

**Haut Conseil de
la santé publique**

rapport

Évaluation du Plan national maladies rares 2005-2008

avril 2009

**Évaluation du Plan national maladies rares
2005-2008**

Évaluation du Plan national maladies rares 2005-2008

Le Haut Conseil de la santé publique

Créé par la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) est une instance d'expertise qui reprend en les élargissant les missions du Conseil supérieur d'hygiène publique de France et celles du Haut Comité de la santé publique, siégeant respectivement depuis 1848 et 1991.

Les missions

Les missions du Haut Conseil de la santé publique sont de :

- contribuer à la définition des objectifs pluriannuels de santé publique, évaluer la réalisation des objectifs nationaux de santé publique et contribuer au suivi annuel de la mise en œuvre de la loi ;
- fournir aux pouvoirs publics, en liaison avec les agences sanitaires, l'expertise nécessaire à la gestion des risques sanitaires ainsi qu'à la conception et à l'évaluation des politiques et stratégies de prévention et de sécurité sanitaire ;
- fournir aux pouvoirs publics des réflexions prospectives et des conseils sur les questions de santé publique.

Le Haut Conseil de la santé publique peut être consulté par les ministres intéressés, par les présidents des commissions compétentes du Parlement et par le président de l'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé.

L'aide à l'élaboration de la loi quinquennale de santé publique est un travail essentiel du Haut Conseil de la santé publique. En effet, le gouvernement précise, dans un rapport annexé au projet de loi, les objectifs de sa politique et les principaux plans d'action à mettre en œuvre. Le Haut Conseil produit à cette fin, un rapport d'analyse des problèmes de santé de la population et des facteurs susceptibles de l'influencer. Il fait notamment un état des inégalités socioprofessionnelles et des disparités géographiques en matière de santé.

La composition

Le Haut Conseil de la santé publique est composé de 140 experts qualifiés, nommés par le ministre pour une période de trois ans, et de 17 membres de droit.

Il est organisé en six commissions spécialisées : maladies transmissibles ; maladies chroniques ; risques liés à l'environnement ; sécurité des patients ; prévention, éducation et promotion de la santé ; évaluation, stratégie et prospective. La coordination est assurée par un collège.

Deux comités techniques permanents sont rattachés à la commission maladies transmissibles.

Le Plan national maladies rares 2005-2008	7
Avant-propos	9
L'évaluation du Plan national maladies rares	11
Cadre institutionnel de l'évaluation	11
Mandat	11
Les questions évaluatives	11
Méthode d'évaluation	12
Résumé de l'enquête qualitative auprès de personnes atteintes de maladies rares	13
Bilan de la mise en œuvre des axes du Plan national maladies rares	15
Axe n° 1	
Mieux connaître l'épidémiologie des maladies rares	15
Rappel des mesures	15
Constats	16
Propositions	20
Axe n° 2	
Reconnaître la spécificité des maladies rares	20
Rappel des mesures	20
Constats	21
Propositions	22
Axe n° 3	
Développer une information pour les malades, les professionnels de santé et le grand public concernant les maladies rares	23
Rappel des mesures	23
Constats	23
Propositions	27
Axe n° 4	
Former les professionnels de santé à mieux identifier les maladies rares	28
Rappel des mesures	28
Constats	28
Propositions	30
Axe n° 5	
Organiser le dépistage et l'accès aux tests diagnostiques	31
Rappel des mesures	31
Constats	32
Propositions	35
Axe n° 6	
Améliorer l'accès aux soins et la qualité de la prise en charge des malades	36
Rappel des mesures	36
Constats	36
Propositions	42
Axe n° 7	
Poursuivre l'effort en faveur des médicaments orphelins	43
Rappel des mesures	43
Constats	43
Propositions	46

Axe n° 8	
Répondre aux besoins d'accompagnement spécifique des personnes atteintes de maladie rare et développer le soutien aux associations de malades	47
Rappel des mesures	47
Constats	47
Propositions	49
Axe n° 9	
Promouvoir la recherche et l'innovation sur les maladies rares, notamment pour les traitements	49
Rappel des mesures	49
Constats	49
Propositions	54
Axe n° 10	
Développer des partenariats nationaux et européens dans le domaine des maladies rares	54
Rappel des mesures	54
Constats	55
Propositions	56
Synthèse des constats sur la mise en œuvre des axes du Plan	57
Synthèse générale : réponses aux principales questions de l'évaluation	59
Un réel problème de santé publique qui justifie l'existence d'un Plan	59
L'évaluation confirme la pertinence des objectifs et des actions du Plan	59
Un pilotage trop éclaté	60
Des dépenses globalement conformes aux engagements pris	60
Un manque de données sur le coût global du Plan	61
Une amélioration incontestable de la prise en charge des malades, mais des progrès restent à faire	61
Des inégalités dans le remboursement des prestations qui posent un problème d'équité	62
Conclusions générales : un effort justifié, des avancées à consolider, des insuffisances et des inquiétudes...	62
Un effort justifié	62
Des avancées à consolider	62
Des insuffisances et des inquiétudes	63
Recommandations	65
Pilotage et suivi	65
Les indicateurs de suivi et d'évaluation	66
Les points positifs à conforter	66
Les centres de référence	66
Orphanet	66
La recherche et les avancées thérapeutiques	67
Les insuffisances à combler	67
Annexes	69

Le Plan national maladies rares 2005-2008

Une maladie rare est définie par une prévalence faible, inférieure à 5 personnes atteintes pour 10 000 habitants. Il existe de très nombreuses maladies rares : au moins 7 000 sont répertoriées à l'heure actuelle. Une origine génétique a été mise en évidence pour environ 80 % d'entre elles. La génétique a été pendant les deux dernières décennies une source de progrès considérables : la recherche sur les mécanismes des maladies rares et sur les possibilités thérapeutiques a remarquablement avancé.

L'insuffisance des connaissances et la difficulté d'accès à l'information liée à la diversité des pathologies font de ces maladies un champ à part, réunissant des affections de spécialités variées, unies par leur rareté et par les interrogations qu'elles suscitent. Ce champ est tellement vaste, et parfois les malades si peu nombreux, qu'il n'est pas envisageable que les professionnels de santé puissent en connaître l'ensemble. Le diagnostic est souvent tardif et l'errance diagnostique source de retard pour la prise en charge spécifique. L'expertise est assurée par les professionnels spécialisés. Ceux-ci ont une double mission : ils prennent en charge des patients et ont des activités de recherche sur le sujet. Pour certaines de ces maladies, des progrès thérapeutiques remarquables ont récemment éclairé la scène. Pour beaucoup d'autres, il n'existe pas encore de traitement spécifique. Les principaux enjeux de ces dernières décennies était de mettre à disposition des professionnels de première ligne comme des patients et de leur famille, des informations fiables, adaptées et évolutives ; de favoriser l'accès pour tous à une prise en charge optimale ; et, contrepartie indissociable, de dynamiser et soutenir les efforts de recherche.

Les maladies rares et les handicaps qu'elles entraînent peuvent provoquer l'isolement social et psychologique des malades et de leurs proches. De nombreux malades et professionnels de santé combattent cet isolement au sein de mouvements associatifs qui concernent une maladie spécifique ou un groupe de maladies. Ces associations sont regroupées au niveau européen dans Eurordis (European Organization for Rare Diseases) ou à l'échelon national en fédérations de maladies rares (en France : la Fédération des maladies orphelines (FMO), Alliance maladies rares (AMR)), présentes dans neuf pays européens.

En dépit de l'absence d'études épidémiologiques exhaustives, on estime qu'environ 6 % de la population mondiale est atteinte d'une maladie rare (soit 4 millions de personnes en France et 24 millions en Europe). La majorité de ces maladies apparaissent précocement dans la vie — quoique certaines puissent ne se révéler qu'à l'âge adulte — réduisent l'espérance de vie et risquent d'entraîner un décès dans la petite enfance ou un handicap lourd.

Depuis les années quatre-vingt-dix, la France s'est dotée d'une politique spécifique sur les maladies rares et les médicaments orphelins, en lien avec les associations de malades, en

particulier avec l'Association française contre les myopathies : création d'une « mission des médicaments orphelins » (1995); financement du serveur d'information Orphanet (1997) et d'une ligne d'assistance téléphonique (Allo-gènes créée en 1995, devenue Maladies rares info services); financement de la recherche clinique et des essais thérapeutiques sur les maladies rares dans le cadre du Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) (2001); mise à disposition de la liste des essais cliniques par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) (2002); création d'un groupement d'intérêt scientifique intitulé « Institut des maladies rares » (GIS-Institut des maladies rares) (2002); regroupement géographique d'Orphanet, Eurordis, Maladies rares info services, Alliance maladies rares et du GIS-Institut des maladies rares au sein de la Plateforme maladies rares, créée en juillet 2001. Cette politique volontariste française a contribué à l'adoption en janvier 2000 du règlement européen sur les médicaments orphelins. Le Plan national maladies rares (PNMR) 2005-2008 s'est donc développé sur des structures préexistantes, et a suscité l'ouverture de nouveaux chantiers.

Le but du PNMR, inscrit dans la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004, était de développer et de renforcer les initiatives précédentes et d'en accroître la synergie.

L'objectif général de ce Plan, qui est d'assurer l'équité pour l'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge des personnes souffrant d'une maladie rare, se décline en dix axes stratégiques.

- Axe n° 1 Mieux connaître l'épidémiologie des maladies rares**
- Axe n° 2 Reconnaître la spécificité des maladies rares**
- Axe n° 3 Développer une information pour les malades, les professionnels de santé et le grand public concernant les maladies rares**
- Axe n° 4 Former les professionnels de santé à mieux identifier les maladies rares**
- Axe n° 5 Organiser le dépistage et l'accès aux tests diagnostiques**
- Axe n° 6 Améliorer l'accès aux soins et la qualité de la prise en charge des malades**
- Axe n° 7 Poursuivre l'effort en faveur des médicaments orphelins**
- Axe n° 8 Répondre aux besoins d'accompagnement spécifique des personnes atteintes de maladie rare et développer le soutien aux associations de malades**
- Axe n° 9 Promouvoir la recherche et l'innovation sur les maladies rares, notamment pour les traitements**
- Axe n° 10 Développer des partenariats nationaux et européens dans le domaine des maladies rares**

Avant-propos

L'examen du PNMR montre des résultats très positifs pour quelques-uns de ses axes les plus importants (accès aux soins, recherche, information des malades et des médecins...). Les résultats sont en revanche insuffisants, voire absents, pour d'autres (épidémiologie, formation des professionnels, organisation du dépistage). Aux actions déjà initiées qui se heurtaient à une insuffisance de moyens, le Plan a apporté une aide indiscutable. Quant aux chantiers nouveaux, le recul manque encore pour juger de l'efficacité du Plan. Certains projets, sans moyens financiers, n'ont fait l'objet que d'annonces ; la réflexion préalable sur les modes d'action a manqué et a invalidé le développement d'autres projets.

De l'analyse du Plan naît une certaine satisfaction, conforme au jugement globalement positif exprimé par ses principaux acteurs. Cette impression générale ne doit toutefois masquer ni une réalité plus contrastée, ni les difficultés à venir : nous ne sommes qu'au début de la construction d'un nouveau segment de la politique de santé. Le premier Plan nous lègue une infrastructure de l'édifice mais si l'effort n'est pas soutenu, ce socle deviendra rapidement inutile. La France a pris en matière de maladies rares une position de leader européen et se doit de garder ce rang. Le Plan a suscité des attentes multiples. Il a permis à des malades de sortir de l'ombre et à des médecins ou à des chercheurs de voir leurs efforts reconnus. Il est difficile pour les uns de vivre avec une maladie chronique et dont, de surcroît, personne ne connaît le nom. Pour les autres, les petits bataillons qui luttent contre les maladies rares font figure d'hoplites perdus au loin des réalités sanitaires, face aux chars d'assaut qui attaquent les grandes pandémies, le cancer ou les maladies cardiovasculaires habituelles. Reconnaître et soutenir le combat des malades, des associations, des médecins fut une étape indispensable.

Au-delà, les maladies rares sont en voie de constituer un modèle conceptuel et méthodologique valable pour l'ensemble des sciences de la santé :

- parce qu'elles sont l'exemple même du continuum dans la rigueur entre la recherche fondamentale et la clinique. À ce titre, elles ont largement bénéficié des progrès de la biologie moléculaire mais elles ont aussi contribué à ces progrès et ont permis de mieux comprendre la physiologie : les dysfonctionnements induits par la mutation d'un gène, par exemple, per-

mettent de connaître le rôle de ce gène puis d'avancer dans la physiopathologie de certaines maladies fréquentes. De ce fait, les progrès réalisés dans le champ des maladies rares sont des progrès scientifiques, médicaux, thérapeutiques qui vont bien au-delà de ce champ¹ ;

- parce que les maladies rares ont bouleversé pratiques médicales et rapports médecins-malades : le rôle éminent joué par les associations de malades a modelé progressivement le regard de la société. L'Association française des hémophiles est née en 1955, l'Association française contre la myopathie en 1958, rejoignant le combat de l'Association des paralysés de France, fondée en 1933 par quelques jeunes poliomyélitiques. Ces associations de solidarité entre les malades, d'interface entre leur monde et celui des soignants, d'information et de sensibilisation du grand public ont largement montré que ce combat était un combat pour la dignité de l'homme ;

- parce que leur rareté même est source d'enseignements : elle conduit les malades à s'unir en transcendant les frontières de classe, de pays ou de culture, et les médecins et chercheurs à mettre leurs efforts en commun au-delà des querelles d'écoles ou des concurrences nationales. Le caractère européen des fédérations d'associations et le nombre de groupes de travail internationaux de médecins, de paramédicaux ou de scientifiques travaillant sur les mêmes maladies rares l'attestent ;

- parce que les efforts qui les concernent s'inscrivent dans la durée : la plupart des malades ne guérissent pas. Les traitements ont diminué la fréquence et la gravité des complications, améliorant, pour beaucoup, la qualité de vie. Mais un fait demeure : la plupart des maladies rares entraînent un long dialogue entre un malade et un système de santé et d'aide. A ce titre, elles agissent comme un révélateur des défauts et des progrès de toutes les prises en charge : diagnostic, insertion scolaire, transition enfants-adulte, aides sociales, conseil génétique, milieu professionnel, solidarité citoyenne...

Le succès même du premier Plan doit conduire à s'interroger sur ses manques et à proposer des inflexions dans sa conduite, pour l'adapter dans les années à venir.

1. On peut citer par exemple le métabolisme du fer dont des aspects importants et encore inconnus ont été récemment décryptés grâce à l'étude de quelques malades exceptionnels.

L'évaluation du Plan national maladies rares

Cadre institutionnel de l'évaluation

L'une des missions du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) est d'évaluer les plans stratégiques de la loi de santé publique de 2004. L'évaluation du PNMR a été confiée à un comité d'évaluation (Codev), copiloté par un membre du HCSP et par un expert extérieur, clinicien. Ce comité était composé de dix personnes, pour la plupart membres du HCSP, experts en santé publique, en économie, et en sociologie (Annexe 2, page 73).

Mandat

Selon les termes du mandat rédigé en janvier 2008 par le président du HCSP, l'évaluation doit répondre aux questions suivantes.

- Les questions soulevées et les objectifs choisis sont-ils pertinents ?
- Les actions inscrites dans le Plan sont-elles de nature à permettre l'atteinte des objectifs ?
- Dans quelle mesure les actions prévues ont-elles été mises en œuvre ? Les budgets consentis ont-ils été orientés de manière à servir au mieux les objectifs ?
- Quel est l'impact du Plan ? c'est-à-dire l'atteinte de l'objectif n° 90 de l'annexe à la loi de santé publique : « Assurer l'équité pour l'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge des maladies rares » ?
- Quel est le rôle du HCSP dans la conception et l'organisation des programmes de dépistages (rôle prévu dans le Plan) ?
- Quel a été le développement de partenariats européens dans les domaines du diagnostic, de la surveillance, de la prise en charge (entre autres des médicaments orphelins) et de l'établissement d'indicateurs de suivi dans le domaine des maladies rares ?

Les questions évaluatives

À partir de ce mandat, le Codev a décliné les questions évaluatives autour de six grandes thématiques.

I Évaluation de la mise en œuvre du Plan

- Quel est l'état d'avancement des différentes mesures prévues dans le Plan ?
- Quelles sont les évolutions constatées entre le Plan annoncé et les mesures effectivement décidées ?
- Peut-on dresser un bilan financier du Plan ? Peut-on identifier les critères de choix des opérateurs et de définition des montants alloués ?
- La mise en œuvre du Plan s'est-elle accompagnée d'une mobilisation des acteurs administratifs, médicaux et associatifs ? Comment a été organisé le suivi ?
- De manière générale, comment la gouvernance du Plan a-t-elle été organisée ? Quels sont les principaux obstacles rencontrés dans la mise en œuvre des mesures ?

II Analyse de l'impact en termes d'équité

- Les malades ont-ils tous accès à une prise en charge compétente et aux meilleurs traitements disponibles ?
- Les malades obtiennent-ils une information fiable et précise sur leur maladie ?
- Le Plan a-t-il permis des progrès dans la qualité de la prise en charge, au plan médical et paramédical et au plan de l'accompagnement social ? Sur tout le territoire ?
- Comment évolue la prise en charge financière ? Le coût restant à la charge des familles ?
- Quelle est la perception du Plan par les malades et leur famille ? Se sentent-ils mieux reconnus et pris en charge par la collectivité depuis la mise en œuvre du Plan ?
- Quel est le point de vue des associations à ce sujet ?

III Effets du Plan en termes d'amélioration de la réponse médicale

1. La clinique

- Que peut-on attendre à court et moyen terme des actions entreprises pour améliorer l'efficacité des soins ?
- Les conditions de travail ont-elles changé pour les professionnels du fait de la mise en place des centres de référence ? Dans quel sens ? L'efficacité a-t-elle évolué ?
- Le Plan a-t-il influencé ou bénéficié des actions européennes concernant les maladies rares (programme de santé publique) et les médicaments dits orphelins ?

2. La recherche

- Le Plan a-t-il permis de dynamiser les efforts de recherche et de mieux les coordonner au plan national et européen (6^e et 7^e programmes cadres) ?
- A-t-il permis de mieux insérer la recherche française dans la recherche internationale ?
- Cet effort de recherche a-t-il déjà produit des résultats, notamment en matière de diagnostic et de traitement ? en termes de publications internationales d'une part, de diagnostic et de traitement effectifs d'autre part ?

IV Pertinence des objectifs

- Le Plan reflète-t-il les conclusions des travaux préparatoires ? Les écarts éventuels sont-ils justifiés ?
- Existe-t-il des éléments nouveaux qui conduiraient aujourd'hui à formuler différemment les objectifs du Plan ?
- Quels éléments peut-on mettre en avant pour justifier l'effort financier consacré au Plan au regard d'autres priorités de santé publique ?

V Les actions inscrites dans le Plan sont-elles de nature à permettre l'atteinte des objectifs ?

VI L'utilisation de l'évaluation du Plan pour préparer l'avenir

L'analyse du fonctionnement du Plan actuel peut-elle permettre :

- d'améliorer sa pertinence par la modification de certains objectifs (ajouts, abandons, reformulations...)?
- de repenser les partenariats nationaux et internationaux ?
- d'améliorer le fonctionnement de ses structures et systèmes piliers (centres de référence, centres de compétence, Orphanet, structures de recherche...)?
- de préparer les indicateurs et la méthode d'évaluation du prochain Plan ?

Méthode d'évaluation

Le Codev regrette de n'avoir pu disposer d'un rapport de suivi administratif et budgétaire des différents axes du PNMR. Si elle n'est pas de nature à fragiliser les principales conclusions de l'évaluation, cette lacune est préjudiciable à la précision de certains constats.

Les principales sources d'information du Codev ont été les suivantes.

1. Analyse de documents existants : rapports, comptes-rendus des différents groupes de travail du comité de suivi, des commissions mises en place, rapports d'associations, do-

cuments produits par la Haute Autorité de santé (HAS), documents rédigés sur Orphanet, par le GIS-Institut des maladies rares, l'AFM... (liste des documents en Annexe 3, page 74).

2. Entretiens avec les principaux acteurs du Plan, réalisés par l'ensemble du Codev ou par un ou plusieurs membres (liste des entretiens en Annexe 4, page 77).

3. Analyse des questionnaires d'autoévaluation élaborés par la HAS et remplis par les 35 centres de référence labellisés en 2004 (synthèse en Annexe 6, page 110).

4. Enquête auprès des centres n'ayant pas encore fait l'objet de l'autoévaluation, menée par questionnaire ouvert et court développé par le Codev et adressé aux 98 centres de référence labellisés en 2005-2007 (questionnaire en Annexe 7, page 122 et synthèse en Annexe 8, page 125).

5. Organisation d'une conférence d'évaluation les 8 et 9 janvier 2009.

Les objectifs de cette conférence étaient :

- de confronter les réflexions du Codev à celles des acteurs du Plan et des associations ;
- d'avancer des propositions pour structurer le prochain Plan.

Cette conférence a réuni plus de 200 participants issus de centres de référence, d'associations de malades, d'institutions partenaires, qui ont participé aux séances plénières et à cinq ateliers sur les thèmes suivants : épidémiologie (axe 1), dépistage (axe 5), prise en charge (axes 6 et 2), formation des professionnels et informations des malades (axes 3, 4 et 8), médicament, recherche, partenariats nationaux et européens (axes 7, 9 et 10).

Un rapport de synthèse présente les travaux de chacun des ateliers (Annexe 9, page 134).

6. Enquête qualitative auprès d'un échantillon d'usagers (ou familles de patients) portant sur les parcours de soins et le vécu de la maladie.

Quatre groupes de maladies ont été sélectionnés : troubles du rythme cardiaque rares, drépanocytose, lupus érythémateux disséminé, maladies métaboliques.

Le rapport complet de cette enquête est présenté en Annexe 5, page 78.

RÉSUMÉ DE L'ENQUÊTE QUALITATIVE AUPRÈS DE PERSONNES ATTEINTES DE MALADIES RARES

Dans le cadre de l'évaluation du Plan national maladies rares, le Comité d'évaluation nommé par le Haut Conseil de la santé publique a souhaité la réalisation d'une enquête qualitative auprès de patients, afin d'évaluer l'impact du Plan sur leur prise en charge, telle qu'ils la vivent.

Cette enquête a été réalisée entre décembre 2008 et février 2009, auprès de 48 patients ou parents d'enfants atteints de lupus, de drépanocytose, de troubles du rythme cardiaque ou de maladies héréditaires du métabolisme et autres maladies rares, principalement recrutés par l'intermédiaire de forums sur les maladies rares, puis par la méthode « boule de neige » (transmission de coordonnées de patients par les interviewés).

Le Plan apparaît totalement méconnu des personnes interrogées. On ne peut donc faire le lien entre celui-ci et le vécu des malades.

