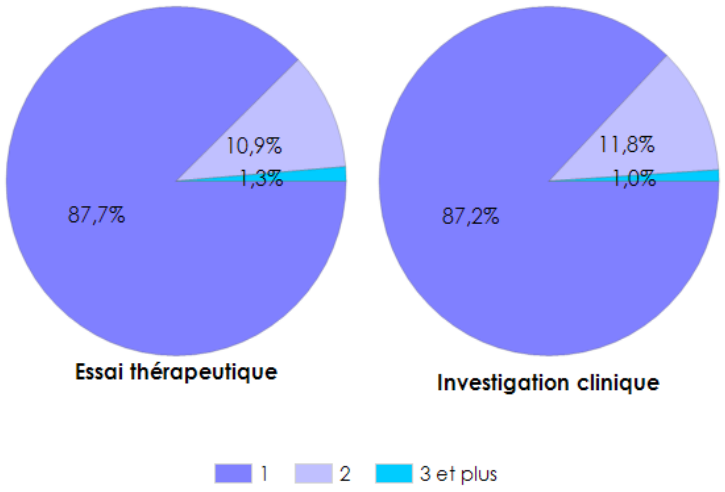
	Moyenne	Min	Max	Médiane	Effectif	Tx de réponse
Investigation clinique	**165,32**	**0,40**	**2300,00**	**83,00**	**202**	**68,2%**
Essai thérapeutique	**211,32**	**0,40**	**6000,00**	**50,00**	**155**	**51,0%**
Total	**185,29**	**0,40**	**6000,00**	**67,00**	**357**	**59,5%**



Lorsque le montant total du financement obtenu est renseigné, soit pour près de 60% des études, celui-ci est en moyenne de 185 k€. Cette moyenne est de 165 k€ pour les investigations cliniques, et de 211k€ pour les essais thérapeutiques (données fournies pour 51% des essais.

Nombre de financeurs externes

	1	2	3 et plus
Essai thérapeutique	**265**	**33**	**4**
Investigation clinique	**252**	**34**	**3**

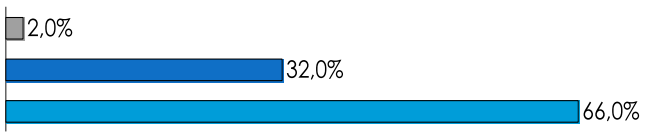


Les sources de financements sont multiples pour 13 % des études, sans différence majeure entre les investigations cliniques et les essais thérapeutiques.

Moyens humains pour le développement de la recherche

Le centre a-t-il bénéficié de création de postes pour exercer une activité de recherche sur les maladies rares durant la période 2011-2015 ?

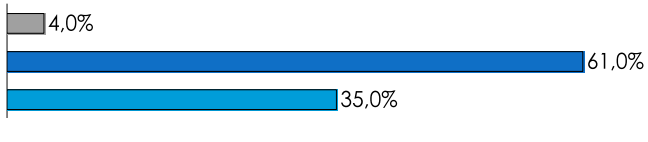
	Nb
Non réponse	**2**
Oui	**32**
Non	**66**
Total	**100**



Environ un tiers des centres indique avoir bénéficié de création de postes pour exercer une activité de recherche sur les maladies rares sur la période 2011-2015. 61 % des centres indiquent avoir bénéficié de doctorants ou de post-doctorants sur la période.

Le centre a-t-il accueilli des doctorants et/ou des post-doctorants pour exercer une activité de recherche sur les maladies rares durant la période 2011-2015 ?

	Nb
Non réponse	**4**
Oui	**61**
Non	**35**
Total	**100**

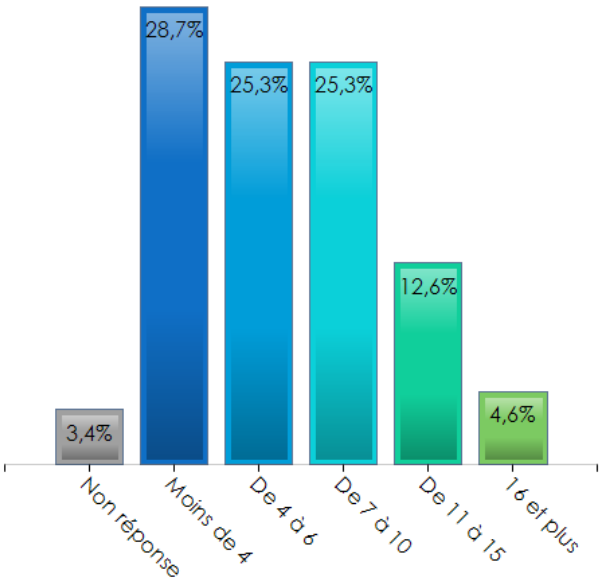


Collaboration avec d'autres centres de référence maladies rares

Précisez le nombre de centre de référence Maladies rares : si collaboration avec d'autres centres