De cette enquête ressortent trois points majeurs :

- l'importance des conséquences de ces maladies pour les patients et les familles, qui rencontrent encore des difficultés considérables dans leur vie quotidienne, que ce soit à l'école, dans le milieu du travail, dans les relations sociales ou amoureuses ou pour l'accès au crédit. Ces difficultés sont aggravées par un sentiment fréquent de honte, notamment chez les plus jeunes, et de culpabilité chez les adultes ;
- l'importance capitale, pour le patient et son entourage, de la reconnaissance sociale de leur maladie (que l'on parle de leur maladie et pas seulement des maladies phares promues par le biais du Téléthon, que l'on développe la recherche et les essais cliniques sur leur maladie...);
- le grand intérêt des centres de référence pour le diagnostic, le suivi et l'information. Les patients qui en bénéficient peuvent en mesurer les effets, notamment par la création de cercles vertueux (remboursement des médicaments, prise en charge par les maisons départementales des personnes handicapées (MDPH)...). Le revers est l'existence de grandes inégalités dans la prise en charge, avec un déficit dans tous les domaines quand il n'y a pas de centre de référence ou qu'il est loin.

Les effets du Plan, et notamment de l'article 56 du Projet de loi de financement de la Sécurité

sociale (PLFSS) pour 2007, sur les remboursements ne sont pas sensibles. Des patients font part du refus de certaines caisses d'Assurance maladie de financer les frais hospitaliers dans un centre éloigné du domicile.

L'enquête confirme la persistance de difficultés au moment du passage de l'enfance à l'âge adulte, aussi bien en ce qui concerne les comportements de prise de risque qui, quoique « normaux » à l'adolescence, peuvent avoir des conséquences graves, qu'en ce qui concerne le relais des services de pédiatrie, n'est pas toujours bien assuré. Le soutien psychologique des patients et des familles, notamment des fratries, apparaît encore très insuffisant.

Par ailleurs, ces entretiens ne permettent pas de mettre en évidence un impact en termes de diminution de l'errance diagnostique des patients. Cette période est fréquemment longue, en dehors des maladies dépistées à la naissance, et elle est très pénible pour les patients et les familles. Les conditions de l'annonce du diagnostic sont très importantes et le besoin d'information est majeur à cette étape, mais aussi tout au long de la prise en charge, notamment en termes d'informations pratiques sur « le vivre au quotidien avec la maladie ».

Les patients et familles insistent sur le rôle de leur médecin généraliste dans leur suivi, dès lors que le diagnostic a été posé, et sur la formation « conjointe » du patient et du généraliste. En revanche, les passages aux urgences apparaissent encore sources de difficultés et d'insatisfaction. Les patients recherchent des informations sur Internet et auprès des associations. Ils s'estiment, notamment, encore insuffisamment informés, au moment du diagnostic et tout au long de leur parcours, sur leurs droits (affection longue durée (ALD), franchises plafonnées, article 56 du PLFSS), ce qui a pour conséquence des renoncements, sous des formes diverses, aux soins.

Les patients et les familles regrettent également le manque d'information de la société sur les maladies dont ils sont atteints, ce qui les oblige sans cesse à expliquer, à devoir se justifier ou à renoncer à parler de leur maladie. D'une façon générale, les MDPH n'apparaissent pas suffisamment formées sur les maladies concernées pour pouvoir aider efficacement ces familles.

Cette enquête souligne les attentes des patients dans le domaine de la recherche, de l'information, des aides sociales (notamment en cas d'arrêt de travail des parents pour s'occuper de leur enfant malade) et psychologiques, et enfin d'accès au travail et au crédit.

Bilan de la mise en œuvre des axes du Plan national maladies rares

La présentation ci-dessous analyse, axe par axe, la mise en œuvre des objectifs prévus, les buts non ou imparfaitement atteints, les avancées et les difficultés rencontrées.

Ce bilan est suivi d'une synthèse générale qui récapitule les éléments de réponse apportés par le Codev aux principales questions d'évaluation.

Des propositions sont évoquées pour chaque axe et une synthèse des propositions est faite à la fin du présent document.

Axe n° 1 Mieux connaître l'épidémiologie des maladies rares

L'objectif de cet axe était de mettre en place une politique de surveillance épidémiologique d'ensemble et une surveillance spécifique de certaines maladies rares, en termes d'histoire naturelle, d'incidence, de prévalence, de retentissement sur la mortalité, la morbidité et la qualité de la vie, et de modalités de prise en charge.

Rappel des mesures

1. Mettre en place et coordonner la surveillance épidémiologique des maladies rares.

- Développer une nomenclature et une classification adaptée aux maladies rares, en collaboration avec les instances internationales.
- Mettre en place une concertation avec les différents partenaires afin d'établir un ordre de priorité des maladies à suivre et de définir des outils de surveillance épidémiologique adaptés.
- Élaborer, avec les professionnels concernés et les associations de malades, un cahier des charges épidémiologique des centres de référence.
- Apporter une expertise méthodologique aux centres de référence pour leur permettre de remplir leur mission de surveillance épidémiologique.
- Mobiliser l'ensemble des bases de données existantes : certificats de décès, gérés par le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), déclarations d'affection de longue durée (ALD), programme médicalisé des systèmes d'information (PMSI), fichiers des commissions départementales d'éducation spéciale (CDES), des commissions techniques d'orientation et de reclassement professionnel (Cotorep) et bases de données des laboratoires.

- Poursuivre le développement des registres de maladies rares avec :
 - le maintien de la politique d'appel d'offres pour la mise en place des registres de maladies rares, initiée par le Comité national des registres (CNR) en mai 2004 ;
 - la création d'un sous-comité du CNR permettant de qualifier les registres de maladies rares selon une procédure adaptée.
- Recueillir des données sur le handicap et sur l'insertion sociale, scolaire et professionnelle des malades.
- Élaborer une synthèse sur l'épidémiologie des maladies rares.

2. Favoriser les projets de recherche, pour développer :

- des outils génériques d'épidémiologie ;
- des projets de recherche clinique, y compris des essais thérapeutiques à partir des centres de référence ou des registres.

Toute la première partie de ce programme a été confiée à un opérateur unique, l'Institut de veille sanitaire (InVS), qui devait recevoir 500 000 euros par an, soit 2 millions d'euros sur la durée du Plan. La deuxième partie a été confiée à la structure de coordination de la recherche sur les maladies rares, née de l'actuel groupement d'intérêt scientifique maladies rares (GIS-Institut des maladies rares).

Constats Les constats se résument simplement : face au nombre considérable de maladies rares et à l'investissement financier insuffisant, il était difficile de mener à bien ce programme ambitieux. On peut cependant noter des réalisations importantes, notamment la mise en place d'une politique de registres.

Les réalisations de l'InVS Le constat de l'InVS¹ et du Codev est le suivant : l'InVS, structure créée sur le modèle des CDC (Center for Disease Control and Prevention) américains, est plus tournée vers la réaction face aux crises sanitaires que vers la recherche. Par ailleurs, l'InVS n'a reçu qu'un financement partiel dans le cadre du PNMR. Le travail a donc été fait avec un effectif insuffisant. Le manque d'informaticiens a empêché de développer des bases de données, ainsi que des outils de gestion des données.

L'InVS a mené à bien les travaux suivants.

- Priorisation des maladies rares : le rapport est en cours de finalisation. Il s'agissait de trouver des indicateurs pour classer les pathologies selon un ordre de priorité pour le suivi, en termes d'incidence, de prévalence, de gravité, de morbidité, de handicap et de létalité. La première étape a consisté à interroger des experts selon la méthode Delphi, puis ce travail a conduit à l'élaboration de deux scores : score de poids sur la santé publique (PSP) et score de possibilité d'intervention (SPI).

Environ 400 pathologies ont pu être classées selon ces scores. Cette démarche n'est pas toujours bien vécue par les associations de patients, qui craignent que les maladies non prioritaires soient délaissées par le Plan, alors qu'il ne s'agit que d'une priorisation pour la surveillance épidémiologique.

- Élaboration d'un questionnaire centré sur le retentissement social : ce questionnaire enregistre en particulier le délai au diagnostic, la lourdeur de la prise en charge et le retentissement de la maladie sur le patient et sa famille. Pour 2009, il est prévu que des enquêtes ponctuelles soient réalisées dans les centres de référence, via l'outil mis en place par l'InVS, sur un certain nombre de pathologies.
- Collaboration à deux groupes de travail (« données locales-partage des informations territoriales » et « handicaps rares »), pilotés par la Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie (CNSA) sur la remontée d'information des Maisons départementales des personnes handicapées (MDPH).
- Études sur la mortalité : plusieurs études (drépanocytose, déficit immunitaire, mucoviscidose) ont été menées à partir des données du CépiDc.
- Fiches de mortalité et/ou études du PMSI : il s'agit de documents en cours de rédaction sur les pathologies sélectionnées par le travail de priorisation, pour lesquelles il existe un code CIM-10 (Classification internationale des maladies-10^e révision) spécifique.

1. Département des maladies chroniques et des traumatismes.

● Mise en place du Comité national des registres maladies rares (CNR-MR) : le comité spécialisé pour les registres de maladies rares a été créé en septembre 2007, le secrétariat est assuré conjointement par l'InVS et l'Inserm. Seulement deux registres nationaux fonctionnent : atrésie des voies biliaires et syndrome d'Ondine ; 26 projets ont été soumis, 11 ont été présélectionnés et 6 registres ont été labellisés, mais non financés. Dans le cadre du CNR général, il existe des registres régionaux de malformations congénitales, mais la couverture nationale en est insuffisante.

L'InVS estime que sa mission principale consiste à recueillir des indicateurs de surveillance, pour savoir si les personnes atteintes de ces maladies sont traitées « au mieux » et si les pouvoirs publics mettent en place « les moyens d'un traitement équitable ». L'axe épidémiologie du PNMR correspond davantage à des travaux de recherche qu'à une surveillance épidémiologique.

Constats du GIS-Institut des maladies rares

Dans son rapport d'octobre 2008, le GIS-Institut des maladies rares fait une évaluation mitigée du fonctionnement de l'axe 1 : « *La mise en place des centres de référence a permis de recruter les indispensables personnels médicaux dédiés et de faciliter le recrutement des patients. L'attribution de moyens pérennes aux laboratoires de diagnostic labellisés par la DHOS [direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des soins] a permis un réel accès au diagnostic... La constitution de collections, cohortes et registres et leur maintien sur une longue période reste toutefois « acrobatique » du fait de l'insuffisance des financements dédiés, du déficit de formation des cliniciens, et d'un manque crucial de personnel de type « assistant de recherche clinique » nécessaire pour un recueil des données.* »

Le PNMR prévoyait une aide à la collection de données sous la responsabilité de l'InVS. Cette aide n'a pu être apportée et les demandes ont été peu nombreuses.

L'appel d'offres (InVS, Inserm) pour la labellisation de registres sans financement et avec une définition restrictive² n'a guère mobilisé les centres de référence.

À ces difficultés s'ajoutent : l'insuffisance des systèmes d'information permettant un partage efficace et sécurisé des bases de données entre les acteurs concernés (centres de référence et laboratoires de diagnostic des hôpitaux ayant leurs systèmes d'information propres, équipes de recherche françaises et européennes ayant développé des bases de données avec impossibilité de mise en réseau national et/ou européen) ; l'absence de structure commune permettant une conservation pérenne de ces bases et un accès aisé ; Enfin, pour les plus rares de ces maladies rares, les études de gènes modificateurs, les essais thérapeutiques et les cohortes de malades sont souvent insuffisants à l'échelle d'un pays, et des réseaux transnationaux doivent être tissés.

Les réflexions du Codev

Dénombrement et registres. Peu de sources de données médico-administratives sont utilisables pour la surveillance des maladies rares : les certificats de décès (CépiDc) représentent la seule source statistique sanitaire exhaustive en France, mais il existe des erreurs dans la certification des causes de décès. Le PMSI permet d'identifier les malades pour une pathologie donnée lorsqu'il existe un traitement spécifique. Hormis pour quelques maladies rares faisant l'objet d'une ALD spécifique, les ALD ne sont pas une source pertinente. Les MDPH sont de création récente et le recueil de données est encore insuffisant.

Le dénombrement apparaît important aux yeux des patients, qui se sentent plus « visibles » pour les professionnels, voire pour l'industrie pharmaceutique lorsque leur nombre est connu. Une estimation du nombre total de patients atteints de maladie rare semble également utile pour le pilotage du PNMR, en particulier dans la discussion sur l'adéquation des moyens.

Une des principales difficultés du dénombrement via des bases telles que celle du CépiDc ou du PMSI est l'absence de code spécifique dans la CIM-10. Seules 150 pathologies ont un code spécifique. Lorsqu'il est réalisable, le dénombrement, ou une approche raisonnable de la fréquence d'une pathologie, nécessite une collecte multisource longue et difficile. L'exhaustivité est parfois impossible à obtenir. Cet objectif ne doit pas être abandonné mais n'est pas le plus urgent. La codification des maladies proposée sur Orphanet rendra possible l'identification des maladies rares dans ces systèmes d'information.

2. Fixée par l'arrêté ministériel du 6 novembre 1995 des ministères de la Santé et de la Recherche.

Les registres « classiques » tels que définis réglementairement n'apparaissent pas adaptés à la problématique des maladies rares : la base géographique est souvent difficile à définir, et l'enregistrement en continu est complexe du fait des diagnostics tardifs. Le registre de maladies rares reconnu et « labellisé » est finalement l'outil le plus accessible. Il faut cependant pouvoir s'en passer et utiliser dans certains cas des enquêtes épidémiologiques ponctuelles ou des cohortes réduites mais plus pertinentes.

Priorisation des maladies rares. On doit théoriquement pouvoir distinguer l'établissement de priorités pour la surveillance épidémiologique, et l'identification de maladies qui seraient prioritaires pour le traitement et la prise en charge. En pratique, le classement épidémiologique des maladies rares risque de peser sur les décisions politiques de priorités de prise en charge. Les intitulés même des scores élaborés par l'InVS (score de poids sur la santé publique, score de possibilité d'intervention) traduisent bien l'impact de la priorisation en termes de politique de santé.

L'InVS n'est pas le bon opérateur ou, en tous cas, ne peut être l'opérateur unique. Les représentants de cette institution appuient cette affirmation.

Quelles orientations pour l'avenir ?

Il existe trois grandes problématiques : la création des bases de données, les aspects techniques (mode de recueil des données, assistants de recherche clinique...) et les partenariats.

Les bases de données des centres de référence apparaissent essentielles. Ces collections de données, quelle que soit leur dénomination, ne sont pas des registres classiques mais constituent des bases comportant un nombre suffisant de cas pour « brancher » différents types de recherche, ainsi qu'un suivi longitudinal.

Peut-on envisager un socle commun ? L'idée de disposer d'un socle commun est séduisante mais soulève nombre de questions concrètes. Le nombre de variables communes apparaît relativement limité : caractéristiques des parents, délai au diagnostic, aides, insertion à l'école, hospitalisations, professions, QI... Les autres variables sont spécifiques à chaque pathologie. Certaines, souhaitées par les chercheurs en épidémiologie génétique, portant sur les apparentés, sont complexes à recueillir et ne pourraient être enregistrées de façon systématique

Quelle que soit sa forme, le socle commun constituerait une source de données intéressante : différents « pétales » pourraient être prévus autour de ce socle : données familiales, par exemple... L'articulation de ce socle commun avec le dossier médical existant pourrait être envisagée.

Les problèmes techniques de recueil de données constituent une des grandes difficultés des centres de référence. On y observe une multiplicité d'outils pour la gestion des bases de données et, même si chaque centre de référence défend le sien, la logique d'un outil unique est évidente, comme celle d'une mutualisation des moyens et d'un partenariat entre centres. La réflexion sur un outil commun soulève divers problèmes : le choix d'une base française *versus* la nécessité de se caler sur une base européenne, pour ne pas multiplier les recueils en cas de travaux internationaux en cours ou à venir ; la nécessité d'avoir un outil multilingue ; le choix des items à recueillir par cet outil, les centres de référence et l'InVS ayant des attentes différentes ; le coût de l'outil, car il existe une grande variabilité de prix pour les plateformes techniques existantes. Le système Cemara (adossé à un pôle universitaire), utilisé par différents centres, aurait vocation à s'europaniser. Il est nécessaire de dresser un bilan des centres l'utilisant, et des données produites. Le système mis en place à l'hôpital Trousseau, qui intègre la gestion au quotidien de la file active du centre (gestion des rendez-vous...), apparaît pour certains concilier davantage les attentes des centres et celles de l'InVS.

Les centres de référence mettent l'accent sur le temps passé à la saisie des données. Ils insistent sur le besoin d'assistants de recherche clinique et sur la nécessaire pérennisation de ces postes. Il apparaît également intéressant de mutualiser la formation et le travail de ces assistants sur différentes pathologies.

Mesures de l'axe 1 **Mieux connaître l'épidémiologie des maladies rares**

Mesures	Évaluation
Développer une nomenclature et une classification adaptée, en collaboration avec les instances internationales.	Nomenclature des maladies rares élaborée sur Orphanet, qui sera à la base de la future Classification internationale des maladies de l'Organisation mondiale de la santé (CIM-11).
Mettre en place une concertation avec les différents partenaires afin : ● d'établir un ordre de priorité des maladies à suivre en termes d'incidence, de prévalence, de gravité, de morbidité, de handicap et de mortalité ; ● de définir des outils de surveillance épidémiologique adaptés.	Réalisation de l'enquête sur les maladies rares prioritaires, mais absence de diffusion du rapport. Travail initié, mais le développement d'outils se heurte au manque d'informaticiens.
Élaborer, avec les professionnels concernés et les associations de malades, un cahier des charges épidémiologique des centres de référence.	Le cahier des charges a été élaboré par l'InVS en collaboration avec les professionnels concernés.
Apporter une expertise méthodologique aux centres de référence pour leur permettre de remplir leur mission de surveillance épidémiologique.	L'InVS n'a pas les moyens humains pour assurer cette mission.
Mobiliser l'ensemble des bases de données existantes.	Travaux en cours : rédaction de fiches de mortalité et/ou d'études du PMSI sur les pathologies sélectionnées par le travail de priorisation et pour lesquelles il existe un code CIM-10 spécifique.
Poursuivre le développement des registres de maladies rares.	Nomination du comité spécialisé pour les registres maladies rares en septembre 2007 (créé par arrêté d'octobre 2006). Relance du dispositif de labellisation des registres maladies rares en 2008. Premier appel à qualification de 2008 : 26 projets soumis, 11 présélectionnés et 6 registres labellisés.
Mettre en place une étude épidémiologique sur la mortalité due aux maladies rares, à partir des certificats de décès.	Plusieurs études sur la mortalité (drépanocytose ^a , déficit immunitaire, mucoviscidose) à partir des données du CépiDc.
Recueillir des données sur le handicap et sur l'insertion sociale, scolaire et professionnelles des malades.	Élaboration d'un questionnaire centré sur le retentissement social : délai au diagnostic, lourdeur de la prise en charge et retentissement de la maladie sur le patient et sa famille. Questionnaire testé dans un centre de référence, à adapter aux spécificités des pathologies étudiées. Pour 2009, des enquêtes ponctuelles sont prévues dans les centres de référence via l'outil mis en place par l'InVS, sur certaines maladies rares. Collaboration de l'InVS à deux groupes de travail pilotés par la CNSA sur la remontée d'information des MDPH : « données locales-partage des informations territoriales » et « handicaps rares ».
Élaborer une synthèse sur l'épidémiologie des maladies rares et en assurer une large diffusion, notamment auprès de l'ensemble des partenaires institutionnels, professionnels, associatifs et du grand public.	Orphanet a publié en novembre 2008 des données bibliographiques sur la prévalence des maladies rares.
La structure de coordination de la recherche sur les maladies rares, née de l'actuel groupement d'intérêt scientifique maladies rares (GIS-Institut des maladies rares), favorisera les projets de recherche	
Développer des outils génériques d'épidémiologie (ex. gestionnaires de bases de données).	Les systèmes d'information permettant un partage efficace et sécurisé des bases de données entre les multiples acteurs concernés sont encore insuffisants. L'outil Cémara est utilisé par 32 centres de référence.
Développer des projets de recherche clinique, y compris des essais thérapeutiques à partir des centres de référence ou des registres.	Cette mesure se retrouve dans l'axe recherche.

a. O. Kremp, A.-C. Paty, F. Suzan, A. Aouba, G. Pavillon, E. Jouglu, J. Bloch, « Mortalité liée à la drépanocytose en France de 0 à 18 ans », *Archives de Pédiatrie*, 2008 ; 15 : 629-632.

Propositions

Certaines propositions reprennent celles du GIS-Institut des maladies rares.

- **Faire le bilan des réalisations des centres de référence et réfléchir à la pertinence d'un système de gestion de données commun à tous les centres de référence dans le cadre d'une conférence de consensus**, ou de réunions plus informelles.
- **Recommander l'utilisation de la nomenclature Orphanet, qui est à la base de la révision de la CIM-10.**
- **Mettre en place une structure de soutien méthodologique à la recherche** : ce rôle pourrait être confié à l'Institut thématique santé publique de l'Inserm (ISP-Inserm) en association avec l'InVS.
- **Favoriser le développement de réseaux nationaux et européens** permettant de constituer des cohortes, et d'assembler les collections de matériel biologique provenant de patients ou familles caractérisés sur le plan phénotypique. Il est nécessaire de prévoir un mode de soutien à la constitution de collections d'échantillons biologiques.
- **Organiser l'offre de conseils méthodologique, technique et réglementaire** pour la collecte de données, qu'il s'agisse de cohortes, registres académiques et/ou industriels (choix des outils selon la question posée, aspects juridiques, modes de partage des données, contrats de collaboration définissant les droits et les devoirs des parties concernées...).
- **Favoriser la mise en place de systèmes d'information** permettant de relier les données cliniques, biologiques et de recherche, d'extraire les données à visée de santé publique et de conserver dans une « plateforme » nationale les registres d'intérêt stratégique, dont l'accès obéira à des règles juridiques claires.
- **Lancer, à partir de l'exemple des maladies rares, une dynamique de Health System Research**, qui permettrait d'associer les différentes disciplines contributives de la santé publique (épidémiologie et sciences humaines et sociales) et de recueillir à la fois des données quantitatives et qualitatives.
- **Mettre en place une instance, autre que le Comité national des registres**, qui pourrait donner des labels de qualité à des structures ou outils autres que les registres, mais adaptés à la problématique des maladies rares. Cette instance pourrait être l'ISP-Inserm ou le GIS-Institut des maladies rares. Ce type de label permet de solliciter des financements divers.

Enfin, il convient d'insister sur :

- la nécessité de conserver un axe épidémiologie dans le prochain Plan ;
- le besoin de formation, compte tenu de la relative pauvreté des ressources en épidémiologie dans le domaine des maladies rares. À ce titre, des pistes doivent être envisagées, comme la création de postes d'internes de santé publique dans les centres de référence ou pour les registres ;
- l'importance potentielle des travaux d'épidémiologie pour l'amélioration du suivi et de l'évaluation du Plan.

Axe n° 2

Reconnaître la spécificité des maladies rares

Rappel des mesures

La HAS avait les missions suivantes.

- Mener une réflexion sur la prise en charge au titre des ALD.
- Donner des avis sur la prise en charge par l'Assurance maladie des produits de santé prescrits sans tenir compte des indications de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou non remboursables.
- Rédiger des protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS) en lien avec les centres de référence.
- Par ailleurs, des mesures d'amélioration de la prise en charge des transports, un assouplissement de l'obligation de se rendre dans l'établissement hospitalier le plus proche, et la mise en place d'une cellule dédiée aux maladies rares au sein de l'échelon national du service médical des différents régimes d'Assurance maladie étaient prévus.