Moyenne = **6,82** Médiane = **6,00** Ecart-type = **5,09**
Min = **1** Max = **27**

	Nb
Non réponse	**3**
Moins de 4	**25**
De 4 à 6	**22**
De 7 à 10	**22**
De 11 à 15	**11**
16 et plus	**4**
Total	**87**



La quasi-totalité des centres (96 %) indique collaborer avec un ou plusieurs autres centres.

Collaboration avec des unités de recherche

Le centre a-t-il des collaborations régulières avec une ou plusieurs unités de recherche (Université, Inserm, Cnrs,...) ?

	Nb
Oui	**99**
Non	**1**
Total	**100**

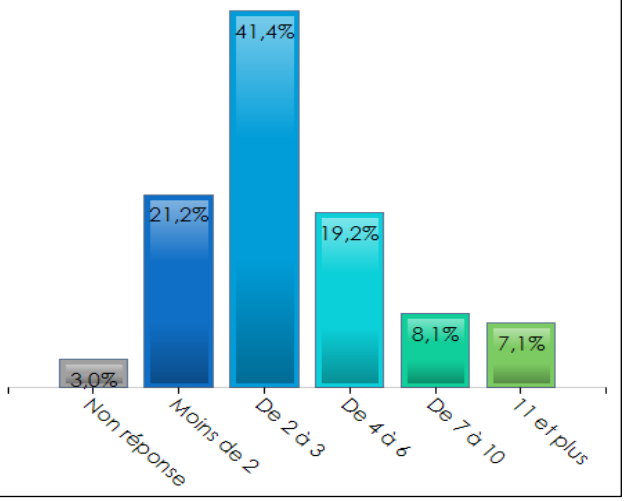


La quasi-totalité des centres (99 %) indique collaborer avec des unités de recherche.

Préciser le nombre d'unités de recherche :

Moyenne = **4,05** Médiane = **3,00** Ecart-type = **3,91**
Min = **1** Max = **21**

	Nb
Non réponse	**3**
Moins de 2	**21**
De 2 à 3	**41**
De 4 à 6	**19**
De 7 à 10	**8**
11 et plus	**7**
Total	**99**

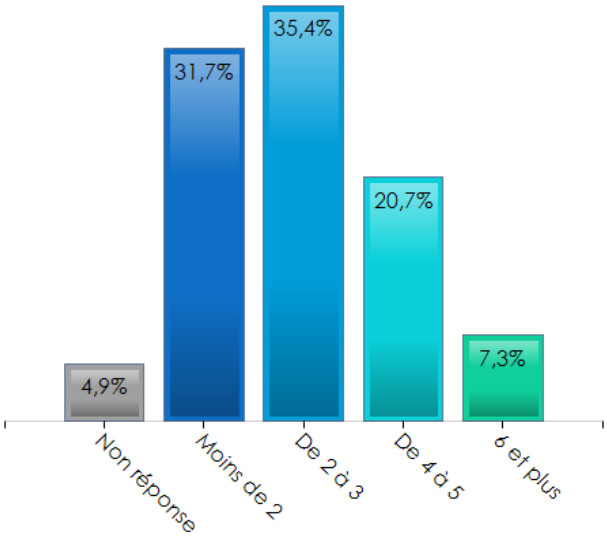


Implication dans des projets européens et internationaux

Préciser le nombre de projets européens ou internationaux : si participation à de tels projets

Moyenne = **2,73** Médiane = **2,00** Ecart-type = **1,95**
Min = **1** Max = **10**

	Nb
Non réponse	**4**
Moins de 2	**26**
De 2 à 3	**29**
De 4 à 5	**17**
6 et plus	**6**
Total	**82**



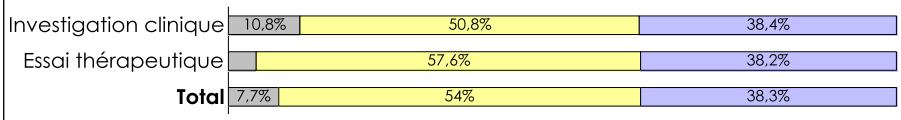
82 % des centres de référence sont impliqués dans des projets européens ou internationaux.

Publications

Près de 50 % des études décrites sont terminées (350 sur 723), et parmi elles 54 % ont produit des résultats à partir desquels au moins une publication a été tirée. Cette proportion est de 58 % pour les essais thérapeutiques et de 51 % pour les investigations cliniques.

Publications tirées des études terminées

	Non réponse	Oui	Non	Total
Investigation clinique	**20**	**94**	**71**	**185**
Essai thérapeutique	**7**	**95**	**63**	**165**
Total	**27**	**189**	**134**	**350**



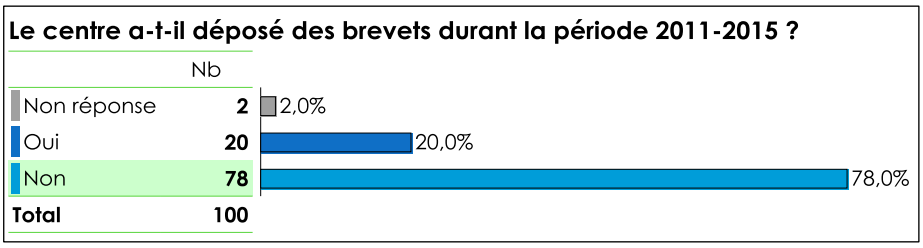
Le questionnaire envoyé aux centres demandait de citer les cinq publications les plus marquantes de la période 2011-juin 2015. Les 98 centres ayant renseigné cette rubrique ont publié dans des journaux de génétique à haut facteur d'impact et dans les meilleurs journaux généralistes et de spécialités. Le nombre d'article par revue est indiqué dans le tableau ci-dessous.

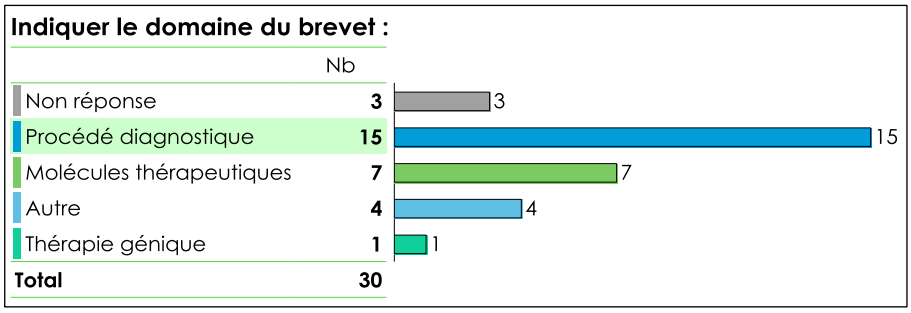
Revues de génétique	- Am J Hum Genetics	23
	- Nature Genet	12
	- J Med Genet	9
	- Human Mutation	7
	- Eur J Human Genet	5
	- Clin Genet	5
	- Human Mol Genet	3

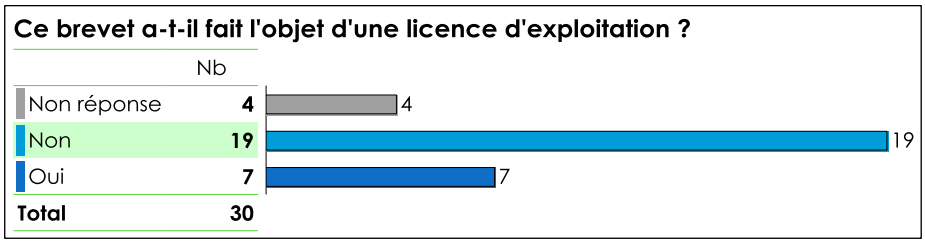
Revues « maladies rares »	- Orphanet J Rare Disease	23
	- J Inherited Metab	6
	- Mol Genet Metab	3
Revues généralistes phares	- Cell	2
	- Nature	1
	- Science	1
	- EMBO J	2
	- New Engl J Med	15
	- JAMA	3
	- Lancet	7
	- J Clin Invest	1
	- PloS One	13
Revues spécialisées phares	- Brain	12
	- Blood	10
	- Neurology	16
	- Hepatology	8
	- Gastroenterology	4
	- Circulation	2