Constats La HAS a rejeté le principe d'une ALD Maladie rare, au motif que l'ALD repose sur des critères médicaux d'admission et que l'argument de la prévalence ne pouvait pas justifier en soi une prise en charge à 100 %.

C'est sur l'élaboration des protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS) que le travail de la HAS s'est centré, en partenariat avec les centres de référence. Ces PNDS suscitent une forte attente de la part des associations. Ils constituent des documents de référence sur les soins optimaux qui peuvent être utilisés dans la négociation pour la prise en charge ainsi que des outils d'information pour les patients ou familles.

Les centres de référence établissent les PNDS, et la HAS leur propose une aide méthodologique. L'implication des centres de référence apparaît variable : le calendrier de la HAS n'est pas toujours compatible avec celui des acteurs de terrain. La charge de travail est lourde tant pour la HAS, dont le chef de projet a passé plus de temps que prévu à ces tâches, que pour les centres de référence. L'élaboration d'un PNDS est trop longue au regard des besoins des malades, et le risque d'une obsolescence rapide est important.

Pour les centres de référence se pose aussi un problème de redondance lorsque les coordinateurs participent ou ont participé à l'élaboration de recommandations européennes ou internationales. L'existence de telles recommandations ne permet malheureusement pas de simplifier la procédure d'élaboration des PNDS, établie par la HAS.

À l'heure de l'évaluation du Plan, 17 PNDS sont disponibles en ligne sur le site Internet de la HAS et 24 sont en cours d'élaboration.

Les mesures ayant pour but d'assurer aux patients atteints de maladie rare un accès aux médicaments hors AMM et aux autres produits de santé reposent maintenant sur l'article 56 de la loi de financement de la Sécurité sociale pour 2007 (du 21 décembre 2006). Le décret d'application de cette loi n'est intervenu qu'en 2008 (3 mars 2008). Il précise les modalités concrètes de la prise en charge de ces prestations par les caisses d'Assurance maladie. La procédure est complexe, puisqu'elle repose sur un arrêté ministériel à prendre pour chaque produit après saisine de la HAS. Pour l'heure, en raison du manque de recul et du nombre restreint de PNDS, l'évaluation en termes d'amélioration de la situation des malades est prématurée.

Dans une lettre réseau de mai 2008, l'Assurance maladie rappelle les dispositions du Plan pour la prise en charge des maladies rares. Mais les lettres réseaux n'ont pas de valeur réglementaire et les caisses d'Assurance maladie gardent leur indépendance quant à leurs modalités d'application. En résultent des disparités importantes de remboursement des prestations d'une caisse à l'autre, et une lourde charge de travail des centres de référence et des associations, pour obtenir le remboursement de certaines prestations.

Des études réalisées par la HAS ou par des associations ont montré que le coût restant à la charge des patients peut être élevé.

D'après les associations, la prise en charge des frais de transport semble s'être améliorée, mais des différences majeures persistent entre les caisses. La disparition progressive des véhicules sanitaires légers, probablement moins rentables que les ambulances, et les difficultés ou les retards pour le remboursement des taxis entravent la circulation des malades, et entraînent des transports souvent non justifiés en ambulance. En outre, la désignation des centres de compétence est source d'inquiétude : leur existence va-t-elle compliquer les procédures de remboursement des transports vers les centres de référence ?

Plusieurs associations et centres de référence signalent la difficulté de réaliser des bilans dans le cadre d'une hospitalisation de jour. L'hospitalisation de jour est particulièrement adaptée aux maladies rares. Il apparaît nécessaire de revoir les modalités de sa tarification et d'en rendre le recours plus aisé.

L'enquête qualitative auprès d'un échantillon de malades ou familles confirme la persistance des difficultés de prise en charge par l'Assurance maladie des soins, prestations ou consultations dans des centres de référence éloignés du domicile. Ces difficultés conduisent certains patients à renoncer à des soins.

Mesures de l'axe 2 **Reconnaître la spécificité des maladies rares**

Mesures	Évaluation
Réflexion visant à assurer la prise en charge des maladies rares au titre des ALD, lorsque ces maladies sont graves, invalidantes et coûteuses.	<ul style="list-style-type: none"> ● Rejet par la HAS du principe d'une ALD maladie rare, mais mise en place des protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS). ● Du point de vue des associations, il y a encore trop de refus d'ALD ou d'attributions pour une courte durée. ● Les demandes initiales sont faites par les centres de référence et doivent être rédigées de nouveau par le médecin traitant.
Avis de la HAS sur la pertinence de la prise en charge par l'Assurance maladie des médicaments prescrits hors des indications de l'AMM ou non remboursables pour le traitement de patients atteints de maladies rares.	L'accès aux médicaments (autres que médicaments orphelins) ne semble pas avoir été facilité, en particulier l'accès aux produits non remboursés, en raison des difficultés d'application de l'article 56 du PLFSS 2007. Prise en charge de certaines prestations encore inégale d'une CPAM à une autre.
Élaboration des PNDS, par les centres de référence, en lien avec la HAS, afin de permettre la prise en charge par l'Assurance maladie, de médicaments et produits, y compris hors AMM, indispensables pour les maladies rares.	Processus d'élaboration des PNDS long et péremption rapide : <ul style="list-style-type: none"> ● 17 PNDS en ligne sur le site Internet de la HAS, ● 10 PNDS initiés en 2008, ● 14 PNDS en cours de formalisation. Ils ne facilitent pas l'accès aux produits non remboursés.
Amélioration de la prise en charge des frais de transport vers le centre de référence ou de compétence le plus proche. Un projet de décret en Conseil d'État supprime la règle de l'établissement le plus proche, ce qui permettra une prise en charge des transports vers les centres de référence.	Lettre réseau CnamTS sur la prise en charge des frais de transport d'août 2006. Du point de vue des associations, la prise en charge des frais de transport s'est améliorée, mais persistent des inégalités entre les caisses. La mise en place du dispositif des centres de compétence complique la lisibilité sur la prise en charge des frais de transport vers le centre de référence.
Mise en place d'une cellule dédiée aux maladies rares au sein de l'échelon national du service médical des différents régimes d'Assurance maladie pour sensibiliser les caisses à la spécificité de la prise en charge des patients atteints de maladie rare.	Une cellule nationale maladies rares a été mise en place au sein de la CnamTS en 2007. Elle est composée de huit personnes. Les demandes de prise en charge hors AMM doivent être adressées à cette cellule, en l'absence de PNDS. Son fonctionnement est exposé dans la lettre réseau de mai 2008, relative aux conditions de prise en charge des maladies rares par l'Assurance maladie et au circuit de traitement des demandes d'exonération du ticket modérateur.

Propositions Le Codev suggère :

- que les ALD puissent être demandées à titre définitif par les centres de référence afin de supprimer la lourdeur d'une double démarche : celle du centre de référence pour la demande temporaire et celle du médecin traitant pour la demande définitive ;
- que l'Assurance maladie (cellule nationale maladies rares) veille auprès des caisses à une application correcte et homogène des règles de remboursement ;
- que l'accès à l'hospitalisation de jour soit facilité ;
- que les procédures d'élaboration des PNDS soient simplifiées (prise en compte des dispositions traitées au niveau européen ou international), ainsi que leur traduction en mesures concrètes, prise en charge financièrement par l'Assurance maladie.

L'évaluation du service médical rendu par les centres de référence doit certes prendre en compte l'activité médicale et les publications scientifiques, car soins et recherche sont indissociables en matière de maladies rares, mais elle doit s'appuyer également sur d'autres critères tels que le délai de diagnostic, la satisfaction des patients... Le problème des indicateurs d'activité des centres de référence sera repris plus loin. Pour répondre aux demandes, les centres de référence ont de toute façon besoin de plus de temps « non médical » : personnels administratifs, secrétaires, travailleurs sociaux.

Axe n° 3

Développer une information pour les malades, les professionnels de santé et le grand public concernant les maladies rares

Rappel des mesures Il s'agissait de mettre en œuvre les actions suivantes.

- Enrichir l'information disponible sur Internet, en faisant de la base Orphanet le portail de référence des maladies rares.
- Créer de nouveaux outils d'information, d'aide à l'orientation dans le système de soins et de prise en charge, de connaissances sur les maladies, les recherches et les thérapeutiques.
- Améliorer l'information donnée par téléphone sur les maladies rares, sous l'égide de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES), chargé de labelliser, financer et faire connaître les services d'information téléphonique.
- Développer les outils d'information et d'éducation thérapeutique en lien avec les associations de malades et l'INPES.
- Faire connaître le Plan aux professionnels de santé, aux malades et au grand public, y compris au niveau international.

Un financement de 2,8 millions d'euros était prévu sur la durée du Plan.

Le pilotage de cet axe était assuré par la direction générale de la Santé (DGS), en partenariat avec l'INPES, l'Inserm, Orphanet et les associations de malades.

Constats Dans l'ensemble, cet axe n'a pas bénéficié d'une attention suffisante.

Les professionnels et les malades ont besoin d'informations :

- générales : sur l'existence des maladies rares et la nécessité de les évoquer ; sur les sources d'information et la manière de les utiliser ;
- spécifiques : face à une maladie rare donnée, une information précise doit pouvoir être trouvée, élaborée ou validée, sur Orphanet ou par le centre de référence.

Orphanet Le Plan, grâce à un soutien financier accru, a permis à Orphanet, créé en 1997, de se développer considérablement et de devenir la référence européenne, voire mondiale, dans le domaine des maladies rares.

Orphanet est rattaché à l'Inserm (SC11). Ses ressources proviennent principalement de trois structures : Inserm, DGS et Commission européenne (DG Santé publique et DG Recherche). Des ressources complémentaires sont allouées par l'Association française contre les myopathies (AFM), les Entreprises du médicament (LEEM), la Fondation Groupama... Le budget global annuel en France est d'environ 1,5 million d'euros, dont 300 000 euros du PNMR, auquel s'ajoutent les budgets des autres pays partenaires (actuellement 37 autres pays).

Orphanet est constitué d'un répertoire de la presque totalité des maladies rares (plus de 5800 à ce jour), d'une encyclopédie de haute qualité en cinq langues, qui couvre plus de 2500 maladies, et d'un annuaire des services experts dans 38 pays. L'offre d'informations est sans cesse actualisée (aide au diagnostic grâce à une porte d'entrée par symptômes, orientation dans le système de soins, prise en charge sociale, bonnes pratiques de soins, progrès de la recherche en physiopathologie et en génétique, avancées thérapeutiques...)

Ce site, de mieux en mieux connu, est utilisé quotidiennement par plus de 6000 personnes en France, dont les deux tiers sont des professionnels et un tiers des malades et leur entourage. Actuellement, 25 % des médecins généralistes, 50 % des spécialistes libéraux et 95 % des hospitaliers consultent Orphanet. Les centres de référence participent à l'élaboration et à la mise à jour des fiches Orphanet, comme de nombreux spécialistes étrangers.

Le PNMR a permis la transformation de la base de données en site portail, accessible aux personnes déficientes visuelles, et la création de nombreux services additionnels :

- une encyclopédie grand public en langue française, écrite en partenariat avec les centres de référence et les associations de malades ;
- Orphanet Urgences, une collection de recommandations pratiques pour la prise en charge des malades atteints d'une maladie rare et nécessitant des soins médicaux en urgence. Elle est destinée aux médecins urgentistes, qu'ils interviennent dans le lieu de l'urgence (à travers la régulation du Samu) ou dans les urgences hospitalières. Orphanet Urgences est en cours de reconnaissance internationale ;
- une base de données de maladies en interface avec les gènes en cause ;
- un journal électronique en libre accès *Orphanet Journal of Rare Diseases* créé en 2006 a été indexé au bout d'un an et son facteur d'impact est de 1,3 dès sa première année d'évaluation ;
- une nomenclature des maladies rares, disponible fin 2008 et reconnue par l'OMS. Cette nomenclature devrait être intégrée dans un premier temps dans les systèmes d'information hospitaliers (PMSI) puis, à terme, dans les systèmes d'information de l'Assurance maladie, les MDPH, etc.

Une évaluation d'Orphanet a été réalisée en 2007 à la demande de la DGS. Cette évaluation a mis en exergue l'avancée permise par Orphanet, outil indispensable devenu international. Cependant, certains problèmes doivent être résolus pour mettre les moyens en adéquation avec l'importance de la mission. Il s'agit essentiellement du manque global de ressources pour assurer toutes les missions, dont la mise à jour des données, et de la précarité des emplois (5 CDI/26 agents), source d'un renouvellement rapide de l'équipe entraînant une perte de savoir et un investissement important en formation pour les quelques professionnels stables. Cette situation dépend directement de l'administration de l'Inserm, seule apte à trouver une solution. Il s'agit également d'adapter les structures de gouvernance à la dimension internationale du projet. Le rapport recommande le recrutement d'un Webmaster à plein temps ainsi que des personnels pour développer la communication, valoriser l'activité et accentuer la dimension européenne.

Le Codev insiste sur la nécessité qu'Orphanet continue de croître dans la dynamique qui a été sa constante caractéristique. La France est considérée comme un leader en matière de maladies rares, Orphanet a largement sa part dans cette reconnaissance. La pérennisation et le développement de cet outil doit être une des priorités du prochain Plan. Au-delà d'une responsabilité nationale, il s'agit d'une mission européenne et intercontinentale.

La téléphonie La plateforme téléphonique Maladies rares info service (MRIS) est cofinancée par l'INPES à hauteur de 200 000 euros par an³. Couvrant l'ensemble des maladies rares et leurs problématiques, elle enregistre chaque année en moyenne 7 000 appels des malades, de leurs proches ou des professionnels. Une réponse individualisée permet d'orienter vers les centres de référence, d'informer, de renseigner sur la recherche médicale, de mettre les malades en contact avec les associations, de leur apporter un soutien psychologique, de préciser leurs droits sociaux. Cette plateforme rend de grands services mais reste insuffisamment connue.

Une enquête est menée chaque année. Celle de 2008 met cependant en évidence :

- la méconnaissance persistante par de nombreux malades et professionnels de la plateforme, tout comme un déficit important d'information sur le PNMR ;
- le manque d'information des malades et de leurs proches sur leurs maladies, leurs droits et les possibilités de prise en charge.

L'INPES n'a réalisé aucune campagne de communication. Il faut l'envisager pour le second Plan.

La base de données (plus de 20 000 fiches) sur les appels, réalisée par la plateforme, permet de recenser les questions et les difficultés. Elle pourrait être mieux exploitée avec un financement approprié.

3. En 2008, l'AFM a attribué un cofinancement de 122 000 euros à l'activité de MRIS.

Information, centres de référence et associations

La structuration de l'offre de soins et l'activité des centres de référence ont également permis une diffusion d'informations importante auprès des malades et de leurs familles, en lien avec les associations : éditions de plaquettes, bandes dessinées pour enfants ou CD, blogs, sites d'associations, organisation de réunions d'information...

Il serait souhaitable de développer la validation de l'information mise à disposition par les associations, cette validation de signaler sur les documents Internet ou papier, et d'alerter le public des risques potentiels d'une information sans validation médicale.

Ce travail d'information suppose une mobilisation importante des professionnels, médicaux et non médicaux. Cette collaboration a resserré les liens entre les centres de référence et les associations.

Ainsi, le Plan a permis l'émergence d'une dynamique de l'information et de travail en commun reconnue par tous. À travers ce travail d'information, des relations humaines se sont tissées, en particulier entre les centres de référence et les associations de malades. Les deux partenaires en ont tiré bénéfice, comme le montrent les réponses des centres de référence aux questionnaires.

Malgré ces progrès, les associations considèrent que l'information reste insuffisante : le Plan n'est pas encore connu par de nombreux malades, professionnels et administrations.

L'éducation thérapeutique

Aucun bilan des actions menées en matière d'éducation thérapeutique n'est disponible.

Le seul volet développé au niveau gouvernemental dans ce domaine semble être celui des cartes de soins et d'urgence, piloté par la DGS.

Élaborées en 2006, en étroite collaboration avec les professionnels de santé et les associations de patients concernés, ces « cartes personnelles de soins et d'information » sont destinées aux malades atteints de certaines maladies rares. Elles ont été conçues afin d'améliorer la coordination des soins, notamment en situation d'urgence pour différentes maladies ou groupes de maladies rares⁴.

Elles comportent, outre un volet « soins » destiné aux professionnels de santé et un volet « informations et conseils » destiné aux patients et leur entourage, des informations sur la personne malade, et les modalités de sa prise en charge individuelle. La personne malade est invitée à présenter sa carte au professionnel de santé pour toute consultation ou soin.

L'impact de ces cartes n'a pas été évalué et devrait l'être. Pour certains, elles sont trop complexes et comportent trop d'informations générales. Elles sont néanmoins très demandées par les malades et par les professionnels de santé, et la rupture des approvisionnements en 2008 a été critiquée. Certaines font double emploi avec des cartes préexistantes européennes ou nationales, élaborées antérieurement par des réseaux de soin, des associations ou des services spécialisés. Un inventaire devrait être réalisé.

Point de vue des patients

Le besoin d'information est important au moment de l'annonce du diagnostic et tout au long de la prise en charge, notamment en termes d'informations pratiques sur « le vivre au quotidien avec la maladie ». Les patients recherchent des informations sur Internet et auprès des associations. Ils s'estiment en particulier insuffisamment informés sur leurs droits (ALD, franchises plafonnées, article 56 du PLFSS).

Les patients et les familles regrettent également le manque d'information de la population générale sur la maladie dont ils sont atteints, ce qui les oblige sans cesse à expliquer, à devoir se justifier ou à renoncer à parler de leur maladie.

4. En 2006, six cartes sont proposées aux malades atteints de : mucoviscidose, hémophilie, ostéogénèse imparfaite, syndrome de Marfan, insuffisance rénale chronique, maladies neuromusculaires.

En 2007, sept nouvelles cartes de maladies rares : narcolepsie, drépanocytose, maladie de Willebrand, sclérose latérale amyotrophique, maladie de Steinert, myasthénie, maladie de Fabry.

En 2008, 5 nouvelles cartes : déficit en glucose-6-phosphate-dé-hydrogénase, insuffisance surrénale, syndrome de Prader-Willi, angioedème héréditaire, syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire.

Mesures de l'axe 3 **Développer l'information**

Mesures	Évaluation
Améliorer l'information disponible sur Internet (Orphanet)	
Faire d'Orphanet un portail référent.	Lancement du portail en mars 2008. Développement important d'Orphanet. Reconnaissance internationale. Information disponible en cinq langues. Mais la question de la pérennité du dispositif est posée par les différents partenaires.
Création de nouveaux services à destination des professionnels de santé.	Mise en place d'Orphanet Urgences, développé avec le Samu et les urgentistes. Il s'agit d'un guide de bonnes pratiques consultable par les professionnels de l'urgence. Mise en place de la nomenclature, mais déficit de diffusion de l'information, même vers les professionnels de centres de référence.
Développement des informations médicales existantes par l'extension de l'encyclopédie médicale Orphanet, destinée aux professionnels et aux malades : une information détaillée sera disponible pour l'ensemble des maladies rares identifiées.	Développement et mises à jour des informations, en continu. Encyclopédie listant 5 800 maladies rares, avec informations détaillées pour plus de 2 500 maladies, incluant un service permettant de rechercher des maladies en fonction des signes cliniques.
Développement de nouvelles catégories d'informations adaptées aux besoins des malades et des professionnels, en informant sur : <ul style="list-style-type: none"> ● l'organisation du système de soins et de prise en charge en France et dans le monde, particulièrement en Europe ; ● la prise en charge sociale et l'accès aux thérapeutiques et aux prestations sociales ; ● les bonnes pratiques de soins ; ● les documents pédagogiques disponibles ; ● les systèmes experts d'aide au diagnostic ; ● les thérapeutiques et leur développement. 	<p>Publication en 2007 de l'annuaire des services spécialisés, incluant une liste des centres de référence. Diffusion à 10 000 exemplaires. Publication d'un cahier Orphanet (document PDF) sur les centres de référence. Mise à jour annuelle.</p> <p>Liste des associations.</p> <p>Orphanet assure un rôle de diffusion des recommandations de bonnes pratiques (PNDS, cartes de soins et d'urgence).</p> <p>Fiches pédagogiques dans l'encyclopédie grand public.</p> <p>Système d'aide au diagnostic par croisement de signes cliniques (thésaurus de 1 000 signes cliniques, obtention en ligne d'une liste restreinte de maladies possibles par ordre de probabilité, lien vers les informations concernant chaque maladie). Base de données des médicaments orphelins et des essais cliniques.</p> <p>OrphanXchange : service de mise en relation des chercheurs et des industriels pour les aider à développer des solutions diagnostiques et thérapeutiques. Service de candidatures de patients pour participer à des essais.</p>
Faire mieux connaître Orphanet aux professionnels de santé et aux malades par des campagnes de communication ciblées.	Le site est encore insuffisamment connu des professionnels de santé, en particulier libéraux. Service de mise en contact des malades isolés.
Améliorer l'information disponible par téléphone sur les maladies rares en lien avec l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) et les associations de malades	
Labelliser les services d'information téléphonique.	Maladies rares info service, qui fait partie de la plateforme maladies rares, est financé par l'INPES, sans crédits spécifiques, par l'AFM et la DGS (environ 7 000 demandes traitées chaque année).
Campagnes de communication sur les dispositifs de téléphonie, auprès des professionnels de santé, des malades et du grand public	L'INPES était chargé de ces mesures, mais cela n'a pas été fait. Le dispositif est encore insuffisamment connu, malgré une légère progression grâce à des actions de communication de Maladies rares info services et de l'Alliance maladies rares (AMR).
Développer l'éducation thérapeutique	
Améliorer la qualité, la quantité, la disponibilité, l'accessibilité des documents pédagogiques destinés à l'éducation thérapeutique en lien avec l'INPES, les professionnels de santé et les associations de malades.	L'INPES ne s'est pas impliqué dans ce domaine, qui a été plus développé par les centres de référence et les associations, sans que l'on puisse établir un bilan précis.
Mettre en commun et mutualiser, sous l'égide de l'INPES, les expériences d'éducation pour la santé.	L'INPES ne s'est pas impliqué dans ce domaine.

Mesures	Évaluation
Améliorer l'information auprès des publics en difficulté (problèmes linguistiques, sociaux, situations de précarité) en formant les professionnels de santé de proximité (médecins et puéricultrices de centres de protection maternelle et infantile, médecins scolaires...).	La prise en compte des spécificités des maladies orphelines est encore insuffisante.
Soutenir la base de données en ligne de l'Éducation nationale, « Intégrascol » destinée à informer les enseignants sur les maladies chroniques et rares de l'enfant, en lien avec les médecins scolaires.	Développement d'Intégrascol, sans financement spécifique dans le cadre du Plan (14 maladies rares renseignées au moment de l'évaluation, 40 000 consultations par mois). Hébergement à l'Institut national supérieur de formation et de recherche pour l'éducation des jeunes handicapés et les enseignements adaptés (INSHEA). Partenariat avec Orphanet, avec les centres de référence, le ministère de la Santé, l'AP-HP, l'Alliance maladies rares. Travail bénévole des médecins.
Promouvoir des travaux de recherche sur l'éducation pour la santé.	Pas de bilan faisant état de travaux dans ce domaine.
Faire connaître aux professionnels de santé, aux malades et au grand public le Plan national maladies rares.	
Diffuser les mesures auprès des professionnels de santé, des malades, du grand public et des maisons départementales des personnes handicapées (MDPH).	Les médecins n'ont pas encore tous connaissance de la réorganisation du système de soins en centres de référence et ne sont pas en mesure d'orienter les patients. Expériences pilotes entre associations et MDPH pour proposer des actions d'information, expériences encore peu développées.
Faire connaître le Plan au niveau international, notamment européen.	Nombreuses manifestations de type conférences ou colloques tout au long du Plan, organisées par différents partenaires au niveau européen.
Organiser, en lien avec l'Union européenne et les associations de malades, un colloque international au Luxembourg en 2005.	Conférence européenne sur les maladies rares, 21 et 22 juin 2005. Stratégies et plans d'action nationaux pour les maladies rares en Europe, Paris, 18 novembre 2008 (participation du Codev).
Assurer un suivi de l'information, sur la mise en place du Plan et sur le bilan des actions entreprises, auprès des professionnels de santé, des malades et des associations.	Manque de suivi des actions menées et manque de partage des expériences.

Propositions

Le Codev insiste sur la nécessité de :

- consolider et pérenniser la base Orphanet dans sa dimension française et internationale ;
- assurer le fonctionnement de Maladies rares info services.

Des supports simples et concis (plaquettes) restent nécessaires, surtout s'ils sont transmis au cours d'une consultation. Ils peuvent être conjointement rédigés par les centres de référence et les associations. Une aide à l'impression et à la diffusion doit figurer dans le budget des centres de référence.

Des efforts particuliers restent à faire pour l'information des patients adultes, car ces derniers recherchent moins facilement l'information que les parents d'enfant malade.

Le contact direct entre les professionnels des centres de référence et les autres professionnels de santé et médico-sociaux est indispensable pour fournir aux malades une information globale et utile à la compréhension de leur maladie, de leur parcours de soins et de leurs droits.

Les informations doivent atteindre tout l'entourage des patients, de la maison à la cité.

- En ce qui concerne le milieu scolaire : le site Intégrascol, qui a été créé sans soutien financier du PNMR, répond en partie aux besoins. Il doit être développé en partenariat avec les centres de référence. Des projets d'accueil individualisés (PAI) doivent être rédigés pour les différentes maladies, puis être adaptés aux situations individuelles. L'information des enseignants et des médecins scolaires est un préalable incontournable à la scolarisation et à l'intégration en collectivité des enfants atteints de maladie rare. Pour eux, encore plus que pour les autres, un parcours scolaire encadré, leur permettant une acquisition des connaissances en dépit des handicaps et/ou de l'absentéisme est indispensable. Les expériences pédagogiques doivent être diffusées.

- En ce qui concerne le milieu professionnel et l'environnement du malade, il reste beaucoup à faire. En raison de la diversité des pathologies et des problèmes qu'elles suscitent

(adaptation des postes de travail, prêts bancaires, assurances, voyages...), le recrutement de travailleurs sociaux et une collaboration étroite entre les centres de référence et les MDPH sont nécessaires. Le dialogue, amorcé depuis peu, est encore très insuffisant.

Quand au grand public, son information devrait être assurée par des campagnes adaptées, ciblées sur une maladie rare, un groupe de maladies, ou sur la problématique en général. Le rôle de l'INPES doit être précisé. On sait par ailleurs la place prééminente du Téléthon dans ce domaine.

Répondre à ces besoins suppose une mutualisation des problèmes et des moyens (fédération de centres de référence, bulletin de liaison...).

Axe n° 4

Former les professionnels de santé à mieux identifier les maladies rares

Rappel des mesures Il s'agissait de mettre en œuvre les actions suivantes.

- Adapter la formation médicale initiale et continue :
 - introduire le thème des maladies rares dans la formation initiale des généralistes et des spécialistes, élaborer des modules de formation continue, et organiser des séminaires de sensibilisation sur les maladies rares au cours du 3^e cycle des études médicales ;
 - créer un module spécifique dans le cadre de l'université médicale virtuelle ;
 - élaborer des outils pédagogiques spécifiques et les mettre en ligne sur Orphanet ;
- Sensibiliser les autres professionnels de santé et sociaux :
 - modifier le programme des formations initiales et continues des personnels paramédicaux, assistants sociaux, psychologues, infirmiers, kinésithérapeutes, ergothérapeutes, orthophonistes... ;
 - organiser le programme de formation aux nouveaux métiers, notamment de conseillers génétiques, et mettre en place une formation universitaire supplémentaire de « coordinateur de soins » ;
 - améliorer la circulation des informations médicales : le dossier médical personnel est le vecteur le mieux adapté.

Constats

Formations des médecins et des étudiants en médecine

Le comité de suivi a jugé non pertinentes les mesures inscrites dans le Plan. De ce fait, elles n'ont pas été mises en œuvre. Le choix a été de développer l'information pour les praticiens par l'intermédiaire d'Orphanet et de mettre à disposition des documents à la demande.

La formation initiale des médecins prévoit deux heures d'enseignement sur les maladies rares dans le cursus, mais il n'est pas certain que cet enseignement soit assuré dans toutes les facultés. Ces deux heures paraissent suffisantes pour le plus grand nombre car elles permettent d'apprendre quelques réflexes de base : penser aux maladies rares, chercher l'information, orienter le patient. Il est clair qu'il faut favoriser l'apprentissage des outils de recherche plus que les connaissances. D'une part, celles-ci sont évolutives et les données enseignées sont rapidement obsolètes, d'autre part, chaque médecin non spécialisé n'aura en charge dans sa vie professionnelle que de très rares patients atteints de maladies rares.

Certaines universités ont développé des modules optionnels beaucoup plus complets, en partenariat avec les centres de référence et les associations.

La formation continue des médecins devrait permettre de rappeler régulièrement les éléments de base. Mais ces initiatives, non recensées, ne sont pas connues. Les séminaires ou colloques scientifiques sur le thème des maladies rares jouent un rôle majeur au sein de la communauté médicale.

Les médecins-conseils de l'Assurance maladie et les médecins scolaires n'ont, pour la plupart, bénéficié d'aucune formation dans le domaine des maladies rares.

Formation des professionnels paramédicaux Aucun enseignement spécifique n'a été mis officiellement en place. Des modules consacrés aux maladies rares n'ont pas été introduits dans les programmes des formations initiale et continue des personnels paramédicaux : infirmiers, éducateurs (ergothérapeutes, orthophonistes, psychomotriciens...), pourtant actuellement en cours de refonte.

Des initiatives individuelles, non recensées, ont été développées dans certains Instituts de formation en soins infirmiers (Ifsi), grâce aux centres de références et/ou aux associations de patients.

Formation des professionnels travaillant dans les MDPH et dans les établissements médico-sociaux Les situations locales dépendent des relations établies entre les centres de référence et les MDPH ou les établissements concernés. En l'absence de formation initiale sur les maladies rares, les professionnels qui travaillent dans ces structures doivent être formés et accompagnés au cours de leur exercice professionnel. Inversement, les dispositifs d'aides financière et sociale accordées par les MDPH sont mal connus des professionnels de santé et des familles. On a vu la nécessité de favoriser ce dialogue à travers des rencontres et des formations.

Formation des aidants familiaux Les formations en direction des aidants familiaux sont assurées par les centres de référence et les associations. Cette activité nécessite des moyens humains qui ne sont pas toujours disponibles. Ces aidants familiaux qui sont les plus proches des malades devraient pouvoir s'intégrer dans un réseau d'information.

Nouvelles professions émergentes ● Le conseiller en génétique : environ 80 conseillers ont été formés. Cette profession intermédiaire permet, sous la responsabilité des médecins généticiens aux malades et aux familles, de bénéficier d'un temps d'écoute, de parole et d'information plus important que dans le cadre d'une consultation médicale, de progresser grâce à des entretiens, si besoin répétés, dans la compréhension d'un message toujours complexe, souvent bouleversant, et de prendre ainsi des décisions de vie en connaissance de cause. Toutefois, aucune évaluation de l'action des conseillers génétiques n'a encore été réalisée. Un master a été mise en place à Marseille pour former ces personnels.

● Le coordinateur de soins : il a une fonction importante de lien avec le secteur médico-social, les paramédicaux et les prestataires externes. Il s'agit le plus souvent d'infirmières expérimentées, sans formation spécifique autre que celle du terrain. Cette fonction n'est pas définie statutairement, ni reconnue par les autorités de santé. Il ne s'agit donc pas *stricto sensu* d'une profession. Son exercice se heurte à différents problèmes juridiques non résolus (appartenance à plusieurs sites, déplacements à l'extérieur des établissements, par exemple).

Pour autant, le rôle de ces coordinateurs de soins est jugé essentiel par les associations ou par les professionnels de santé des centres de référence : c'est un personnel accessible, connaissant les rouages du centre de référence et les différents recours disponibles.

Rôle des centres de référence Il faut souligner le rôle important des centres de référence dans la formation au sein des réseaux de professionnels. Cette mission, parmi tant d'autres, est remplie par la plupart des centres de référence. La formation au sein des services de personnel, libéral ou non, est indispensable vu la spécificité de certaines maladies rares, tout comme la possibilité pour le personnel des centres de référence d'accompagner des patients à l'extérieur ou d'exporter des techniques dans des établissements publics ou privés (problèmes précis de rééducation, de surveillance, de diététique, de biologie...). Toutes ces initiatives doivent être soutenues et les obstacles administratifs doivent être contournés. Une prise en charge financière du temps passé par les personnels libéraux à apprendre une technique dans le cadre d'un centre de référence devrait être envisagée.

Mesures de l'axe 4 **Former les professionnels de santé**

Mesures	Évaluation
Formation médicale initiale	
Introduire le thème des maladies rares dans le programme de l'épreuve classante nationale de fin d'études des 2 ^e et 3 ^e cycles de médecine.	Ces mesures n'ont pas été implémentées dans toutes les régions.
Introduire le thème des maladies rares dans les programmes de formation de spécialistes, en lien avec les collèges de spécialités concernés.	
Mettre en place des séminaires de sensibilisation sur les maladies rares au cours du 3 ^e cycle des études de médecine	
Créer un module de formation spécifique « maladies rares » dans le cadre de l'université médicale virtuelle.	Modules Orphaschool en développement. Trois modules disponibles sur le site Orphanet et sur le site de l'Université médicale virtuelle francophone (UMVF).
Élaborer des outils pédagogiques spécifiques et les mettre en ligne sur Orphanet.	Cet axe a été privilégié, mais la mise en ligne d'outils pédagogiques n'en est qu'à son début.
Formation médicale continue	
Élaborer des modules de formation continue en lien avec le Collège national de la formation médicale continue des médecins libéraux et le Collège des enseignants de médecine générale, le Collège de la formation médicale continue des médecins salariés, les sociétés savantes concernées et le Conseil national de la formation continue des médecins hospitaliers.	Ce développement a été le fruit d'initiatives au niveau de certaines facultés de médecine, centres de référence et/ou associations, mais elles ne sont pas recensées.
Mettre en ligne les programmes de formation sur Orphanet.	Orphaschool.
Sensibilisation des autres professionnels de santé et médico-sociaux	
Modifier le programme des formations initiales et continues des personnels paramédicaux : infirmiers, rééducateurs (ergothérapeutes, orthophonistes, psychomotriciens...), assistants sociaux, psychologues...	Pas d'introduction de module « maladies rares » dans les programmes de formation initiale et continue des personnels paramédicaux, dont beaucoup sont pourtant en cours de réingénierie.
Organisation du programme de formation aux nouveaux métiers	
Mettre en place le programme de formation initiale des conseillers génétiques et y intégrer la problématique des maladies rares.	Mise en place de la formation avec un master à Marseille. Développement de ce métier (définition du métier, des activités et des compétences en cours de finalisation avec la direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des soins (DHOS), mais subsiste un problème de reconnaissance de la profession et de valorisation de l'activité (il faudrait pouvoir coter des actes pour les conseillers).
Mettre en place une formation universitaire complémentaire de « coordinateur de soins ».	Réflexion en cours sur ces nouveaux métiers « référents de santé » ou « coordinateurs de soins ». Le besoin semble évident. Mais le profil de poste (activités, formation, compétence, rémunération...) est encore à l'étude.
Amélioration de la circulation des informations médicales	
Le dossier médical personnel (DMP) est le vecteur le mieux adapté.	DMP toujours en attente. Pas de développement d'outils communs de recueil d'information, hormis le système d'information Cémara.

Propositions Cet axe est à renforcer, particulièrement dans les relations médico-sociales et dans le pilotage global.

- **Pour ce qui concerne le corps médical :**
 - tous les étudiants en médecine doivent bénéficier des deux heures d'enseignement prévues dans le cursus actuel ;
 - les cursus optionnels spécialisés en partenariat avec les centres de référence et les associations doivent être organisés dans les facultés de médecine, et leur promotion auprès des étudiants doit être assurée ;
 - la formation continue des médecins doit rappeler les éléments de base ; les colloques et séminaires sur le thème des maladies rares doivent être soutenus ; la formation initiale et continue des médecins-conseils de l'Assurance maladie doit intégrer un rappel sur les maladies rares.

- **Pour ce qui concerne les professionnels paramédicaux :**
 - deux heures de formation devraient être intégrées dans les programmes de formation en cours de redéfinition ;
 - les kinésithérapeutes, orthophonistes ou infirmières libéraux ou du secteur public, confrontés à une maladie qu'ils ignorent, doivent pouvoir bénéficier dans le cadre de la formation professionnelle de quelques heures de formation dans un centre de référence par un professionnel pair référent.
- **Pour ce qui concerne les professionnels travaillant dans les MDPH et les établissements médico-sociaux et les aidants familiaux :** des formations doivent être assurées et développées par les centres de référence et les associations, en sachant que les centres de référence sont le plus souvent en limite de charge et que toute mission supplémentaire doit être assortie des moyens correspondants.
- **Pour ce qui concerne les nouveaux métiers :** les métiers en cours de mise en place, tels que conseillers génétiques ou coordinateurs de soins, doivent être évalués en termes d'impact sur la qualité de la prise en charge, afin de pouvoir définir rapidement leur statut, la formation nécessaire, leur rémunération et la valorisation éventuelle des actes.

Axe n° 5

Organiser le dépistage et l'accès aux tests diagnostiques

Rappel des mesures Il s'agissait de mettre en œuvre les actions suivantes.

Améliorer l'organisation des programmes de dépistage en population générale en mettant en place :

- une procédure générale réglementaire, définissant les étapes de l'évaluation de la mise en œuvre et du suivi des programmes de dépistage ;
- une évaluation systématique *a priori* et *a posteriori* des programmes de dépistage en lien avec les instances concernées (ministère de la Santé, HAS, HCSP, agences sanitaires...);
- un comité consultatif indépendant, adossé à la HAS et au HCSP, chargé de rendre un avis au ministre de la santé en matière de politique de dépistage ;
- la formation et la promotion des équipes susceptibles d'apporter leurs compétences pour la réalisation de l'évaluation des programmes ;
- un cadre juridique et institutionnel aux programmes et aux actes de dépistage, avec une clarification du statut juridique de l'acte de dépistage en population et une inscription des actes de dépistage à la nomenclature des actes.

Améliorer l'organisation des dépistages individuels :

- en validant les indications des tests de dépistage individuels, destinés à identifier un risque de santé pour une personne et sa famille ;
- en apportant une validation scientifique aux autotests ;
- en clarifiant, sur le plan éthique, juridique et réglementaire, le statut des autotests de dépistage.

Améliorer l'accès aux tests diagnostiques et au conseil génétique :

- en augmentant la disponibilité des tests diagnostiques ;
- en augmentant l'accessibilité des actes d'assistance médicale à la procréation ;
- en sensibilisant les professionnels de santé et le public aux tests de dépistage (INPES).

Organiser une politique concertée en Europe sur les dépistages des maladies rares (avec la direction générale Santé et Protection des consommateurs (DG Sanco) de la Commission européenne et le groupe de travail Rare Diseases Task Force), afin d'élaborer des recommandations européennes.

Les dépistages reposent sur des examens biologiques spécialisés, souvent sur des tech-

niques de génétique moléculaire. Ils posent des problèmes spécifiques et ne doivent être pratiqués que dans des centres spécialisés, entraînés à des techniques valides comme au dialogue avec les familles. Des repères opérationnels juridiques, techniques, économiques et éthiques doivent strictement encadrer les pratiques de dépistage.

On rappelle que ces problèmes recouvrent des situations bien différentes.

Le dépistage présymptomatique : ce dépistage cherche à identifier au sein d'une famille ou d'une population à risque les individus affectés susceptibles de développer des symptômes de la maladie dans les années à venir et, éventuellement, de bénéficier de mesures de prévention (exemples : hémochromatose génétique, chorée de Huntington...).

Le dépistage des transmetteurs sains : ce dépistage cherche à identifier au sein d'une population ou d'une famille les transmetteurs sains d'une maladie. Pour ces individus, le risque est de transmettre le gène de la maladie à leur descendance. Très souvent, la transmission de la maladie est récessive et le risque n'existe que si les deux parents sont porteurs du gène (exemples : drépanocytose, mucoviscidose). Mais il peut aussi s'agir de transmission par la mère (exemple : X fragile), ou de transmission dominante (exemple : syndrome du QT long)

Le dépistage néonatal : ce dépistage cherche à identifier les nouveau-nés qui sont atteints de maladies graves nécessitant la mise en œuvre d'une prise en charge médicale précoce pour prévenir des complications. En France, ce dépistage a lieu pour tous les nouveau-nés à la maternité et concerne quatre pathologies : hyperplasie congénitale des surrénales, hypothyroïdie congénitale, phénylcétonurie, mucoviscidose⁵. Le dépistage d'une quatrième pathologie, la drépanocytose, a lieu dans les mêmes conditions, mais est ciblé et ne concerne que les nouveau-nés dont les parents sont issus de populations à risque, définies par leur origine géographique⁶.

Le dépistage prénatal : deux dépistages en population sont organisés en France, le dépistage de risque de la trisomie 21 par les marqueurs sériques maternels et la mesure de la clarté nucale chez les femmes qui le souhaitent; et le dépistage des malformations majeures par l'échographie au 2^e trimestre de la grossesse. Le dépistage prénatal, pratiqué pour un certain nombre de maladies rares, n'a pas été abordé par le PNMR. Ce dépistage, qui peut conduire à une interruption médicale de grossesse, pose des problèmes éthiques, culturels et religieux qui ne peuvent être abordés que dans le respect des couples concernés. Il reviendra au comité en charge de l'évaluation des dépistages, en voie de formation, d'évaluer ces pratiques et leur application. Le diagnostic préimplantatoire prévu dans le Plan n'a fait l'objet d'aucun soutien spécifique.

Constats **L'axe concernant le dépistage et l'accès aux tests diagnostiques est l'un des points les plus faibles du PNMR.** La France, en dépit de sa stature de leader européen pour les maladies rares, accuse un réel retard en matière de dépistage de ces maladies rares par rapport à d'autres pays européens tels que l'Autriche, la Suisse, Royaume-Uni, les Pays-Bas et par rapport aux États-Unis.

L'organisation d'une politique de dépistage en France se heurte à l'absence de comité indépendant pour juger de l'opportunité de l'extension des dépistages.

Certains pays ont considérablement élargi le champ du dépistage néonatal des maladies métaboliques grâce à la spectrométrie de masse : des automates très puissants permettent la réalisation de plus de trente tests diagnostiques par nouveau-né⁷. Ces tests concernent essentiellement des maladies métaboliques dont certaines exigent des exclusions diététiques très précoces.

5. Il existe également un programme expérimental de dépistage de la surdité congénitale en maternité, dans six régions.

6. Sauf dans les DOM-TOM, où tous les nouveau-nés sont dépistés.

7. Il faut néanmoins préciser que la spectrométrie dépiste les maladies métaboliques et ne dépiste, pour le moment, ni la drépanocytose, ni la mucoviscidose.

Ces appareils coûteux, mais accessibles, pourraient être davantage importés par la France et utilisés par les services hospitaliers. Le problème n'est pas tant le coût des machines que celui de l'organisation raisonnée du dépistage néonatal à l'échelle nationale.

Les facteurs de blocage en matière de dépistage en France

Plusieurs facteurs freinent les dépistages. Aucune étude ne les analyse et on peut seulement les évoquer.

- Les moyens alloués aux politiques de dépistage sont insuffisants et le coût estimé d'un dépistage systématique peut effrayer les responsables de la santé publique. Il y a des controverses sur l'utilité de certains dépistages : le rapport coût/bénéfice est souvent considéré comme élevé, mais il est difficile de prendre en compte tous les inconvénients que peut éviter un dépistage (par exemple : économie de soins et d'hospitalisations mais aussi préservation de l'équilibre familial et du travail pour les deux parents).
- Les médias et les associations sont susceptibles d'influencer les décideurs dans le choix des dépistages à organiser et peuvent ainsi favoriser certaines maladies aux dépens d'autres, sans évaluation scientifique objective.
- Dans le cadre du PNMR, il n'y a eu ni propositions de financement spécifique, ni projets fléchés.
- La réalisation et le suivi des actions ne dépendent d'aucun interlocuteur institutionnel.
- Le diagnostic prénatal reste enveloppé d'une chape de silence. C'est un sujet que tout le monde évite, en dehors de quelques centres de référence. Il est pourtant inscrit dans la loi et pose des problèmes difficiles et douloureux aux familles et parfois aux informateurs.
- L'ensemble de ces obstacles est en fait révélateur des réticences à l'ouverture d'un débat sur certains dépistages en France, de la part des politiques, des professionnels de santé, de certaines associations.

Le groupe de travail sur les tests de dépistage : une naissance difficile

Un comité de réflexion pérenne et efficace sur les questions de dépistage devait être mis en place au début du Plan. La première tentative, qui n'a pas été au-delà de la constitution d'un groupe de travail, succédait à une commande de la DGS. Une commande de la HAS a été, elle aussi, interrompue. La troisième tentative, une commande conjointe de la DGS et de la CnamTS, avait pour objet d'établir un processus explicite pour juger de l'opportunité de la promotion de nouveaux tests ou programmes de dépistage dans une logique de consensus. Ce travail a été interrompu dans un contexte politique électoral. Une quatrième tentative de réflexion sur ce thème a abouti à la formation récente d'un groupe de réflexion, qui doit formuler des propositions en 2009. Ce groupe de travail, mandaté par la DGS et l'Assurance maladie, regroupe six personnes d'appartenances diverses : Comité national consultatif de labellisation (CNCL), Inspection générale des affaires sociales (IGAS), Collège des biologistes, Agence de biomédecine, Association française pour la prévention et le dépistage des handicaps de l'enfant (AFDPHE), Inserm. Il s'inscrit dans un contexte où le marché tente de favoriser la commercialisation de nouveaux tests de dépistage. Le groupe de travail est chargé de réfléchir à la définition d'un mode opératoire de l'entrée sur le marché de nouveaux tests et à l'utilisation des tests dans les laboratoires du service public.