Dépôt de brevets

30 brevets ont été déposés par 20 centres de référence durant la période 2011-2015. 12 centres déclarent avoir déposé 1 brevet, 6 centres 2 brevets et 2 centres 3 brevets. La moitié des brevets correspond à des procédés diagnostiques et un quart à des molécules thérapeutiques. 7 brevets ont fait l'objet d'une licence d'exploitation, dont 3 sont de type molécules thérapeutiques.







Annexe 9 : étude bibliométrique

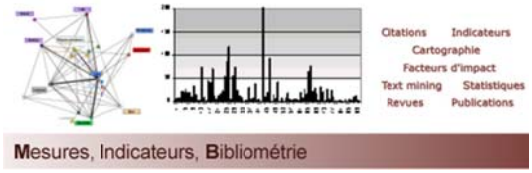
A la demande du comité HCERES, une étude bibliométrique a été menée par la cellule « *Mesures, Indicateurs, Bibliométrie* » du Département de l'évaluation et du suivi des programmes (DESP) de l'Inserm. Cette étude porte sur la période 2010-2015 et s'intéresse aux dix pays les plus impliqués selon le nombre de leurs publications.

Le rapport joint présente la méthode utilisée et les résultats obtenus.

L'étude s'est fondée sur la liste de plus de 2 800 syndromes ou maladies génétiques rares recensés par le site américain *Genetic Rare Diseases Information Center* (GARD). Les publications ont été comptabilisées, et leurs citations normées sur l'indice de citations moyen mondial de chaque domaine de façon à mesurer la visibilité du pays. La visibilité a aussi été analysée en s'appuyant sur les publications de forte visibilité au Top1% et 10%.

La France se situe au 7ème rang en termes de nombre de publications et entre les 4ème et 6ème rangs lorsque l'on considère les journaux au top 1%. La figure 1 du rapport exprime la part des publications des dix pays étudiés, et leur place dans le Top1% ; la figure 2 présente les 19 villes françaises ayant au moins 200 publications sur la période étudiée.

p.j. = 1 rapport



Instituts thématiques

Inserm

Institut national de la santé et de la recherche médicale

La recherche sur les Maladies rares en France : analyse bibliométrique (2010-2015)

Les maladies rares regroupent selon les bases de données de 6000 à 8000 pathologies différentes principalement d'origine génétique (80%) et affectent pour 50% les enfants à un âge très précoce. La commission européenne défini une maladie rare comme une maladie qui affecte moins d'1 personne sur 2000 alors qu'aux USA la prévalence est moins de 1 patients pour 200 000 habitants.

Certaines bases de données incluent également des maladies infectieuses et des cancers rares. Pour cette étude bibliométrique nous avons utilisé les mots clés issus du Genetic and *Rare Diseases* (*GARD*) Information Center du NIH et des principales maladies rares de la base Orphanet (voir méthodologie).

L'étude porte sur la production académique (articles originaux) mondiale des années 2010-2015 avec un focus sur les 10 pays les plus impliqués

La France est associée à 8643 publications sur la période 2010-2015 (Tableau 1), ce qui la positionne à la 7ème place mondiale en termes de production (Tableau 2). La 1ère place revient aux USA qui comptent près de 70% des publications associées aux maladies rares. L'Allemagne qui est en 2ème position regroupe moins de 10% des publications mondiales dans ce domaine.

L'ensemble des publications de la France a reçu 87698 citations sur la période (de 2010 à octobre 2015), soit en moyenne 10,1 citations par publication. Sachant que les citations sont très dépendantes du temps écoulé entre la date de publication et la date de l'étude, et qu'elles varient fortement en fonction des domaines, les citations de chaque publication ont été normées sur l'indice de citations moyen mondial de chaque domaine et chaque année de parution des publications. Il est ainsi possible de comparer la visibilité des pays avec des spécificités thématiques differentes. Les publications de la France ont une bonne visibilité puisque l'indice de citations normé moyen (IC normé moyen) correspond à 1,6 fois la norme mondiale. L'Angleterre et les USA ont les indices de citations normé moyen les plus élevés avec respectivement 1,99 et 1,98, ce qui indique que les publications de ces pays sont en moyenne 2 fois plus citées que la norme mondiale.