Il reviendra au comité indépendant de mener une réflexion sur :

- l'information à transmettre aux individus ou aux familles concernant les transmetteurs sains repérés dans le cadre de dépistages systématiques, en particulier néonataux. Les conduites à tenir ne doivent plus dépendre de la décision d'une personne dans un laboratoire ou dans une maternité ;
- l'opportunité de l'élargissement en population du diagnostic néonatal de la drépanocytose, qui est actuellement pratiqué pour toutes les naissances en Grande-Bretagne, comme en Belgique ou aux États-Unis ;
- les modalités de la mise en œuvre du dépistage individuel en cas de maladie familiale. Ce dépistage doit être étroitement encadré par l'équipe d'un centre de référence, ou par une équipe de généticiens en rapport avec ce centre. Les conseillers en génétique peuvent permettre d'approfondir la compréhension du message ; plusieurs entretiens successifs sont souvent nécessaires. Les consultations multidisciplinaires d'annonce diagnostique sont longues, avec absence de reconnaissance du temps passé. Le remboursement des tests ne peut être demandé que si ceux-ci sont positifs, ce qui affecte le budget des familles et met en cause l'équité dans l'accès au dépistage. Le coût du transfert des échantillons vers

les laboratoires de référence, souvent uniques ou peu nombreux à l'échelle nationale voire européenne, n'est pas pris en charge ;

- la mise à disposition de tests pour certaines maladies rares vers le grand public. Ces tests accessibles au grand public se multiplient ; ces pratiques non encadrées sur le plan juridique posent des problèmes : atteinte à l'équité, faux positifs entraînant des consultations pour contrôles, absence de recours.

L'accès aux tests génétiques Une expertise collective de l'Inserm parue en 2008 fait le point sur les tests génétiques, non spécifiques, des maladies rares⁸. Les principales conclusions sont la nécessité de maintenir les tests génétiques en tant qu'actes de biologie médicale réalisés dans le cadre d'une approche intégrée, d'évaluer l'utilité de chaque test et de discuter le statut et la place des tests génétiques avec les patients et les personnes concernées.

Études en sciences humaines sur le dépistage Il est nécessaire, tant pour les professionnels que pour les malades et les pouvoirs publics, d'initier des études de terrain sur le vécu et les répercussions des dépistages. Ces études sont peu nombreuses en France.

- Études sur le vécu des « dépistés » mais aussi des « dépisteurs ». Elles peuvent être menées pathologie par pathologie, mais il peut s'agir aussi d'études comparatives entre pathologies.
- Réflexions sur la définition pragmatique des concepts tels que l'« équité » face au dépistage, mais aussi sur celles des notions de « dépistage » et « diagnostic ».
- Études sur les modalités d'accompagnement de l'ensemble de la cellule familiale et sur le processus d'annonce de la maladie.

Des appels d'offres émanant des institutions médicales et des professionnels de la santé devraient être associés à des incitations envers les organismes de recherche en sciences humaines et sociales sur des thèmes tels que les politiques de santé, les choix éthiques et leurs implications, l'attitude des professions de santé, l'organisation des institutions médicales. Les appels d'offres pourraient être élaborés par des commissions composées de chercheurs appartenant aux secteurs de la santé et des sciences humaines et sociales. Les associations de malades pourraient, pour certaines thématiques, participer à l'élaboration des appels d'offres.

Mesures de l'axe 5 **Organiser le dépistage et l'accès aux tests diagnostiques**

Mesures	Évaluation
Encadrer le dépistage des maladies rares	
Améliorer l'organisation des programmes de dépistages en population générale	
Mettre en place une procédure générale réglementaire, définissant les étapes de l'évaluation de la mise en œuvre et du suivi des programmes de dépistage.	Pas de procédure élaborée depuis le rapport HAS sur l'évaluation <i>a priori</i> d'un programme de dépistage, datant de mai 2004. Il faudrait revoir les critères existants pour les adapter aux maladies rares et aux avancées technologiques.
Réaliser une évaluation systématique <i>a priori</i> et <i>a posteriori</i> des programmes de dépistage en lien avec les instances concernées (ministère de la Santé, Haute Autorité de santé, Haut Conseil de santé publique, agences sanitaires...).	Une évaluation est en cours sur le dépistage de la surdité chez les nouveau-nés, mais les procédures sont très longues.
Créer un comité consultatif indépendant, adossé à la Haute Autorité de santé et au Haut Conseil de santé publique, chargé de rendre un avis au ministre de la Santé en matière de politique de dépistage.	Ce comité n'est pas encore en place. Un groupe de réflexion doit formuler des propositions en mars 2009. Nécessité de mener une réflexion sur l'attitude à adopter vis-à-vis des porteurs sains.
Former et promouvoir des équipes susceptibles d'apporter leurs compétences pour la réalisation de l'évaluation des programmes par appel à projets	Pas d'action réalisée dans ce domaine, mais sans doute peu de demandes.
Donner un cadre juridique et institutionnel aux programmes et aux actes de dépistage avec : <ul style="list-style-type: none"> ● clarification du statut juridique de l'acte de prescription que constitue le dépistage en population, ● inscription des actes de dépistage à la nomenclature des actes. 	Pas d'action réalisée dans ce domaine. Le problème de l'inscription à la nomenclature persiste.

8. *Tests génétiques. Questions scientifiques, médicales et sociétales*. Paris : Les éditions Inserm, 2008, 352 p.

Mesures	Évaluation
Améliorer l'organisation des dépistages individuels	
En validant les indications des tests de dépistage individuels, destinés à identifier un risque de santé pour une personne et sa famille, en lien avec les différentes agences et les professionnels concernés.	Il est nécessaire de procéder test par test.
En apportant une validation scientifique aux autotests, en lien avec la HAS, les professionnels de santé concernés et les associations de malades.	Pas de réponse à cette mesure. Problèmes de contrôle de la qualité et de la fiabilité de ces tests, surcoûts liés aux faux positifs, absence de recours juridiques et réglementaires par rapport à ces pratiques non encadrées. Nécessité d'informer le grand public.
En clarifiant, sur le plan éthique, juridique et réglementaire, le statut des autotests de dépistage.	
Pour améliorer l'accès aux tests diagnostiques et au conseil génétique	
Améliorer la disponibilité des tests diagnostiques	
Lancement d'un appel d'offres en 2005, destiné aux laboratoires réalisant des actes de biologie complexes, notamment de biologie moléculaire, en lien avec le Comité national de génétique clinique et les sociétés savantes concernées.	Important financement des laboratoires de génétique dans le cadre du Plan.
Améliorer l'accessibilité des actes d'assistance médicale à la procréation, dans le cadre du diagnostic préimplantatoire, en les exonérant du ticket modérateur.	Aucun financement du PNMR pour le diagnostic préimplantatoire. Un PHRC obtenu avant le début du Plan. Les laboratoires concernés ne peuvent faire face à la demande.
Sensibiliser les professionnels de santé et le public aux tests de dépistage et à leurs modalités de mise en place (INPES)	
En réalisant des actions d'information et de communication sur les dépistages.	Pas d'actions dans ce domaine.
En organisant des actions de formation des professionnels de santé sur les dépistages et les problèmes éthiques et de santé publique qu'ils soulèvent.	
Organiser une politique concertée en Europe sur les dépistages des maladies rares	
Saisir la direction générale de la Santé européenne (DG Sanco) et notamment la Rare Diseases Task Force, afin d'élaborer des recommandations européennes.	Mesure préconisée par la communication de la Commission européenne : « Les maladies rares : un défi pour l'Europe », en cours d'adoption.

Propositions

- Mettre en œuvre à l'échelon national un comité scientifique et éthique chargé du suivi des dépistages des maladies rares.
- Mettre en œuvre les appels d'offres et les études nécessaires pour rattraper le retard français en matière de dépistage des maladies rares. Ces appels d'offres doivent concerner les techniques, les contrôles, les coûts et l'organisation des dépistages, mais aussi leurs répercussions et leurs modes opératoires, à travers des études en sciences humaines et sociales menées par des médecins et des spécialistes des sciences humaines.
- Organiser des études pilotes sur les différents dépistages envisagés.
- Mettre en place une réflexion et un suivi sur les autotests proposés au public et sur la possibilité de les contrôler.
- Favoriser pour certaines pathologies le dépistage et l'information des transmetteurs sains par des campagnes d'information adaptées, et par des propositions de dépistage gratuit à certaines périodes de la vie.
- Organiser le contrôle de qualité pour tous les dépistages proposés par le service public. Il existe un comité national de contrôle de qualité organisé par l'Afssaps, sous l'égide de l'AFDPHE, pour les quatre dépistages néonataux non ciblés, mais pas pour la drépanocytose. Les résultats des dépistages doivent rester ou être centralisés à l'échelle nationale : un observatoire central permettant de repérer rapidement des dérives (excès de faux positifs ou négatifs, disparités régionales inexplicables...) est indispensable et a fait ses preuves dans le cadre du diagnostic néonatal piloté par l'AFDPHE.

Axe n° 6

Améliorer l'accès aux soins et la qualité de la prise en charge des malades

Rappel des mesures

Il s'agissait de mettre en œuvre les actions suivantes

- Mettre en place une labellisation des centres de référence pour la prise en charge des maladies rares, structurer l'organisation des soins à partir de ces centres, et en diffuser largement la liste. Assurer un financement pérenne à ces centres.
- Constituer des réseaux sanitaires et médico-sociaux, et prendre en charge les déplacements des praticiens hospitaliers des centres de référence pour mission de conseil ou d'expertise.
- Développer les outils de coordination de la filière de soins et expérimenter le dossier médical personnel (DMP).
- Mettre en cohérence les dispositifs d'organisation des soins, de prise en charge par l'Assurance maladie et d'aide médico-sociale. Les centres de référence deviennent les experts correspondants des services du contrôle médical des CPAM.
- Confier aux centres de référence la mise en place de dispositifs d'aide et d'accompagnement social, qui doivent faire l'objet d'une information adaptée.

Constats

Les synthèses des analyses des questionnaires HAS d'autoévaluation des centres de référence labellisés en 2004 et des questionnaires envoyés par le Codev aux centres labellisés entre 2005 et 2007 sont présentés en « Annexe 6 », page 110 et « Annexe 9 », page 134.

Les centres de référence

Le Comité national consultatif de labellisation

Le CNCL, créé dès le début du Plan, a assuré la labellisation des centres. La démarche n'était pas clairement précisée au départ, notamment par rapport aux modalités de choix des maladies et à la répartition géographique. La réflexion en amont sur le rôle du CNCL en matière de validation des financements attribués a été insuffisante : les processus de labellisation et de financement ont été séparés. 132 centres de référence ont été labellisés entre 2004 et 2007.

L'analyse des dossiers des centres de référence

L'analyse des dossiers des centres de référence fournit un aperçu global sur les effets du Plan, qui, vu sous cet angle, représente un progrès évident pour ce qui est de la prise en charge, de l'information et de la recherche. Les liens avec les associations se sont nettement développés et cette synergie est un des succès du Plan, dont les trois partenaires, malades, associations et centres de référence, tirent bénéfice. Il est clair qu'une infrastructure solide a été construite, avec, bien entendu, des imperfections qu'il faudra gommer et des axes qu'il faudra affermir ou moduler. Il faut continuer à construire sur ce socle. Il faut favoriser les initiatives plurielles (fédération des centres de référence maladies rares à Bordeaux...) et la mutualisation des moyens, aussi bien pour les techniques nécessitant du matériel lourd que pour les personnels dédiés (assistants de recherche clinique, techniciens de laboratoire, travailleurs sociaux...). Il faut aider les coordinateurs en allégeant et en soutenant la partie administrative de leur mission, en assouplissant l'utilisation des moyens. Il faut veiller à ce que les centres de référence soient acceptés et intégrés dans les politiques des établissements, aussi bien par les équipes de direction que par les médecins non concernés par les centres de référence. Au prix de quelques ajustements, les centres existants et à venir pourront continuer leur mission. Ils ont clairement montré leur capacité à le faire et justifié dans leur majorité les décisions de labellisation. Pour les associations de malades, le dispositif des centres de référence et la structuration de la filière de soins à partir des centres de référence est l'axe phare du Plan.

Typologie des centres de référence

Les associations et Orphanet considèrent que la couverture des pathologies par les centres de référence est assez complète, si l'on exclut les intoxications rares, les maladies mentales et les infections rares⁹. Même s'il persiste quelques pathologies rares qui ne se retrouvent dans aucun centre, tous les grands groupes de maladies sont pris en compte.

9. Ainsi que les cancers rares, mais les cancers ne font pas partie du PNMR.

En revanche, les centres de référence sont hétérogènes en termes de champs d'action, selon qu'ils couvrent une seule maladie ou un groupe de pathologies, qui peut aller jusqu'à plusieurs dizaines de maladies différentes. La lisibilité serait moins bonne, notamment pour les associations ou les malades, lorsque le centre couvre plusieurs maladies. Il semble cependant exclu de créer un centre par maladie, pour des raisons d'efficacité et de coût. Les grands regroupements doivent être favorisés (anomalies du développement, maladies métaboliques...), comme les fédérations de centres de référence de plusieurs régions prenant en charge les mêmes désordres. Quelques centres pourraient faire l'objet d'extension de labellisation à des maladies autres que celles de la labellisation initiale.

Impact Si tous les interlocuteurs reconnaissent l'apport de ce dispositif, il reste encore difficile d'en mesurer les effets réels sur la qualité de la prise en charge et le service médical rendu. Manquent le temps de recul nécessaire mais surtout les indicateurs tels que l'évolution des données de morbi-mortalité ou d'autres critères permettant d'évaluer la qualité de la prise en charge et la qualité de vie¹⁰. Il est difficile de comparer les données avant et après la mise en œuvre du Plan car la médecine et les principes de la prise en charge ont évolué, qu'il s'agisse de maladies rares ou fréquentes. Beaucoup d'associations mentionnent un impact en termes de diminution de l'errance diagnostique, mais aucune ne peut objectiver cette donnée. Les coordinateurs de centres de référence reconnaissent l'apport indiscutable du dispositif mais soulignent l'insuffisance des moyens alloués face à la lourdeur de la tâche qui leur incombe, et l'absence fréquente d'aide de la part des administrations locales, au niveau des établissements de santé. Quand les moyens accordés aux centres de référence ne sont pas détournés pour d'autres usages par l'administration locale ou les responsables de pôles.

La création des centres de référence peut avoir comme effet pervers de générer des inégalités entre les patients qui accèdent effectivement à ces centres et ceux qui n'y accèdent pas, soit parce qu'ils ne sont pas diagnostiqués, soit parce qu'ils sont « captifs » des médecins qui les prennent en charge, soit parce qu'ils n'ont pas obtenu de leur caisse d'Assurance maladie une prise en charge dans le centre de référence, trop éloigné de leur domicile. Cela pose la question de la diffusion des recommandations de bonnes pratiques auprès des médecins qui ne font pas partie de centres de référence ou de réseaux organisés autour de ces centres¹¹.

L'amélioration de la prise en charge et les progrès thérapeutiques ont progressivement généré un espoir de vie beaucoup plus important pour les individus atteints de certaines maladies rares. De nouveaux problèmes médicaux ont alors mis en lumière l'ignorance des problèmes à affronter pour l'adulte, comme l'insuffisance des structures d'accueil. La prise en charge familiale s'amenuise forcément avec l'âge du sujet atteint. Les services d'adultes n'étaient pas tous préparés à cette prise en charge. Le transfert enfants/adultes est rapidement devenu un problème à résoudre, et il est satisfaisant que plusieurs centres de référence axés sur les mêmes maladies réunissent des spécialistes d'adultes et des pédiatres et que le problème de la transition d'un monde médical à l'autre est une préoccupation.

Difficultés Les centres de référence font un travail difficile. Il leur est demandé de prendre en charge les malades, de délivrer l'information aux différentes catégories de professionnels et au grand public, de participer aux réunions et activités des associations, de proposer des centres

10. Indicateurs de l'objectif 90 de la loi relative à la politique de santé publique de 2004 :

- l'âge moyen au diagnostic, qui pourrait être recueilli auprès des centres de référence, sur la base d'une liste de maladies « pertinentes » ;
- l'âge moyen au décès, qui serait recueilli auprès de l'Inserm-CépiDc, là aussi sur la base d'une liste de maladies pertinentes ;
- le coût restant à la charge du patient pour le financement des traitements et produits non remboursés indispensables à son état, sur la base d'une liste de traitements et produits ;
- le degré d'accès au remboursement pour les transports sanitaires ;
- le niveau d'accès aux médicaments orphelins ;
- le taux d'enfants atteints d'une maladie rare en intégration scolaire, à rechercher auprès des CDES ;
- le taux d'adultes atteints d'une maladie rare en intégration professionnelle, à rechercher auprès des Cotorep

11. Le problème est particulièrement important pour les maladies dont le diagnostic n'est pas biologiquement univoque et ne peut donc être identifié par un laboratoire (à l'exemple des connectivites et des vascularites, de diagnostic extrêmement difficile et « multicritère »). D'où la nécessité de maintenir une très grande expertise en périphérie des centres de référence, faute de quoi on ne prendra en charge que très peu des patients potentiels.

de compétence, de mener à bien une recherche épidémiologique, clinique, thérapeutique et fondamentale, de participer à des réseaux européens et internationaux, de publier...¹²

Parmi les difficultés, on citera celles dont la récurrence doit alerter.

- Difficultés administratives : en plus de leurs activités multiples, les médecins des centres doivent faire face à des tâches administratives de gestion. Les plaintes essentielles se situent dans ce champ : temps passé à remplir des dossiers et des questionnaires (HAS, HCSP...), rapports avec les caisses, comptes-rendus d'activité. Un des grands problèmes étant celui des indicateurs d'activité : ceux-ci se sont révélés inopérants alors que leur mise au point et les tentatives d'utilisation ont consommé un temps médical considérable, et en plus mobilisé d'autres acteurs, détournés de leurs tâches de soin ou d'accueil (coordinatrices de soin, secrétaires, assistants de recherche clinique...). La disparité des pathologies et du fonctionnement ou de la taille des centres de référence invalide toute comparaison qui repose sur des critères quantitatifs habituels. Si l'administration souhaite conserver une partie de ce relevé d'activité, il sera souhaitable d'en confier le suivi à des administratifs locaux recrutés au sein des équipes de direction. Plutôt que d'opposer les critères quantitatifs et qualitatifs (satisfaction des associations, délai diagnostique...), il faudrait être inventif et créer un outil souple prenant en compte les différentes missions et introduisant un jugement par des pairs, médecins, chercheurs, administratifs, associatifs et soignants, qui auditionneraient les acteurs du Plan et les associations concernées.

- Difficultés d'accès aux informations nécessaires à l'administration du centre ; certaines sont disponibles sur Orphanews, mais les médecins des centres de référence ne le lisent pas tous avec la même attention.

- La désignation d'un centre de référence étant liée à l'engagement personnel de son coordinateur, son avenir peut être mis en question lors d'un départ en retraite (de nombreux coordinateurs ont plus de 60 ans), d'un décès, d'un changement d'affectation ou d'une restructuration. Les règles doivent être revues car l'expertise d'une équipe peut survivre à l'effacement de son coordinateur.

Partenariat avec les associations

Le partenariat avec les associations est cité comme un point fort du dispositif, tant du point de vue des associations que de celui des centres de référence. Ce partenariat conduit à une meilleure compréhension des difficultés de chacun, et à une meilleure prise en compte des aspects humains et sociaux par les médecins. Le dialogue peut s'étendre aux projets de recherche clinique ou thérapeutique. Cependant, le temps passé avec les associations peut devenir une charge de travail importante : les réunions associatives ont souvent lieu le samedi ou le dimanche. Certains centres sont en relation avec plusieurs associations, parfois cinq à huit, toutes en demande de la même attention.

Recherche

La recherche fondamentale et clinique est la seule garantie de la permanence des collaborations nationales et internationales, donc du niveau des centres de référence et de leur stimulation. La prise en charge de malades graves ou s'aggravant au fil des ans est un travail difficile, parfois désespérant, toujours angoissant. Il est impossible de le poursuivre pendant des années sans un investissement intellectuel compensateur. Un espoir dans les résultats des recherches auxquelles les centres participent, leur permettant de se projeter dans un futur plus ensoleillé, et, à plus court terme, une satisfaction par la reconnaissance des pairs à travers les publications et les congrès scientifiques sont autant d'éléments qui sont garants de la pérennité de la qualité des équipes. Les médecins des centres de référence se doivent aux soins, à la recherche, à l'information et ne peuvent en être détournés que d'une façon raisonnable par les tâches administratives qu'impose la gestion du centre de référence.

Les progrès de la génétique moléculaire, de la physiopathologie et donc de la recherche thérapeutique ont été constants et majeurs durant les dernières décennies, y compris pendant la période du Plan. Ces progrès ont modifié radicalement le suivi de certaines maladies rares : diagnostic présymptomatique, enquêtes familiales entraînant la découverte de formes

12. Le nombre et la qualité des publications internationales des centres de référence, mais aussi de leurs publications didactiques, atteste de leur large participation aux avancées scientifiques et de leur souci de la formation et de l'information.

modérées ou silencieuses, reconnaissance de formes cliniques atypiques, réunion parfois inattendue de maladies rares de spécialités différentes (cytopathies mitochondriales, maladies du ribosome...), diagnostic prénatal, diagnostic préimplantatoire... Ceci entraîne une évolution dans le temps des techniques utilisées et des collaborations avec les groupes de recherche.

Pour les malades, les bénéfices diagnostiques ou thérapeutiques de ces avancées scientifiques sont parfois rapides, plus souvent lents ou encore à ce jour absents. Les progrès du diagnostic sont en général obtenus par des unités de recherche collaborant avec les centres de référence. Dans un premier temps, ces unités acceptent un travail permettant de valider leurs découvertes. Mais rapidement doit se poser le problème du transfert des technologies de la recherche vers les laboratoires hospitaliers. Dans ce domaine, les financements accordés pour les laboratoires hospitaliers de génétique ont été un apport notable.

Ces progrès peuvent modifier les prévisions de programmes, voire les prises en charge. Le PNMR doit pouvoir s'adapter. Cette souplesse du PNMR, élément déterminant de ses avancées, doit transcender les rigidités administratives. Les avancées scientifiques doivent être régulièrement expliquées aux malades et aux associations.

Financements De nombreux centres de référence ont des difficultés d'obtention ou de réorientation des financements. Les centres de référence disent être sans cesse sur le qui-vive pour récupérer ou garder les moyens accordés. Les questions posées le plus souvent sont : Comment « sanctuariser » et pérenniser les moyens ? Comment assouplir les procédures de recrutement ? Comment transférer les budgets-emplois non utilisés à d'autres fins si les recrutements n'ont pu être faits à temps ?

Les centres multisites sont vraisemblablement pénalisés en termes de moyens et ont des difficultés pour mutualiser ceux qui leur sont alloués.