Décembre 2015
Céline Peltier, Ariane Dupuis & Nicole Haeffner-Cavaillon
Cellule Mesures, Indicateurs, Bibliométrie – Inserm

La visibilité des publications a également été analysée dans un contexte international en s'appuyant sur le nombre de publications de forte visibilité au Top1%[1] ou Top10% des publications les plus citées au monde (analyse par domaine et par année). L'excellence est mesurée par la part (%) des publications positionnées parmi les articles les plus cités dans le monde (Top1% ou Top10%). Par définition le monde positionne respectivement 1% ou 10% des publications dans le corpus des articles les plus cités de chaque domaine. Le pourcentage de publications de très grande visibilité au Top1% de la France est 2,3 fois supérieur au score mondial. Sa part de publications au Top10% est également supérieure au score mondial (17,4% versus 10%). Parmi les 10 pays les plus impliqués dans la recherche sur les maladies rares, 3 positionnent 3 fois plus de publications au Top1% que la norme mondiale : USA, England et Netherlands avec respectivement 3,4% ; 3,2% et 3% de publications au Top1%. La France se situe à la 6ème position mondiale en part publications au Top1% (Tableau 2)

La Chine montre un déficit de visibilité avec un IC normé moyen inférieur à 1 et des parts de publications aux Tops1% et 10% en dessous des normes mondiales.

En ce qui concerne la notoriété des journaux (évaluée par le facteur d'impact (IF) des journaux dans lesquels les publications sont parues), la France est aussi au-dessus du score mondial : l'IF normé moyen correspond à 1,2 fois la norme[2]. Cette notoriété est également attestée par la part des publications dans des journaux d'impact facteur supérieur à 20 (%Pub Jx généralistes=1,4%) ainsi que par la part de publications dans les meilleurs journaux de spécialité[3] (%Pub Jx Top1 spécialité=6,4%). On peut noter que la France est au 4ème rang en part de dans les meilleurs journaux de spécialité derrière Netherlands, USA et England (Tableau 2).

	Production	Visibilité des publications					Notoriété des journaux						
	Nb Pub Total	IC normé moyen	Nb Pub Top1%	% Pub Top 1%	Nb Pub Top10%	% Pub Top10%	IF Normé moyen	Nb Pub Journaux IF Top10	% Pub IF Top10	Nb Pub Jx généralistes	% Pub Jx généralistes	Nb Pub Jx Top1 spécialité	% Pub Jx Top1 spécialité
USA	86294	1,98	2946	3,4	19628	22,7	1,46	24039	27,9	1924	2,2	6723	7,8
England	11500	1,99	372	3,2	2648	23,0	1,41	3365	29,3	207	1,8	781	6,8
Germany	11319	1,62	279	2,5	2108	18,6	1,24	2624	23,2	167	1,5	624	5,5
Italy	9738	1,48	181	1,9	1603	16,5	1,13	2001	20,5	88	0,9	467	4,8
Japan	9348	1,01	97	1,0	972	10,4	0,96	1302	13,9	65	0,7	303	3,2
Peoples R China	8898	0,95	76	0,9	835	9,4	0,90	1180	13,3	44	0,5	234	2,6
France	8643	1,58	201	2,3	1504	17,4	1,24	2127	24,6	117	1,4	556	6,4
Canada	7125	1,77	198	2,8	1423	20,0	1,33	1700	23,9	120	1,7	443	6,2
Netherlands	5844	1,92	176	3,0	1308	22,4	1,42	1632	27,9	111	1,9	468	8,0
Spain	5063	1,44	98	1,9	789	15,6	1,14	1094	21,6	50	1,0	226	4,5

Tableau 1 : Indicateurs des 10 pays les plus impliqués dans les maladies rares

[1] Top1% et Top10%: Thomson Reuters classe toutes les publications par domaine (22 grands domaines) et par année en ordre décroissant de citations afin de définir des seuils de citations des premiers percentiles et déciles des publications les plus citées. Les publications au Top1% représentent donc des travaux d'excellence et les publications au Top10% représentent les publications de forte visibilité.

[2] L'IF de chaque journal est divisé par la moyenne des IF de son domaine

[3] Tous les journaux sont attribués à 1 des 22 domaines de Thomson Reuters et pour le domaine Clinical Medicine chaque journal est attribué à 1 seul sous domaine (20 sous-domaines) puis les journaux sont classés par ordre décroissant d'impact facteur (IF) et un seuil d'IF du premier centile est déterminé pour les domaines et sous-domaines (Pub Jx Top1 spécialité).

	Rang Nb Pub	Rang % Pub Top1%	Rang % Pub Jx généralistes	Rang % Pub Jx Top1 spécialité
USA	1	1	1	2
England	2	2	3	3
Germany	3	5	5	6
Italy	4	8	8	7
Japan	5	9	9	9
Peoples R China	6	10	10	10
France	7	6	6	4
Canada	8	4	4	5
Netherlands	9	3	2	1
Spain	10	7	7	8

Tableau 2 : Classement des pays en fonction des indicateurs.

Dans la figure 1, chacun des 10 pays est représenté par un rectangle proportionnellement à son nombre de publications. Cette représentation permet de voir que le nombre de publications des USA représente l'équivalent de l'ensemble des publications des 9 autres pays. La couleur des rectangles indique la part des publications au Top1% du pays (voir la légende).

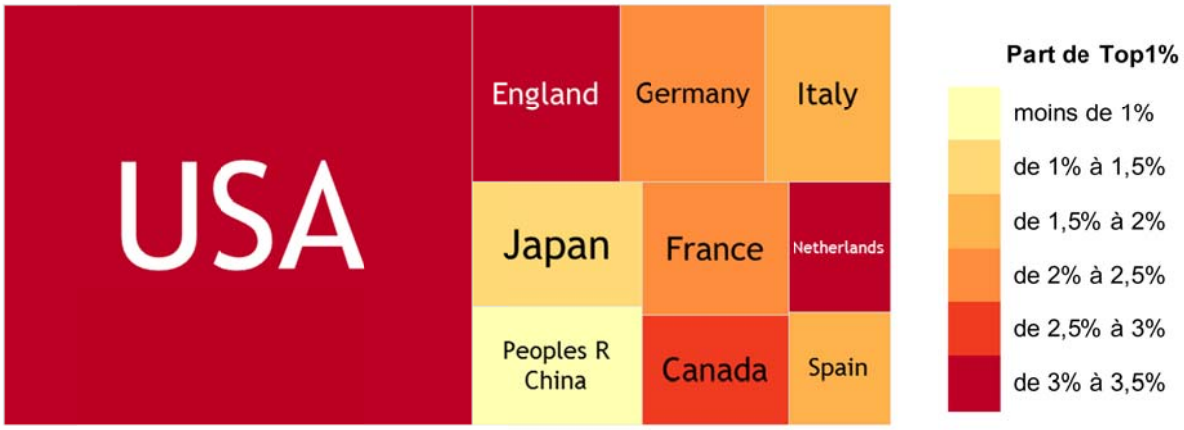


Figure 1 : Représentation du nombre de publications par pays

19 villes comptent au moins 200 publications sur la période 2010-2015 (Figure 2). Seule Tours ne compte pas de centre de référence des maladies rares. Excepté pour Nancy qui montre un déficit de visibilité (0,4% de publications au Top1%), pour chacune de villes représentées, les parts de publications au Top1% sont au-dessus des normes : elles vont de 1,2% pour Marseille à 4,3% pour Le Kremlin-Bicêtre, ce qui indique une très bonne visibilité internationale des publications. Chacune des villes publie entre 4% (Dijon) et 14,1% des articles dans les meilleurs journaux de spécialité. A titre de comparaison, 3,7% des publications de la France sont éditées dans ces journaux de plus forte notoriété.