Il existe des problèmes de recrutement de personnels qualifiés, car les grilles de salaires sont inadaptées aux qualifications requises (salaires de débutants). Pour l'instant, dans certains établissements, comme ceux de l'AP-HP, le choix a été fait de pérenniser presque tous les postes financés dans le cadre du Plan. Les postes médicaux sont pérennes, les postes de soignants relativement pérennes, mais certains postes, comme ceux des psychologues, le sont moins, en raison du statut de ces personnels.

Les budgets attribués ne semblent pas corrélés à l'activité, mais les indicateurs d'activité sont défaillants en raison des difficultés d'évaluer le travail des centres de référence, dans le cadre de la tarification à l'activité (T2A) et des missions d'intérêt général et aide à la contractualisation (Migac). Le financement par la T2A ne prend pas en compte les tâches autres que le soin (accompagnement, information, négociation de prestations, expertises par téléphone ou par mail...), ni la recherche ni l'épidémiologie.

Les centres de compétence La DHOS a désigné 502 centres de compétences en 2008.

Cette mesure avait pour but de structurer la filière de soins, sachant qu'un centre de référence ne peut suivre la totalité des malades d'une région et qu'il délègue parfois une partie du suivi aux structures plus proches du domicile des patients. L'objectif était d'améliorer le maillage territorial. Le terme de centre de compétence, retenu par la DHOS, est mal vécu par les médecins, notamment pour ceux dont le service n'a pas été désigné comme tel : ne pas être retenu signifierait « être considéré comme incompetent ». En outre, les centres qui étaient centres de référence pour une maladie ne peuvent pas être centre de compétence pour une autre¹³. Au-delà de la sémantique, le processus de désignation a été difficile, en raison de la charge de travail supplémentaire, des difficultés relationnelles provoquées par les choix et les rejets, du déséquilibre induit dans des réseaux de soins préexistants souvent anciens et considérés comme satisfaisants. Le cahier des charges était lourd, sans financement à la clé. Enfin, certains services de pointe non spécialisés, comme des services de médecine interne, n'ont pas été reconnus centres de compétence pour certaines

13. Mais des dérogations ont été accordées.

pathologies qui sont souvent leur quotidien, comme les maladies auto-immunes. Le préjudice financier, notamment quant à la prise en charge des médicaments orphelins et des frais de transport, peut être important pour les malades. Ce volet du dispositif est encore en cours de structuration et il est trop tôt pour mesurer son impact. Il est clair toutefois qu'*a minima* une autre dénomination devra être choisie. Mais la pertinence même de la notion de centres autres que de référence peut-être interrogée : l'essentiel pour le Plan était la mise en place de réseaux et de filières de soins.

On peut regretter que les centres de compétence aient été la seule préoccupation officielle du maillage de la prise en charge. Quelques exemples de réseaux centres de référence-ville sont exemplaires.

Autres aspects de la prise en charge En matière de prise en charge, trois aspects ne dépendent pas directement du dispositif des centres de référence.

L'hospitalisation de jour : la CnamTS, a imposé des conditions restrictives de prise en charge alors que l'hospitalisation de jour est particulièrement adaptée au suivi d'un certain nombre de malades (bilans réguliers, soins...).

La difficulté de trouver des acteurs de proximité pour prendre en charge les patients à domicile, notamment des infirmières. L'exemple frappant est celui des pansements très long à faire chez des patients atteints de dermatose bulleuse : les infirmières ne peuvent pas facturer ces soins en proportion du temps passé, et ont tendance à opposer un refus. Ceci conduit à des hospitalisations qui auraient pu être évitées, dans les centres de référence ou les structures proches du domicile. Il semble nécessaire de revoir la tarification à l'acte de certaines prestations.

Le problème des étrangers hors UE atteints de maladie rare et pris en charge dans les centres de référence depuis plusieurs années a été posé lors de la conférence d'évaluation. Le non-renouvellement des titres de séjour les contraint à une situation précaire et clandestine incompatible avec les principes du Plan.

Point de vue des patients Le grand intérêt des centres de référence pour le diagnostic, le suivi et l'information est mis en exergue par l'enquête auprès des patients. Ceux qui en bénéficient peuvent mesurer les effets de leur création, notamment l'établissement de cercles vertueux (remboursement des médicaments, prise en charge par les MDPH...), dont le revers est l'existence de grandes inégalités dans la prise en charge, avec un déficit dans tous les domaines quand il n'y a pas de centre de référence ou qu'il est trop éloigné.

L'enquête confirme également les problèmes de relais entre les services de pédiatrie et les services adultes.

Par ailleurs, le soutien psychologique des patients et des familles, notamment des fratries, apparaît encore très insuffisant.

Mesures de l'axe 6 **Améliorer l'accès aux soins et la qualité de la prise en charge**

Mesures	Évaluation
Créer un Comité national consultatif de labellisation (CNCL) constitué de représentants des professionnels de santé experts dans le domaine des maladies rares, d'institutionnels et des associations de malades. Ce comité a pour missions de rendre un avis au ministre de la Santé pour labelliser des centres de référence.	Création du CNCL dès le début du Plan. quatre collèges : ● représentants d'associations, ● experts, ● représentants des institutions hospitalières (CHU ; ARH), ● responsables des administrations (DHOS ; DGS). La labellisation d'un centre de référence est conditionnée à l'accord des quatre collèges.
Labelliser une centaine de centres de référence pour les maladies rares.	Labellisation de 132 centres de référence de 2004 à 2007 (interruption en 2008, dans l'attente de l'évaluation du Plan). Bonne couverture du territoire et des pathologies, même si quelques pathologies restent non couvertes (maladies mentales, algies vasculaires de la face, maladies très rares).

Mesures	Évaluation
Missions des centres de référence	
Faciliter le diagnostic et définir une stratégie de prise en charge thérapeutique, psychologique et d'accompagnement social.	Mesure la plus importante du Plan. Les centres de référence remplissent cette mission.
Définir et diffuser des protocoles de prise en charge, en lien avec la HAS et l'union nationale des caisses d'Assurance maladie (Uncam).	Travaux sur les PNDS. Charge de travail importante pour les coordinateurs de centre de référence et pour la HAS.
Coordonner les travaux de recherche et participer à la surveillance épidémiologique, en lien avec l'InVS.	Difficulté pour les centres de référence, en raison du manque d'outils. 32 centres de référence utilisent l'outil Cémara.
Participer à des actions de formation et d'information pour les professionnels de santé, les malades et leurs familles, en lien avec l'INPES.	Rôle important des centres de référence, même si les documents rédigés par les centres de référence sont encore insuffisants aux yeux des associations. Pas de partenariat avec l'INPES.
Animer et coordonner les réseaux de correspondants sanitaires et médico-sociaux.	Rôle important des centres de référence, mais difficile à objectiver.
Être des interlocuteurs privilégiés pour les tutelles et les associations de malades.	Un point fort du dispositif est le partenariat établi entre les centres de référence et les associations.
Diffuser largement la liste des centres de référence auprès des professionnels de santé, des malades et de leur famille.	L'information des professionnels de santé est encore insuffisante.
Assurer un financement pérenne à ces centres, d'une part, par la tarification à l'activité (T2A) et, d'autre part, par une dotation forfaitaire dans le cadre des missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation (Migac) pour la portion des ressources consacrées aux missions de coordination des soins, de recherche, d'enseignement, de surveillance épidémiologique et d'expertise.	La question de la pérennité des financements n'est pas résolue. Certains centres ont eu des difficultés à récupérer les crédits qui leur étaient alloués, soit parce que l'hôpital n'a pas redistribué les financements, soit en raison des retards de recrutement. Parfois, des postes ont été supprimés dans les services qui avaient obtenu d'autres postes par le PNMR. Plusieurs partenaires demandent plus de transparence dans l'attribution et la redistribution des fonds.
Structuration de l'organisation des soins	
Constituer des réseaux sanitaires et médico-sociaux à partir des centres de référence.	C'est un travail important pour les centres de référence, mais la structuration est encore en cours de formalisation avec la mise en place des centres de compétence, qui pose beaucoup de problèmes. Désignation de 502 centres de compétence. Peu de réflexion sur la place de la médecine de ville, alors que les relais en ville (médecin, infirmière à domicile, rééducation) seraient souvent nécessaires.
Faire reconnaître par les régions (agence régionale de l'hospitalisation (ARH) et union régionale des caisses d'Assurance maladie (Urcam)), la priorité « maladies rares » pour le financement des réseaux de soins en aval des centres de référence.	Pas de notion de réseaux de soins « maladies rares » financées sur le Fonds d'intervention pour la qualité et la coordination des soins (FIQCS).
En soutenant le développement de ces réseaux interrégionaux et nationaux par la Dotation Nationale de Développement des Réseaux (DNDR), à la condition qu'il existe un partenariat avec un centre de référence	
Développer des outils de coordination au sein de la filière de soins	
En incitant les établissements, qui disposent de centres de référence, à conclure des conventions interhospitalières avec les structures qui participent à la prise en charge des patients atteints de maladies rares. Ces conventions s'appuieront sur des projets médicaux communs.	Liens entre les centres de référence et les MDPH encore insuffisant.
En expérimentant le dossier médical personnel (DMP), dès 2005, dans un ou deux centres de référence.	Pas d'avancée du DMP pendant la période du Plan.
En prenant en charge les frais de transport des praticiens hospitaliers appelés à se déplacer dans un autre établissement, dans le cadre des missions de conseil et d'expertise.	Persistance de problèmes.
Mettre en cohérence les dispositifs d'organisation des soins, de prise en charge par l'Assurance maladie et d'aide médico-sociale	
Identifier les centres de référence comme experts correspondants des services du contrôle médical des caisses d'Assurance maladie.	C'est une tâche importante pour les centres de référence, mais certains coordinateurs trouvent qu'on ne fait pas encore suffisamment appel à eux. Il en va de même pour le domaine de l'expertise judiciaire.
Donner à ces centres une mission d'information des malades et des familles sur les différents dispositifs d'aide et d'accompagnement social.	Les centres de référence jouent un rôle important en matière d'information, mais les familles et les médecins de ville sont encore en manque d'information.

Propositions

- **Indicateurs d'activité** : la grande hétérogénéité des centres, des pathologies et la diversité des missions rendent les indicateurs classiques (nombre de lits, journées d'hospitalisation, consultations) inopérants. Les demandes concernant leur utilisation ont créé des tensions entre les centres de référence et l'administration.

Il faut que, sur place, les évaluations soient réalisées par des pairs (médecins, chercheurs, paramédicaux) comme par des administratifs et des associations. Les questionnaires doivent être abandonnés. Plutôt qu'une vaine discussion sur le caractère qualitatif ou quantitatif des indicateurs utilisés, il est indispensable d'en créer d'autres, adaptés à la spécificité des maladies rares.

- **Des visites d'expertise dans les centres de référence sont prévues tous les cinq ans.** Les expertises pourraient porter sur le fonctionnement des centres (consultations, hôpital de jour, délais d'attente pour les rendez-vous, disponibilité du personnel...), les essais thérapeutiques, la recherche, les publications, les efforts d'information (malades, familles, grand public), la satisfaction des partenaires (associations, MDPH, caisses...). Les évaluateurs devraient représenter les corps de métier concernés et interroger leurs pairs. L'évaluation devrait avoir lieu en une ou plusieurs fois sur le site du centre de référence, se rapprochant ainsi des évaluations des unités de recherche Inserm.

Ces évaluations devraient aboutir dans la grande majorité des cas à une reconduction des centres de référence avec des moyens supplémentaires, avec une situation identique, voire avec une amputation des moyens. Ainsi certaines disparités se verraient rééquilibrées, en particulier pour le temps « non médical » : administratifs, secrétaires, conseillers en génétique.

- **Administration des centres de référence** : il faut alléger au maximum les contraintes administratives des coordinateurs de centre de référence. Ces médecins ont fait un choix difficile, même s'il les conduit à une activité passionnante. Les démotiver, en continuant à leur imposer une tâche pour laquelle ils sont mal préparés et qu'ils font mal, serait la condamnation du prochain Plan.

- **L'information auprès des malades et des médecins généralistes** sur le dispositif doit être améliorée. L'enquête qualitative auprès de patients et familles réalisée dans le cadre de la présente évaluation montre, comme des enquêtes préalables¹⁴, que certains malades atteints de pathologie rare ignorent encore tout du Plan et de l'existence des centres de référence.

- **Les nouvelles labellisations** doivent être mesurées à l'aune des possibilités financières du Plan. Mieux vaut ralentir le rythme de création des centres de référence et répartir les moyens nouveaux entre ceux déjà labellisés qui ont fait la preuve de leur détermination et de leur efficacité et atteint les limites de leurs possibilités face à des cohortes de malades ou d'autres charges croissantes. Un certain nombre de pathologies non encore prises en charge pourront s'insérer dans des extensions de labellisation. D'autres pourront conduire à la labellisation de nouveaux centres de référence. Il existe en effet des oubliés ou dédaignés comme les troubles mentaux.

- **Il semble nécessaire de remettre à plat l'organisation des filières et des réseaux de soins**, en s'interrogeant notamment sur le dispositif des centres de compétence, dont il faudrait *a minima* changer la dénomination.

- **La mutualisation des moyens** doit être un souci constant des centres de référence et de leur suivi. Ce n'est qu'à ce prix, en des périodes financières difficiles, qu'ils pourront continuer d'accomplir leur mission. La notion de propriété sans partage des malades ou des thématiques devra ainsi céder le pas à l'intérêt même des malades.

- **Des fédérations régionales et une fédération nationale des centres de référence** devraient voir le jour et organiser des réunions de confrontation au moins annuelles. Les rencontres des centres de référence lors de la conférence d'évaluation ont mis en exergue cette nécessité de dialogue et de mise en commun des problèmes scientifiques, éthiques et administratifs.

14. Voir la thèse de doctorat d'Alexandra Le Chaffotec « Les centres de référence maladies rares : une organisation efficiente ? » Centre de recherche Analyse théorique des organisations et des marchés. Université Paris 1 Panthéon-Sorbonne, 2005.

Axe n° 7

Poursuivre l'effort en faveur des médicaments orphelins

Rappel des mesures

- La France veillera à la préservation du dispositif européen sur les médicaments orphelins.
- Les exonérations de taxes et contributions pour les laboratoires promoteurs de médicaments orphelins seront maintenues.
- L'accord sectoriel entre l'Industrie pharmaceutique et l'État (Comité économique des produits de santé (CEPS)) comprendra un volet relatif aux médicaments orphelins.
- Les recherches sur les médicaments orphelins seront soutenues dans le cadre du Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC).
- Les médicaments orphelins seront inscrits sur liste des molécules innovantes et coûteuses dans le cadre de la réforme de la tarification à l'activité.
- Les molécules de réserve hospitalière sans autorisation de mise sur le marché (AMM) pourront être financées sur l'enveloppe hospitalière (Objectifs nationaux des dépenses de l'Assurance maladie (Ondam) pour l'hôpital).
- L'arrêt de commercialisation intempestif de certains produits de santé prescrits et utiles pour les maladies rares sera prévenu.
- Le dispositif d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) sera maintenu.

Constats

Depuis 2000, le règlement européen 141/2000 permet la désignation de médicaments orphelins pour le traitement des affections touchant moins d'une personne sur 2 000. En l'absence de ce dispositif, le coût de développement des traitements serait souvent bien supérieur au retour attendu sur investissement. Cette désignation ouvre la voie à des mesures incitatives telles que l'assistance sur les protocoles de recherche, une exclusivité de dix ans sur le marché, des exonérations de taxes et de redevances et un accès privilégié à la procédure européenne d'AMM. Ces mesures sont gérées par l'Agence européenne des médicaments (EMA, Londres) et notamment par le Comité européen des médicaments orphelins (COMP). Ce comité est composé d'un représentant par État membre, de trois personnalités et de trois représentants d'associations de patients. Il donne son avis sur les demandes de désignation ainsi que des conseils scientifiques en vue du développement de nouveaux produits. Le COMP évalue ensuite les demandes d'autorisation de mise sur le marché.

En huit années, 900 demandes de désignation ont été reçues à l'Agence européenne. Le COMP a adopté près de 600 désignations et, à l'issue de leur développement, 50 autorisations de mise sur le marché européen ont été octroyées à des médicaments orphelins. Les classes les plus représentées parmi les 50 médicaments autorisés sont les suivantes : oncologie (16), endocrinologie-métabolisme (13), hématologie (8), système cardiovasculaire et respiratoire (6) et système nerveux (4).

Grâce aux mesures incitatives européennes, de nombreux médicaments orphelins sont en cours de développement et seront bientôt accessibles aux patients. Cependant, leur prise en charge relève de choix nationaux. En France, l'Assurance maladie en assure le financement, avant même l'AMM, au stade d'ATU. L'Afssaps a relevé une évolution rapide des dépenses de médicaments orphelins en France (de 71 millions d'euros en 2002 à près de 430 millions d'euros en 2007). Les maladies de Gaucher, de Fabry et de Wilson représentaient une part importante du montant des ventes.

Une prise en charge généreuse par l'Assurance maladie

La France est l'un des pays européens où la prise en charge de nouveaux médicaments ou de molécules anciennes redéveloppées en médicaments orphelins est probablement la plus favorable, grâce notamment aux dispositifs des ALD et des ATU. Le dispositif des ATU permet l'accès aux médicaments orphelins très tôt, bien en amont de l'AMM, et leur prise en charge par l'Assurance maladie¹⁵. Il offre un compromis entre les exigences, d'une part, de sécurité et de démonstration d'efficacité et, d'autre part, de rapidité de mise à disposition de nouveaux

15. Selon l'Afssaps, en 2007, 55 médicaments ont bénéficié d'une ATU avant exploitation sous AMM.

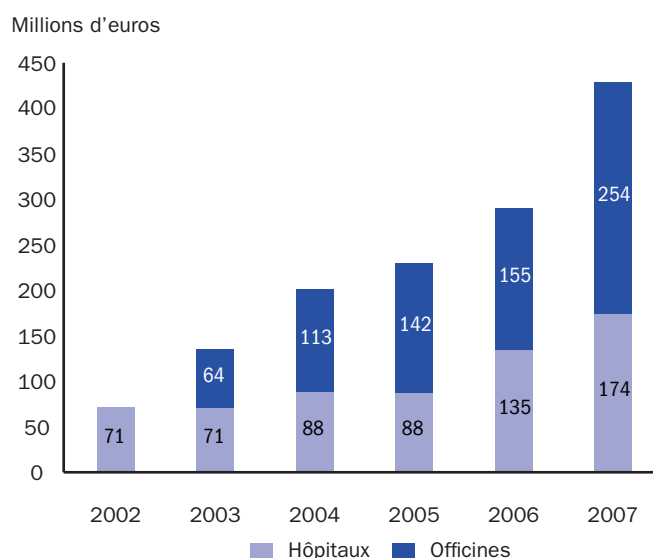
traitements. C'est un dispositif largement ouvert (plus de 200 nouvelles ATU nominatives par an). Ces deux dispositifs sont complétés par quelques mesures plus spécifiques.

- En milieu hospitalier, le financement des molécules onéreuses hors groupe homogène de séjours (GHS) lève les freins économiques à la prescription de ces molécules.
- Des procédures adaptées ont été mises en place pour diminuer les délais d'instruction des demandes de prise en charge des médicaments orphelins.
- L'article 56 de la loi du 21 décembre 2006 permet la prise en charge de traitements ou de prestations échappant à l'ensemble des dispositifs de remboursement existants. On dispose toutefois de peu d'exemples d'utilisation concrète de cette disposition, dont la portée est limitée par la complexité du circuit de prise de décision.

Outre la problématique du coût, abordée ci-dessous, ces dispositifs ne sont toutefois pas sans inconvénients.

- Le dispositif des ALD ne permet pas de connaître les maladies prises en charge. Or, cette connaissance est nécessaire au suivi statistique et au pilotage du système.
- L'intérêt pour les patients du dispositif des ATU a pour contrepartie de ne pas inciter à la mise en œuvre d'essais cliniques.
- Par ailleurs, beaucoup de médicaments utilisables pour les maladies rares relèvent du régime des préparations hospitalières, que l'on pourrait développer¹⁶.

Figure 1 **Le marché des médicaments orphelins**



Source : Rapport sur les ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France. Chiffres-clés 2007. Afssaps, 2008

La croissance des coûts de prise en charge des médicaments orphelins

Le rapport d'activité 2007 de l'Afssaps contient un chapitre sur le coût de remboursement des médicaments orphelins. La forte croissance de ces coûts et le niveau élevé des prix de certains médicaments suscitent des interrogations légitimes sur la viabilité du système.

Il convient à cet égard de ne pas généraliser les constats faits à propos de médicaments particuliers, encore moins de stigmatiser l'ensemble des médicaments orphelins. De nombreux traitements contre les maladies rares sont en cours de développement, et cet effort est l'un des principaux objectifs du PNMR. Il est impératif d'assurer la prise en charge de ces traitements lorsqu'ils verront le jour, tout en tentant de mieux réguler les coûts.

16. La disparité des régimes en Europe (préparations hospitalières en France, *specials* au Royaume-Uni) soulève des questions d'accès au traitement pour les malades d'autres pays lorsque ces médicaments ne sont pas officiellement reconnus.

Contribution des firmes françaises au développement des médicaments orphelins

Aucune firme française ne figure parmi celles qui ont obtenu une AMM (50 produits à ce jour ont une AMM européenne et 32 médicaments orphelins sont sur le marché français en 2007). Il est difficile d'apprécier la part des firmes françaises qui ont obtenu la désignation de médicaments orphelins (plus de 600 produits). Ces données sont difficiles à obtenir du fait notamment de la « fluidité » de la propriété des brevets associés aux médicaments orphelins (start up, laboratoires de recherches, cession de molécules en cours de développement, etc.) : il n'est pas toujours possible de déterminer avec précision l'origine du candidat médicament¹⁷.

Vigilance sur les arrêts de commercialisation

Il semble nécessaire de trouver des systèmes (financiers, réglementaires, etc.) pour permettre la reprise d'exploitation (ou assurer la pérennité de commercialisation) de médicaments que les titulaires d'AMM envisagent d'arrêter pour cause de rentabilité insuffisante alors qu'ils sont indispensables dans le traitement de maladies rares (le plus souvent hors indications de l'AMM actuelle). C'est en effet souvent au hasard d'un arrêt de commercialisation que l'on découvre l'utilisation d'une molécule hors AMM pour traiter une maladie rare. Il est alors important d'éviter une rupture du traitement en signalant le cas à l'Afssaps, pour inciter le titulaire à poursuivre l'exploitation ou permettre la reprise par un nouvel exploitant (l'exemple du Mexitil a été cité par l'association Bien vivre avec un QT long).

Promouvoir une recherche thérapeutique ambitieuse

Plusieurs axes de nouvelles thérapeutiques des maladies rares sont en voie de développement : la thérapie génique pour corriger la mutation génétique et produire la protéine manquante ou déficiente ; la thérapie cellulaire pour régénérer les tissus malades ; la pharmacologie classique avec des molécules déjà utilisées pour d'autres maladies, ou des molécules nouvelles susceptibles de s'attaquer à la cause ou aux conséquences de la maladie. Le problème est de pouvoir promouvoir une recherche très coûteuse dans des domaines où, compte tenu de la faible rentabilité des marchés, les industriels hésitent à prendre des risques dans les phases initiales de développement des traitements.