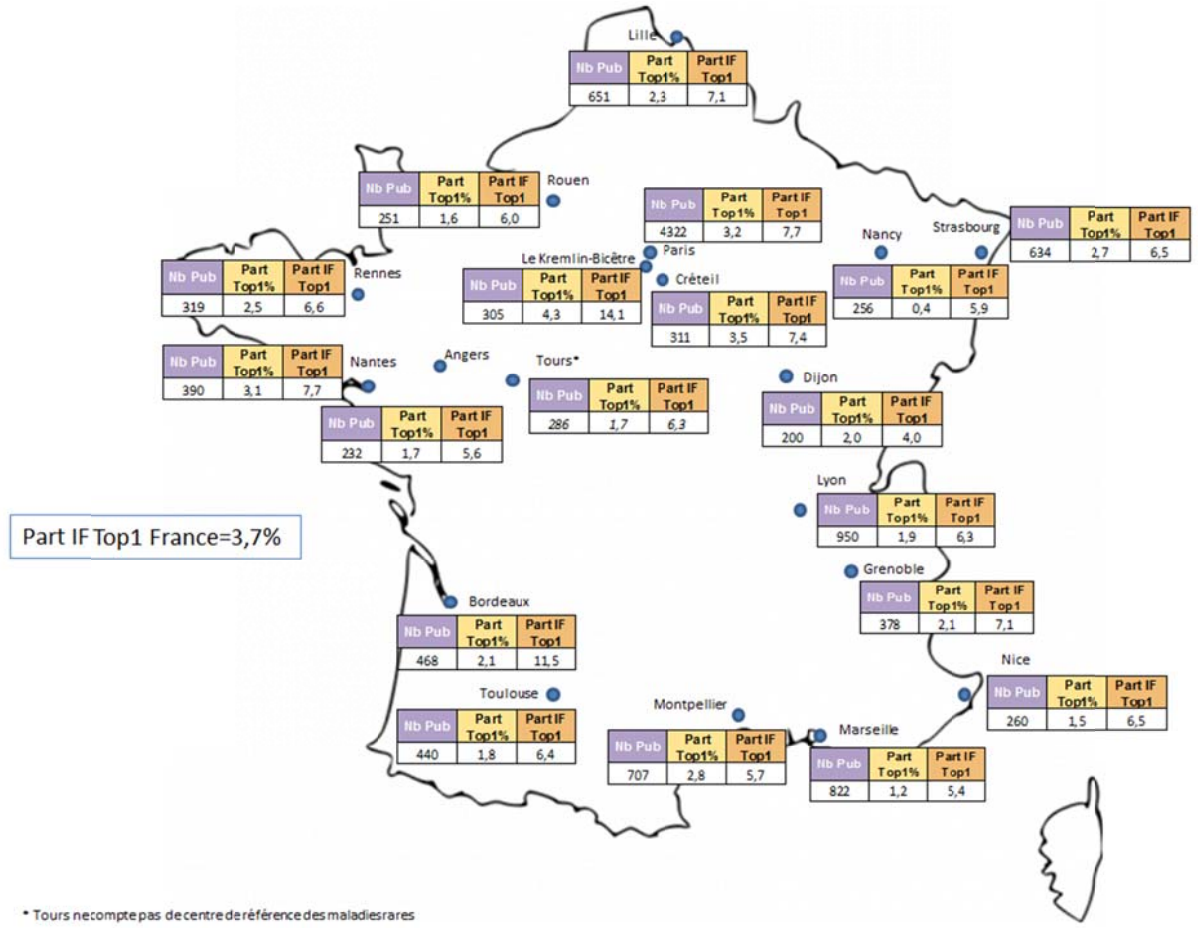
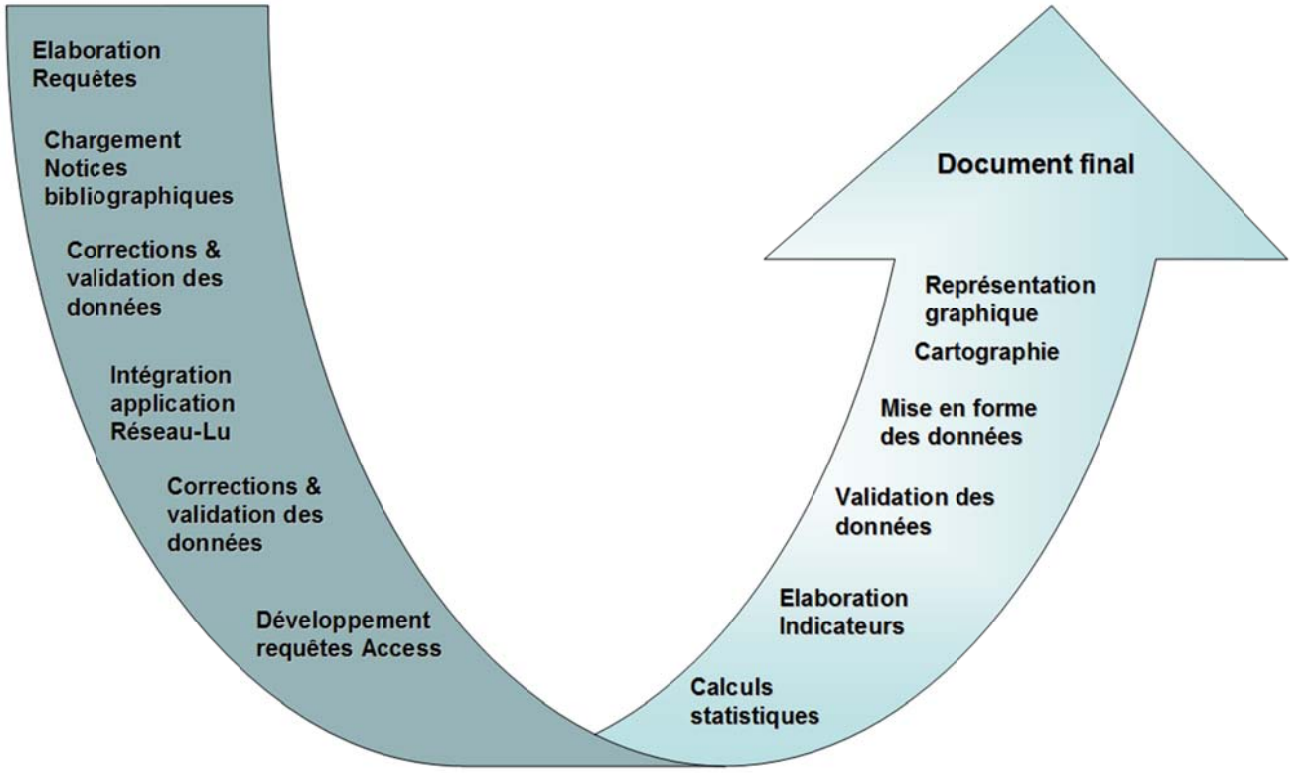


Figure 2 : Villes ayant au moins 200 publications sur la période 2010-2015

Méthodologie :

Cette étude a utilisé les données issues du Web of Science (Thomson Reuters) et les téléchargements des données ont été réalisés en octobre 2015. Cette banque de données est constituée de notices bibliographiques provenant du dépouillement systématique de plus de 11 000 revues scientifiques. Chaque notice bibliographique contient en plus des caractéristiques des publications, le nombre de citations reçues, les adresses de l'ensemble des auteurs ainsi que la liste des références aux autres articles scientifiques.



Les requêtes utilisées sont listées dans un document annexe.

Les indicateurs :

ICm : Indice de citation moyen= nombre de citations / nombre de publications

IC Normé: Nombre de citations de la publication divisé par l'indice de citation moyen du domaine en fonction de l'année de publication.

IC Normé moyen: moyenne des IC Normés.

Top1% et Top10% « **ESI Fields»**: publication dans le Top1% ou Top10% des publications mondiales les plus citées dans les 22 grands domaines Essential Science Indicators (ESI). Les publications sont assignées à un seul domaine par l'intermédiaire du journal où elles sont éditées. Chaque journal n'est assigné qu'à un seul des 22 domaines. Les seuils de citations du Top1% et Top10% sont actualisés par Thomson Reuters tous les deux mois.

IF : Impact Facteur du journal

IF Normé: Impact facteur du journal divisé par l'impact facteur moyen des publications mondiales du domaine.

IFNormé moyen: moyenne des IF Normés

Nb IFTop10: Le nombre de publications dans les journaux dont le facteur d'impact appartient au premier centile ou décile des IF des domaines ou sous-domaine pour « Clinical Medicine ».

Nb Pub journaux généralistes: Nombre de publications parues dans une sélection de journaux généralistes dont l'IF>20 : Nature Biotechnology, Cell Stem Cell, Nature Methods, New England Journal of Medicine, Lancet, JAMA, Nature Medicine, Nature Genetics, Cell, Nature Cell Biology, Nature, Science.

Nb Pub Top1 spécialité : Nombre de publications parues dans des journaux IF Top 1% de chaque spécialité