Les mesures européennes actuelles favorisant le développement des médicaments orphelins ne sont pas suffisantes. Cette recherche ne pourra avancer à l'échelle européenne qu'à travers des coopérations étroites entre les pays et entre les acteurs du domaine public et du monde industriel. Il est impératif d'inventer des nouveaux partages des risques entre des fonds privés et publics, permettant de financer le développement de ces nouveaux traitements tout en diminuant leur coût final.

La mise en œuvre d'un nouveau modèle économique spécifique aux maladies rares pourrait constituer une des mesures phares du second Plan. Sur ce sujet, la France, qui a été précurseur dans le domaine des maladies rares, se doit de prendre une initiative forte.

Harmoniser les attitudes des autorités du médicament en Europe

Il serait utile de renforcer la coopération entre les autorités du médicament des différents pays. Cette coopération devrait notamment porter sur l'élaboration d'une méthodologie commune d'évaluation des produits. Elle pourrait déboucher sur une classification permettant de négocier les prix avec les firmes sur des bases plus approfondies qu'actuellement.

Il serait important que les essais préthérapeutiques ou thérapeutiques négatifs soient signalés. Il est souvent difficile de les publier mais la mise en commun de tels résultats éviterait des doublons stériles.

Il faut également éviter les situations où un médicament obtient l'AMM dans certains pays de l'Union européenne et non dans d'autres. C'est actuellement le cas de l'hydroxyurée, molécule très ancienne (1869) utilisée depuis cinquante ans en cancérologie et depuis deux décennies pour une maladie rare, hors AMM. Plusieurs pays européens ont accepté une augmentation considérable du prix, ce que la HAS a refusé.

17. Le LEEM s'est engagé à rechercher cette information.

Mesures de l'axe 7 **Poursuivre l'effort en faveur des médicaments orphelins**

Mesures	Évaluation
Vigilance sur l'ensemble du dispositif européen.	Le statut accordé par l'Union européenne aux médicaments a été instauré pour encourager certaines entreprises à développer des médicaments pour des maladies orphelines. Grâce aux mesures incitatives européennes, de nombreux médicaments orphelins sont en cours de développement et seront bientôt accessibles aux patients atteints de maladies rares. Cependant, leur prise en charge relève de choix nationaux. En France, l'Assurance maladie en assure le financement, même avant l'AMM, au stade ATU.
Maintien des exonérations pour les promoteurs de médicaments orphelins.	Mesure effective.
Maintien d'un volet relatif aux médicaments orphelins, dans l'accord sectoriel entre l'industrie pharmaceutique et l'État.	Mesure effective.
Soutien à la recherche par le Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC).	Mesure effective.
Inscription des médicaments orphelins sur la liste des molécules innovantes et coûteuses dans le cadre de la réforme de la T2A	Des procédures adaptées aux médicaments orphelins ont également été mises en place en France pour diminuer les délais d'instruction des demandes de prise en charge.
Le Conseil de l'hospitalisation pourra conseiller le ministre de la Santé sur les molécules de réserve hospitalière sans AMM, qui pourront être financées sur l'enveloppe hospitalière (Ondam hôpital).	Pas de bilan des actions effectuées dans le cadre de cette mesure.
Prévention des arrêts de commercialisation intempestifs de produits de santé prescrits et utiles pour les maladies rares.	Certaines associations dénoncent encore des difficultés dans ce domaine. Il n'est pas facile de prévoir les arrêts.
Maintien du dispositif d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU).	L'ATU est très utilisée.

- Propositions**
- Développer des outils de maîtrise des dépenses de médicaments orphelins :
 - données sur les traitements, leur coût et leur mode de prise en charge ;
 - données sur les pathologies et populations traitées et sur les pathologies non encore traitées ;
 - données permettant de mettre en relation les coûts de développement et les prix proposés¹⁸.
 - Afin de mieux piloter et contrôler les évolutions, étudier une simplification et une rationalisation des divers dispositifs de prise en charge.
 - Mettre à l'étude des dispositions permettant d'assurer la pérennité de commercialisation des médicaments indispensables au traitement d'une maladie rare.
 - Développer des axes de recherche thérapeutique à l'échelon européen mettant en jeu une collaboration innovante entre acteurs publics et privés.
 - Renforcer la coopération européenne et internationale, en matière de :
 - réflexions méthodologiques sur l'évaluation du service médical rendu ;
 - convergence des mesures de contrôle des prix.

18. Il serait notamment utile de pouvoir distinguer les cas où le développement du médicament orphelin est considéré par la firme comme une étape avant son utilisation dans des indications non orphelines, et ceux où aucune extension d'indication n'est attendue. Dans le premier cas, le prix pourrait tenir compte de l'« effet d'aubaine » escompté par la firme. Dans la même logique, il faudrait pouvoir distinguer les molécules déjà utilisées dans d'autres indications, dont on connaît les propriétés cliniques, pharmacologiques et de sécurité d'emploi, et les molécules nouvelles. Dans ce deuxième cas, les coûts élevés des études cliniques et précliniques justifient l'octroi d'un prix supérieur.

Axe n° 8

Répondre aux besoins d'accompagnement spécifique des personnes atteintes de maladie rare et développer le soutien aux associations de malades

Rappel des mesures

- Développer l'information en direction des personnes, des usagers et des professionnels :
 - en faisant connaître aux malades, aux familles et aux associations les sources d'information sur les dispositifs d'aide (sites du ministère, lignes d'information téléphoniques spécialisées);
 - en poursuivant et en renforçant le soutien aux associations de malades dans leur mission d'information sur les dispositifs d'aide;
 - en donnant aux centres de référence une mission d'information des malades et des familles sur les différents dispositifs d'aide et d'accompagnement;
 - en sensibilisant et en formant les médecins de PMI et de centres d'action médico-sociale précoce (CAMSP), les médecins scolaires et les médecins du travail à la problématique des maladies rares.
- Structurer les liens entre les maisons départementales des personnes handicapées (MDPH), les centres de référence et les réseaux de prise en charge des personnes atteintes de maladies rares.
- Intégrer la spécificité des maladies rares et les besoins personnels des malades dans l'élaboration de projets d'aide et d'accompagnement :
 - en organisant, à partir des structures hospitalières qui effectuent et annoncent le diagnostic, une prise en charge psychologique des malades et de leur famille;
 - en améliorant l'information des médecins et des autres membres des équipes techniques des futures MDPH;
 - en facilitant l'accès de ces professionnels aux sources d'informations (Orphanet) et en prenant en compte les maladies rares au cours de leur formation, notamment pour l'utilisation des outils d'évaluation;
 - en prenant en compte l'expertise médicale du centre de référence sur l'évaluation des conséquences liées à la maladie rare, pour élaborer des plans personnalisés de compensation, ainsi que la participation et la citoyenneté des personnes handicapées. Une disposition en ce sens devra être intégrée au projet de loi pour l'égalité des droits et des chances;
 - en identifiant, auprès des MDPH, des référents « maladies rares ».

Constats

Le soutien aux associations

La majorité des acteurs reconnaissent le rôle des associations dans les relations fécondes qu'elles ont su nouer avec les centres de référence (cf. axe 6). De plus, elles ont montré la voie aux autres acteurs en matière de coopération européenne : Eurordis est une fédération représentant plus de 280 associations de maladies rares dans plus de 30 pays différents, qui a efficacement contribué à la prise en compte du problème des maladies rares par les instances européennes. En dépit de cette reconnaissance, les relations des associations avec la puissance publique ne sont pas exemptes de difficultés. Ainsi, au lancement du Plan, un accord n'a pu être trouvé avec la Fédération des maladies orphelines (FMO) sur la professionnalisation exigée par l'administration comme condition du financement de son service de téléphonie. En revanche, l'Alliance maladies rares (AMR) a reçu une aide de 25 000 euros pour financer ses actions d'information. Selon la DGS, de nombreuses collectivités territoriales participent au financement des associations.

L'activité des maisons départementales des personnes handicapées (MDPH)

Les relations entre centres de référence et MDPH sont très variables d'un centre à l'autre. Cette coopération est rendue difficile par la différence de couverture géographique : régionale ou nationale pour les centres de référence, et départementale pour les MDPH. Certains centres de référence, en rapport avec plusieurs MDPH, insistent sur cette difficulté et sur les différences dans les réponses aux mêmes problèmes.

Les associations font état de difficultés, voire de carences, dans la prise en charge des personnes atteintes de maladies rares par les MDPH. Le Codev ne dispose que de peu d'information sur ce point, pas plus que sur la part des maladies rares dans l'activité des MDPH, part qui semble encore faible. Plus généralement, il n'existe aucune statistique sur les porteurs de maladies rares bénéficiant de prestations liées au handicap.

Toutefois, la Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie (CNSA) a mis en place une commission spécialisée sur le « handicap rare », notion qui englobe notamment certains des handicaps liés aux maladies rares. Elle a remis en septembre 2008 un rapport, destiné entre autres aux MDPH, qui comporte un certain nombre de conseils et de recommandations propres à améliorer la prise en charge des personnes en situation de handicap rare.

Le manque de formation des intervenants des MDPH est également souligné par les patients interrogés dans le cadre de l'enquête qualitative.

Mesures de l'axe 8 **Répondre aux besoins d'accompagnement spécifique des personnes atteintes de maladie rare et développer le soutien aux associations de malades**

Mesures	Évaluation
Développer l'information en direction des personnes, des usagers et des professionnels	
En faisant connaître aux malades, aux familles et aux associations les sources d'information sur les dispositifs d'aide : sites du ministère, lignes d'information téléphoniques spécialisées.	Constat partagé d'une information encore insuffisante des patients, des familles et des professionnels de santé, notamment sur les aides sociales.
En poursuivant et en renforçant le soutien aux associations de malades dans leurs missions d'information.	Il devrait exister un projet de budget communication (illustration, impression de plaquettes et affiches) commun aux centres de référence et aux associations.
En donnant aux centres de référence une mission d'information des malades et des familles sur les différents dispositifs d'aide et d'accompagnement	Les centres de référence assument cette mission en partenariat avec les associations.
En sensibilisant et en formant les médecins de PMI et de centres d'action médico-sociale précoce (CAMPS), les médecins scolaires et les médecins du travail à la problématique des maladies rares.	Distribution de l'annuaire Orphanet des maladies rares à toutes les MDPH et à tous les CAMPS.
Structurer les liens entre les MDPH, les centres de référence et les réseaux de prise en charge	
En instituant des relations fortes entre les centres de référence et MDPH afin d'offrir aux équipes techniques pluridisciplinaires de ces dernières l'information nécessaire à leur travail d'évaluation des besoins.	Dispositif des MDPH encore récent. Manque de recul pour en évaluer l'efficacité. Les relations se mettent en place progressivement, avec des difficultés pour les patients atteints de maladies rares, car leurs maladies ne sont pas connues des professionnels des MDPH, car les handicaps peuvent évoluer rapidement et les délais pour obtenir l'évaluation d'un niveau de handicap sont longs. Il y a des inégalités entre les départements. Pas de statistiques sur la part des maladies rares dans l'activité des MDPH, mais elle est vraisemblablement minime.
En suscitant la constitution de réseaux sanitaires et médico-sociaux à partir des centres de référence.	Ces réseaux se développent autour des centres de référence.
En organisant un dispositif permettant la prise en charge des frais d'hébergement et de transport des malades et des proches lors de consultations au centre de référence, lorsque celui-ci est éloigné du domicile du malade.	Pas d'information sur les mesures mises en œuvre. Situation dégradée des véhicules sanitaires légers (VSL).
Intégrer la spécificité des maladies rares et les besoins personnels des malades dans l'élaboration de projets d'aide et d'accompagnement	
Prise en charge psychologique des malades et de leur famille.	Plusieurs postes de psychologues créés dans les centres de référence. Développement de la profession de conseiller en génétique.
Amélioration de l'information des médecins et des autres membres des équipes techniques des MDPH, en facilitant leur accès aux sources d'informations (Orphanet) et en prenant en compte les maladies rares au cours de leur formation, notamment pour l'utilisation des outils d'évaluation.	En septembre 2008, un document d'orientation a fait le point et proposé des orientations à prendre en compte dans la mise au point d'un schéma national sur les handicaps rares. Information des MDPH sur les maladies rares, par la CNSA, avec un lien vers Orphanet. Il serait également souhaitable que les PNDs élaborés par la HAS prennent davantage en compte la dimension médico-sociale.
Prise en compte de l'expertise médicale du centre de référence sur l'évaluation des conséquences liées à la maladie rare, pour élaborer des plans personnalisés de compensation.	Les centres de référence estiment que leur rôle d'expertise n'est pas encore suffisamment reconnu.

Mesures	Évaluation
Identification, auprès des MDPH, des référents « maladies rares ».	Les liens sont encore insuffisants entre les centres de référence et les MDPH. Difficultés en raison de la distribution régionale des centres de référence et de la distribution départementale des MDPH Les MDPH ne connaissent pas suffisamment les centres de référence.
L'ensemble de ces mesures doit contribuer à faire évoluer la prise en charge sociale et l'accompagnement de ces malades vers un « projet de vie » choisi.	Selon les associations, le Plan n'a pas permis d'amélioration notable de la vie des malades, notamment de leur situation sociale et financière, qui aurait plutôt tendance à se dégrader.

- Propositions**
- Organiser au niveau régional une coopération entre les centres de référence et les MDPH afin d'étudier les moyens (formation notamment) d'améliorer la prise en charge des handi-caps liés aux maladies rares.
 - Revoir les problèmes de transport et harmoniser l'attitude des caisses.
 - Favoriser le rôle des centres de référence dans l'expertise.
 - Développer l'information du public et des malades (cf. axe 3) sur l'existence du PNMR et des centres de référence.

Axe n° 9

Promouvoir la recherche et l'innovation sur les maladies rares, notamment pour les traitements

La recherche dans le domaine des maladies rares implique une approche pluridisciplinaire associant des équipes de recherche clinique, génétique, physiopathologique, thérapeutique et en sciences humaines et sociales. Le nombre très important de ces affections, leur hétérogénéité et les difficultés de recueil des informations phénotypiques et du matériel biologique, liées à la rareté, rendent indispensable un effort spécifique, mené sur le long terme, et une coordination étroite et au long cours des actions menées à l'échelon national et international¹⁹.

- Rappel des mesures**
- Renforcer la priorité « maladies rares » dans le Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) (dès 2005, les maladies rares étaient une thématique prioritaire et spécifique du PHRC).
 - Assurer la coordination des travaux de recherche sur les maladies rares au sein d'un programme pluriannuel de recherche, financé par l'Agence nationale pour la recherche (ANR), en lien avec l'Inserm et en partenariat avec les acteurs institutionnels, associatifs et industriels.

La très grande hétérogénéité des connaissances disponibles selon les maladies concernées a nécessité une approche globale centrée sur cinq axes stratégiques :

- épidémiologie, histoire naturelle, nouvelles entités nosologiques ;
- identification des gènes impliqués ;
- identification des mécanismes physiopathologiques ;
- développement de nouvelles approches thérapeutiques ;
- recherche en sciences humaines et sociales.

Constats Des financements spécifiques existants ont été augmentés et des financements nouveaux ont été créés.

Bilan du soutien financier incitatif ● 101 projets hospitaliers de recherche clinique ont été financés sur la période 2005-2008 pour un montant de 26,6 millions d'euros.

19. Voir les deux mises au point figurant dans l'« Annexe 11 », page 166 et l'« Annexe 12 », page 178.

- Le montant du soutien aux laboratoires hospitaliers de génétique moléculaire a été de 16 millions d'euros sur la période 2005-2008. Ce soutien concerne l'accès aux tests diagnostiques.
- Le soutien spécifique pour la recherche sur les maladies rares en dehors des PHRC a été de 39,97 millions d'euros (dont 0,6 million d'euros de la DGS) au cours des quatre appels d'offres consécutifs sur les maladies rares lancés par l'ANR entre 2005 et 2008 : 140 projets ont été soutenus, impliquant 284 équipes, avec un financement moyen par projet de 340 000 euros. Ces projets ont concerné pour 35 à 40 % les recherches en génétique moléculaire, pour 45 à 50 % la physiopathologie, pour 15 à 20 % la thérapeutique préclinique. Un quart d'entre eux était destiné à la constitution ou au développement de réseaux multidisciplinaires.
- On peut regretter qu'en 2008 l'ANR n'ait pas lancé d'appel d'offres spécifique sur les maladies rares mais un appel d'offres commun maladies rares et maladies communes ciblant la génétique et la physiopathologie pour l'ensemble de ces maladies. Certes les maladies rares n'en ont pas souffert et, en raison de la qualité des projets présentés, le nombre de ceux qui ont été retenus n'a pas diminué. Cette perte de spécificité dans les appels d'offres est cependant inquiétante. L'effort entrepris doit être soutenu²⁰.
- À ce financement s'est ajouté un soutien financier à hauteur de 2,4 millions d'euros (ANR) à l'appel d'offres européen ERA-NET E-Rare (European Research Area Network sur les maladies rares) (coordonné par le GIS-Institut des maladies rares).
- L'existence de lignes budgétaires spécifiques maladies rares dans les appels d'offres PHRC et ANR a eu un effet incitatif essentiel. La complémentarité entre les appels d'offres du PHRC et de l'ANR a permis de financer les projets de recherche clinique, physiopathologique et translationnelle.

Un bilan des financements incitatifs dévolus à la recherche sur les maladies rares réalisé en octobre 2008 par le GIS-Institut des maladies rares a abouti aux constats suivants.

- Les actions menées dans le cadre du volet recherche du PNMR 2005-2008 hors PHRC ont permis de donner une impulsion très forte à ce domaine. Le budget annuel global a été multiplié par trois entre la période 2002-2004 (environ 3,8 millions d'euros par an) et la période 2005-2008 (plus de 10 millions d'euros par an).
- Le nombre de projets financés est stable mais le plafond des montants financés par projet a été multiplié par trois, avec un financement possible sur trois à quatre ans (au lieu d'un ou deux ans avant le Plan).
- Le budget total annuel correspondant au soutien incitatif de l'État en matière de recherche dans le cadre du PNMR (incluant le PHRC) a été d'environ 15 millions d'euros, hors soutien récurrent apporté par les établissements publics à caractère scientifique et technique (EPST), les universités et les structures hospitalières.

À ce financement d'État s'est ajouté un financement caritatif important, dont une partie a permis de mener non seulement certains projets sélectionnés par l'ANR mais également des actions stratégiques visant à optimiser l'accès des équipes « maladies rares » aux nouveaux outils et plateformes technologiques (CGH-array²¹, Institut clinique de la souris, achat chimiothèques²²...) mises en place par le GIS-Institut des maladies rares avec l'aide de l'AFM.

Durant les quatre années du Plan, l'AFM a investi près de 250 millions d'euros dans la recherche sur les maladies rares et le soutien à la plateforme maladies rares.

L'impulsion donnée par cet accroissement important, mais indispensable, du soutien à la recherche sur les maladies rares a été essentielle. Toutefois les défis sont importants. Il existe une grande hétérogénéité de l'état des recherches selon les maladies concernées. Très peu d'entre elles bénéficient d'approches thérapeutiques. Une grande réactivité vis-à-vis des nouveaux outils et approches technologiques est indispensable pour faire face à ces défis.

Les actions coordonnées de mise en place des centres de référence et des laboratoires de diagnostic labellisés ont créé un socle solide pour la recherche physiopathologique. Les cinq axes doivent être conjointement développés : chacun conditionne les autres.

20. En février 2009, l'ANR a rejoint ERA-NET E-Rare pour lancer un appel à projets de recherche transnational sur les maladies rares, associant dix pays.

21. CGH-array : Comparative Genomic Hybridization array ou puces à ADN. Ces techniques permettent la mise en évidence de remaniements génomiques de petite taille.

22. Banques de données de molécules ou de composés chimiques.

Axes stratégiques *Épidémiologie/Histoire naturelle/Nosologie/Recherche clinique*

La mise en place des centres de référence et l'attribution de moyens pérennes aux laboratoires de diagnostic génétique ont facilité la constitution des cohortes et des collections d'échantillons biologiques indispensables à la recherche.

La constitution de cohortes, le développement de registres et le recueil des données épidémiologiques sont toutefois encore insuffisants du fait essentiellement : d'un déficit en aide méthodologique ; d'une insuffisance en postes d'attachés de recherche clinique ; d'un déficit des systèmes d'information pour un stockage et un partage efficace des données. La constitution de collections annotées d'échantillons biologiques (ADN, cellules, lignées...) doit être un souci constant et les moyens doivent être mutualisés (voir axe 1).

Génétique

Le soutien incitatif mis en place par le PHRC et l'ANR a permis de financer plusieurs dizaines de projets de recherche et réseaux visant à l'identification des gènes dans des maladies rares de cause inconnue. La durée de ces projets étant en moyenne de trois ans, le recul manque pour l'évaluation des résultats obtenus et de leur transfert en diagnostic.

Il existe cependant encore plusieurs centaines de maladies rares d'origine génétique dont les gènes en cause ou les bases moléculaires ne sont pas identifiés. L'identification des gènes modificateurs pourrait fournir autant de cibles thérapeutiques potentielles.

Certains obstacles au développement des recherches génétiques peuvent être levés par l'utilisation de nouvelles technologies basées sur les puces à ADN de très haute densité et le séquençage à haut débit. L'accès au séquençage haut débit en France est très difficile pour les équipes « maladies rares » du fait du nombre très limité de plateformes, d'un déficit majeur en personnel bioinformatique et de leur utilisation préférentielle pour d'autres projets. Une action stratégique très récente, impliquant le Genoscope-Centre national de séquençage, le GIS-Institut des maladies rares et l'Inserm, tente de répondre dans l'urgence aux besoins. Néanmoins, une action prioritaire pour le financement de postes d'ingénieur de recherche en bioinformatique et biostatistique, est indispensable pour éviter une perte rapide de compétitivité.

Les deux axes précédents nécessitent un soutien dans la durée au travers de lignes spécifiques, en particulier dans le cadre du PHRC.

Physiopathologie

La compréhension de la fonction normale des gènes impliqués dans les maladies rares et des mécanismes conduisant de leurs mutations au dysfonctionnement des cellules et des organes est un élément essentiel du développement d'approches thérapeutiques efficaces. Par ailleurs, 20 % des maladies rares ne sont pas génétiques et la compréhension de leurs mécanismes physiopathologiques conditionne également l'approche thérapeutique.

La recherche physiopathologique implique l'utilisation de multiples approches, *in vitro* et *in vivo*, et l'utilisation de multiples outils (transcriptome, protéome, imagerie cellulaire, création et analyse phénotypique et fonctionnelle de modèles animaux²³...). Une des caractéristiques de l'exploration des mécanismes physiopathologiques des maladies rares est la nécessité quasi constante de créer et d'analyser des modèles, en particulier murins, pour arriver à reproduire tout ou partie du phénotype de ces affections. La génération et l'analyse de ces modèles demandent souvent plusieurs années et ont un coût important, de même que l'accès aux multiples plateformes technologiques indispensables.

Thérapeutique

Le soutien incitatif des quatre années écoulées a permis de financer des projets de recherche thérapeutique préclinique (modèles animaux, test *in vitro* de criblage de drogues haut débit),

23. La Clinique de la souris de Strasbourg est financée par l'AFM (50 %), le GIS-Institut des maladies rares (25 %) et l'équipe de recherche locale.

mais l'évaluation du retour sur investissement en termes de développement de médicaments orphelins, demandé à juste titre avec impatience par les associations, nécessite plus de recul. Ce soutien a aussi permis de mettre en place un petit nombre d'essais de thérapie cellulaire et génique, et un nombre significatif d'essais thérapeutiques de molécules connues dans des maladies rares pour lesquelles leurs indications n'étaient pas expertisées.

Un grand nombre de difficultés persistent, tant pour mettre au point des thérapeutiques efficaces que pour financer des essais thérapeutiques très coûteux, dans un domaine où les industriels du médicament sont peu investis.

Les exigences des essais de thérapie substitutive, génique ou cellulaire et leur durée nécessitent une sélection rigoureuse, sur la base des données précliniques, des projets à soutenir et un appui aux indispensables centres de ressources (biothérapie, juridique...).

Les approches pharmacologiques basées sur une connaissance des mécanismes physiopathologiques de ces affections et/ou sur l'identification de molécules actives par criblage à haut débit sont une alternative, dont la mise en œuvre implique des équipes multidisciplinaires (de physiopathologie et pharmacochimie-pharmacologie) et l'utilisation de plateformes technologiques adéquates.

L'amélioration des outils utilisés en thérapie génique et cellulaire et le développement des approches de criblage à haut débit pour identifier des molécules d'intérêt thérapeutique bénéficiera aux maladies rares mais également à d'autres pathologies.

L'interface avec la recherche industrielle, permettant entre autres un accès plus facile aux molécules, est peu développée en France. Il faut favoriser les interactions des acteurs scientifiques du Plan avec la recherche industrielle et avec celle des pôles de compétitivité développés en France, sites dédiés à l'innovation scientifique et thérapeutique. Il s'agit de plateformes financées par les industriels, les PME, les régions et les pouvoirs publics. On citera Lyonbiopôle, Medicen en Île-de-France, Eurobiomed à Montpellier.

La dimension industrielle et européenne doit être une préoccupation constante du Plan. La tâche à accomplir est trop diverse, trop vaste, trop coûteuse pour être envisagée à l'échelle d'un pays et des seuls financements publics. L'ambition doit passer par le partage.

Sciences humaines et sociales

L'effort de recherche en sciences humaines et sociales autour des maladies rares reste notoirement insuffisant et les actions incitatives menées au travers des appels d'offres ANR-GIS-Institut des maladies rares et des associations de patients n'ont pas donné les résultats escomptés, du fait surtout de la faiblesse structurelle du milieu de recherche en cause.

Ces études impliquent des collaborations entre équipes cliniques et chercheurs en sciences humaines et sociales.

Réflexions du Codev Ainsi la France accuse-t-elle un retard certain dans l'accès aux outils technologiques (plateformes de séquençage à haut débit, plateformes pharmacologiques...), et dans l'analyse des données de criblage haut débit du fait d'un déficit notoire en expertise bioinformatique. Force est de constater aussi un certain déficit en recherche biomédicale. La création de registres nationaux indépendants des firmes pharmaceutiques (cf. axe 1) et de réseaux de recherche assurant une interface permanente entre la recherche fondamentale et les centres de référence contribuera aux progrès à venir. La France dispose de multiples institutions compétentes dans la valorisation de la recherche (Inserm, CNRS, universités), dont les rôles pourraient être mieux coordonnés. On constate par ailleurs une insuffisance de coordination des projets français avec la recherche au niveau européen, alors que la France est plutôt en avance sur les maladies rares. La complexité des dossiers de réponse aux appels d'offres européens suppose le recours à des professionnels spécialisés pour faciliter la conception et la rédaction des projets. Si certaines structures (Inserm, CNRS, universités) disposent déjà de ce type de services, ce n'est pas le cas pour de nombreux chercheurs, en particulier hospitaliers. La mise à disposition d'un guichet unique « maladies rares » faciliterait les démarches et pourrait soutenir la réalisation de recherches et d'essais européens.

Considérant qu'il n'y a pas de frontière absolue entre, d'une part, la recherche clinique et les essais thérapeutiques et, d'autre part, la recherche physiopathologique et la mise au point de modèles thérapeutiques, le Codev s'interroge sur le bien-fondé de la séparation entre les projets PHRC et ceux de l'ANR. La complémentarité des actions (cohortes, nosologie, histoire naturelle, génétique, essais thérapeutiques essentiellement pour le PHRC ; recherche physiopathologique et thérapeutique préclinique à l'ANR) n'a pas fait l'objet d'une concertation *a priori* mais a été réalisée par le biais du GIS-Institut des maladies rares. Les projets communs entre les centres de référence et les unités de recherche existent déjà, et devraient être favorisés dans le cadre d'un continuum entre les différentes formes de recherche. Le formatage des appels à projets de l'ANR (sur des programmes définis pour trois ans) n'est pas toujours approprié pour le financement de cohortes, pour l'établissement (et la tenue dans le temps) de registres à visée épidémiologique et clinique, pour des matériels de recherche très coûteux (puces de séquençage à haut débit, plateformes technologiques...) et pour la recherche thérapeutique.

Mesures de l'axe 9 **Promouvoir la recherche et l'innovation sur les maladies rares, notamment pour les traitements**

Mesures	Évaluation
Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC)	
À partir de 2005, les maladies rares apparaîtront comme une des thématiques prioritaires et spécifiques du PHRC.	À partir de 2005, les maladies rares sont devenues une thématique prioritaire du PHRC, permettant des financements de recherche autres que des essais cliniques. Entre 2005 et 2008, 101 projets sur les maladies rares (dont 28 % d'essais thérapeutiques) ont été financés, pour un montant de 26,6 millions d'euros.
Coordination des travaux de recherche au sein d'un programme pluriannuel	
Ce programme permettra d'accroître la cohérence et d'améliorer la visibilité de la politique nationale de recherche sur les maladies rares, tant en France qu'au plan international. Ses modes d'organisation seront définis avec les différents partenaires dans le cadre de la politique incitative de l'ANR.	Le travail a été mené et a permis de financer de nombreux projets de recherche, mais persistent des interrogations sur la poursuite de l'effort financier. Évaluation de l'axe recherche effectuée par le GIS-Institut des maladies rares. Budget annuel global multiplié par trois entre 2002-2004 (env. 3,8 millions d'euros par an) et 2005-2008 (plus de 10 millions d'euros par an) Nombre de projets financés stable, mais montants financés multipliés par trois et financement possible sur trois à quatre ans (un ou deux ans avant le Plan) Les actions coordonnées de mise en place des centres de référence maladies rares et des laboratoires de diagnostic labellisés ont créé un socle solide pour la recherche. Rôle important de l'AFM dans la recherche. Cette association, dotée de moyens financiers importants, a été déterminante dans la construction en France du PNMR. Rôle des industriels dans les centres de référence : ex. Groupama. La DGS finance le GIS-Institut des maladies rares au moyen d'une subvention de 590 000 euros sur quatre ans.
Épidémiologie (réseaux pluridisciplinaires en lien avec les centres de référence).	Domaine insuffisamment développé.
Caractérisation génétique et moléculaire des maladies rares	Soutien aux laboratoires hospitaliers de génétique : 16 millions d'euros sur quatre ans, 11 plateaux techniques hospitaliers mutualisés de génétique constitutionnelle et 82 projets de laboratoires.
Recherche en physiopathologie.	Difficultés pour développer des modèles expérimentaux.
Mise au point de tests diagnostiques.	Ces travaux doivent s'appuyer sur la caractérisation génétique et moléculaire des maladies.
Recherche thérapeutique, notamment en matière de thérapie génique et cellulaire.	Insuffisance de liens avec l'industrie et les pôles de compétitivité.
Évaluation des performances des systèmes de soins et des modes de prise en charge, et des conséquences psychosociales des maladies rares.	Domaine insuffisamment développé.

Propositions Les manques et déficits observés constituent autant de pistes de progrès possibles.

- Développement de programmes en interface avec l'industrie et les pôles de compétitivité. La recherche, en particulier thérapeutique, ne peut se passer d'une telle interface et d'une dimension européenne. Cette démarche doit être au cœur du prochain Plan et il importe d'en déterminer les modalités.
- Accès aux outils technologiques, aux plateformes pharmacologiques, aux modèles expérimentaux et aux centres de ressources (biothérapie, juridique...). Financement de postes d'ingénieur de recherche (niveau IR) en bioinformatique-biostatistique pour le traitement des données des plateformes génomiques haut débit et pour la formation des équipes « maladies rares ».
- Participation étroite aux projets européens et création de structures de coordination et de services pour aider à élaborer des dossiers de réponse aux appels d'offres européens et internationaux.
- Création de réseaux de recherche assurant une interface permanente entre la recherche fondamentale et les centres de référence :
 - soutien de réseaux multidisciplinaires visant à la constitution de cohortes cliniques et biologiques ;
 - développement de registres nationaux indépendants des firmes pharmaceutiques (sans exclure les partenariats) ;
 - labellisation des réseaux appliquant les bonnes pratiques cliniques.
- Faire connaître au grand public le bilan des résultats acquis par la recherche sur les maladies rares, en termes d'applications thérapeutiques et diagnostiques, notamment, à l'occasion de la présentation annuelle du Téléthon.
- Développement des sciences humaines et sociales.

Axe n° 10

Développer des partenariats nationaux et européens dans le domaine des maladies rares

«Dissémination des malades ne facilitant pas la constitution de cohortes et la mise en place d'essais cliniques, manque de centralisation des données cliniques et scientifiques, financement insuffisant des équipes de recherche, manque relatif d'intérêt de l'industrie pharmaceutique, nécessité d'une approche pluridisciplinaire et transversale : les maladies rares constituent un modèle parfait pour que l'Europe se positionne comme un acteur majeur de la recherche », analysait le GIS-Institut des maladies rares, à Paris, en 2005.

L'expertise relative aux maladies rares est très fragmentée sur le territoire européen. C'est un domaine où la valeur ajoutée d'une collaboration à l'échelle communautaire est évidente et concrète, et peut faire la différence entre marginalisation et traitement adéquat pour des millions de personnes à travers l'Europe.

Rappel des mesures

- Pérenniser et développer les missions de la Plateforme maladies rares, notamment en hébergeant dans un lieu unique l'ensemble des partenaires²⁴.
- Contribuer à coordonner les différents partenaires associatifs au niveau national.
- Développer une coordination au niveau européen dans les domaines suivants :
 - disponibilité des tests biologiques pour des maladies très rares et promotion d'un contrôle de qualité de ces tests ;

24. Cette plateforme, créée en octobre 2001, regroupe l'Alliance maladies rares, Eurordis, Maladies rares info services, Orphanet et le GIS-Institut des maladies rares, qui est la structure de coordination et d'impulsion de la recherche sur les maladies rares.

- labellisation des centres de référence cliniques et biologiques ;
- financement de la recherche sur les maladies rares ;
- développement d'indicateurs de santé publique permettant de suivre l'état de santé des personnes atteintes de maladies rares ;
- mutualisation des expériences professionnelles et associatives pour la prise en charge des malades.

Constats

La Plateforme maladies rares

Cette plateforme, qui préexistait au Plan, joue un rôle irremplaçable dans la dynamique de sa mise en œuvre. À travers Orphanet et Eurordis, elle affirme sa dimension internationale.

Présence des associations dans les instances de décision

Les associations sont déjà présentes au Comité pour les médicaments orphelins (COMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA), qui assure au niveau européen la désignation des produits orphelins. Ce comité a été la première instance de l'Union européenne où les associations sont devenues parties prenantes. Elles ont par la suite pu participer directement au conseil d'administration et comité pédiatrique de l'EMA, ainsi qu'aux instances consultatives et décisionnelles du nouveau Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC, Stockholm).

En France, elles sont représentées au CNCL et au comité de suivi du PNMR. Les autorités semblent craindre quelquefois l'influence excessive des associations. Ces dernières ont cependant un rôle à jouer dans les instances de réflexion et de concertation.

Les relations établies entre certaines associations de patients et des firmes pharmaceutiques ont été quelquefois critiquées, par crainte de manipulation de ces associations. De tels liens peuvent cependant être bénéfiques pour orienter le développement ou améliorer la connaissance et le bon usage des médicaments orphelins, sous réserve du respect de règles de bonne conduite et de transparence. Il convient de mentionner à ce propos l'existence d'un code de bonne conduite industrie-associations au niveau européen (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EPFIA)), transposé en France par le LEEM.

Les partenariats au niveau européen

La France a été à l'origine d'initiatives majeures au niveau communautaire depuis une dizaine d'années. Elle a initié ou participé à de multiples projets et réseaux, dans le cadre des programmes européens.

- Programme des maladies rares (1998/2002).
- Premier (2003/2007) et second (2008/2013) programme intégrés de santé publique, volet « santé » des 5^e, 6^e et 7^e programmes cadre de recherche.
- Un représentant du ministère de la Santé français préside le groupe chargé des réseaux européens de référence sur les maladies rares dans le cadre de la coopération entre États membres sur les services de santé et les soins médicaux, auprès de la DG Sanco de la Commission européenne. La directrice d'Orphanet préside actuellement la Task-Force maladies rares de la Commission européenne et le Topic Advisory Group de l'OMS sur les maladies rares.

Ces projets ont favorisé le développement de multiples partenariats impliquant des chercheurs, des administrations publiques et des associations de malades, notamment Eurordis, qui en dix ans a acquis une stature internationale remarquable. Des conférences européennes sont régulièrement consacrées aux maladies rares, comme par exemple celle organisée le 18 novembre 2008 à Paris par la présidence française de l'Union européenne. Sur la base de la communication et des propositions de la Commission européenne publiées en novembre 2008, la France soutient au sein du Conseil des ministres de la santé le développement de plans nationaux dans chaque État membre, à l'instar du Plan français, ainsi que la formalisation d'un comité consultatif des maladies rares et l'établissement d'un fonds dédié permettant d'assurer la pérennité des financements communautaires. Il conviendrait de formaliser dans le prochain PNMR les multiples liens entre le Plan français et les activités européennes. Ceci favoriserait en particulier la diffusion de l'expérience acquise par la France, la reconnaissance par les administrations françaises des expériences acquises dans les pays voisins et la reconnaissance mutuelle des méthodologies.

Le développement des coopérations reste entravé par la lourdeur des procédures européennes

On citera Eurordis : « Améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de maladies rares, la finalité d'Eurordis, oblige par exemple le collectif à se positionner au carrefour de plusieurs directions générales de la Commission : si la recherche dépend de l'entité éponyme, l'information dépend de la Santé et de la Protection des consommateurs, les personnes handicapées des Affaires sociales et les médicaments des Entreprises! Sans compter que chacune de ces branches affiche ses propres objectifs, pas toujours convergents, avance à son propre rythme et possède un mode opératoire singulier. »
« Répondre à un appel d'offres est une aventure difficile... avec des consignes et un calibrage de rédaction à suivre à la lettre, un plan d'action pluriannuel à détailler, un montage financier en conséquence, qui doit inclure l'apport complémentaire de sponsors même si leur concours reste suspendu à une décision. »

Mesures de l'axe 10 Développer des partenariats nationaux et européens dans le domaine des maladies rares

Mesures	Évaluation
Pérenniser et développer les missions de la Plateforme maladies rares, notamment en hébergeant dans un lieu unique l'ensemble des partenaires. Cette plateforme, créée en octobre 2001 à l'initiative de l'Association française contre les myopathies (AFM), qui en est le financeur majoritaire, est cofinancée par la DGS, la CnamTS et l'Inserm.	Les principaux objectifs ont été réalisés. Dans le cadre de l'Europe, la France s'est vu confier la présidence du groupe de travail sur « les réseaux européens de référence », mais il faudrait davantage investir dans les réseaux nationaux et internationaux constitués en matière de recherche grâce à des financements ciblés. Réussite en matière de coordination européenne, mais les relations hors Europe ont été quelques peu occultées, ainsi que le devoir d'aide envers les pays francophones émergents.
Coordination des partenaires associatifs au niveau national	
	Réussite avec la Plateforme maladies rares et l'interaction entre centres de référence et associations.
Coordination au niveau européen	
Disponibilité des tests biologiques pour des maladies très rares et promotion d'un contrôle de qualité de ces tests.	La promotion de la qualité a été assurée par la diffusion de l'information sur la gestion de la qualité des laboratoires sur le site Orphanet, en partenariat avec EuroGentest.
Labellisation des centres de référence cliniques et biologiques.	Pas de bilan disponible.
Financement de la recherche sur les maladies rares.	Appel d'offres E-Rare : appel d'offres européen (France, Italie, Allemagne, Espagne, Turquie, Israël) dans le cadre du réseau ERA-NET 2006-2009, coordonné par le GIS-Institut des maladies rares : <ul style="list-style-type: none"> ● 9 millions d'euros, dont 2,4 millions financés par l'ANR pour des équipes françaises; ● 13 projets soutenus, impliquant tous au moins une équipe française; ● 83 équipes françaises ont participé à la soumission de projets.
Développement d'indicateurs de santé publique permettant de suivre les évolutions de l'état de santé des personnes atteintes de maladies rares.	Ce travail est encore à développer.
Mutualisation des expériences professionnelles et associatives pour la prise en charge des malades.	Activité remarquable d'Eurordis.

Propositions

Au niveau européen.

- Pérenniser la Plateforme maladies rares.
- Renforcer le rôle des associations dans le suivi et la mise en œuvre du Plan.
- Assurer le respect des codes de bonne conduite dans les relations entre industrie pharmaceutique, d'une part, et associations de patients, médecins et chercheurs, d'autre part.
- Formaliser dans le prochain PNMR les multiples liens entre le Plan français et les activités européennes.
- Développer les initiatives internationales de soutien aux maladies rares et faire du Plan une aventure commune pour les différents pays de l'Union européenne, les institutions publiques, les industriels.

Au-delà de l'Europe, le Codev insiste sur la nécessité de favoriser les collaborations internationales.

- Avec des pays industrialisés hors Union européenne : de nombreux centres de référence ont des relations de travail avec des équipes en Amérique du Nord ; beaucoup de chercheurs ou d'universitaires français y ont travaillé ou y ont émigré, notamment au Canada, pour trouver de meilleures conditions de travail, mais restent en relation sur ces sujets étroits avec leurs collègues médecins ou chercheurs en France. Des axes de recherche et des demandes de financements communs doivent être favorisés, pour les États-Unis, le Canada, comme pour le Japon, la Chine ou l'Inde.
- Avec les pays du Sud, et en particulier les pays francophones : les collaborations avec les pays du Maghreb et d'Afrique sub-saharienne doivent être soutenues ; beaucoup de médecins ou de chercheurs de ces pays ont été formés en France, et de nombreux patients atteints de maladies rares et pris en charge dans les centres de référence sont originaires de ces pays. En raison de nos liens historiques avec ces pays, et pour ne pas prendre le risque de voir s'accroître le flux des formations de scientifiques de qualité, et donc des collaborations ultérieures, vers d'autres pays que le nôtre, il est indispensable de les intégrer dans nos réseaux de recherche et d'adapter avec eux nos protocoles de soin aux conditions locales.

Synthèse des constats sur la mise en œuvre des axes du Plan

Tous les acteurs interrogés témoignent des avancées considérables dans la prise en charge des maladies rares liées à la mise en œuvre du Plan.

Certains axes ont été mis en œuvre mais il faut en assurer le développement pérenne.

- Axe n° 3 Développer une information pour les malades, les professionnels de santé et le grand public concernant les maladies rares.
- Axe n° 6 Améliorer l'accès aux soins et la qualité de la prise en charge des malades.
- Axe n° 7 Poursuivre l'effort en faveur des médicaments orphelins.
- Axe n° 8 Répondre aux besoins d'accompagnement spécifique des personnes atteintes de maladies rares et développer le soutien aux associations de malades.
- Axe n° 10 Développer des partenariats nationaux et européens dans le domaine des maladies rares.

Certains axes partiellement mis en œuvre doivent pouvoir bénéficier d'une dynamique qui projette le Plan dans l'avenir.

- Axe n° 2 Reconnaître la spécificité des maladies rares.
- Axe n° 9 Promouvoir la recherche et l'innovation sur les maladies rares, notamment en ce qui concerne les traitements.

Certains axes ont été insuffisamment mis en œuvre, et sont à reconduire de manière prioritaire pour le prochain Plan, en proposant des adaptations tenant compte des difficultés rencontrées au cours du premier Plan.

- Axe n° 1 Mieux connaître l'épidémiologie des maladies rares (l'insuffisance de la mise en œuvre est à relativiser, compte tenu de l'ampleur irréaliste de la demande faite à l'InVS et de l'absence de budget correspondant).
- Axe n° 4 Former les professionnels de santé à mieux identifier les maladies rares.
- Axe n° 5 Organiser le dépistage et l'accès aux tests diagnostiques.

Synthèse générale : réponses aux principales questions de l'évaluation

Sur la base des constats détaillés dans la partie précédente, le Codev a tenté de formuler des réponses globales et synthétiques aux principales questions formulées au début de l'évaluation (cf. « L'évaluation du Plan national maladies rares », page 11).

Un réel problème de santé publique qui justifie l'existence d'un Plan

Une durée de quatre ans était insuffisante pour atteindre l'ensemble des objectifs annoncés. Comme le fait ressortir l'enquête qualitative, la reconnaissance sociale est essentielle aux yeux des malades, et un plan de santé publique, ne serait-ce que sur un plan symbolique, est la marque d'une reconnaissance sociale.

Les maladies dont il est question sont rares mais nombreuses et les besoins immenses. Au minimum, 7 000 maladies rares ont été décrites à ce jour, et de nouvelles pathologies sont identifiées régulièrement. En outre, 20 à 40 % des patients suivis par les centres de référence restent sans diagnostic, car de nombreuses maladies rares restent à identifier. Il s'agit donc d'un problème important et multiforme (qui pose évidemment la question de la formation et de l'information) affectant une partie significative de la population. La faible prévalence de chaque maladie est source de difficultés particulières pour les malades et leurs familles et pose des questions spécifiques en termes de recherche médicale et d'organisation du système de soin. Pour ces différentes raisons, la mise en œuvre d'une politique ciblée dotée de moyens nouveaux constituait un choix pertinent.

L'évaluation confirme la pertinence des objectifs et des actions du Plan

Le Plan a été construit autour de dix axes, qui semblent tous pertinents. Parmi les personnes interrogées par le Codev, aucune n'a remis en cause les objectifs du Plan ni les grandes lignes d'action fixées pour les atteindre. Ce sentiment globalement positif sur l'orientation du Plan n'exclut pas les critiques sur tel ou tel aspect de sa mise en œuvre.

Pour les axes les plus importants (accès aux soins, recherche, information des malades et des médecins...), les actions programmées se sont révélées adaptées à l'atteinte des objectifs du Plan mais l'effort doit être soutenu sur le long terme si l'on ne veut pas risquer de perdre les acquis du premier Plan. *A contrario*, les retards constatés dans la mise en œuvre de certains des dix axes (épidémiologie, formation des professionnels, organisation du dépistage) s'expliquent en partie par le fait que les actions correspondantes étaient mal ciblées ou que les moyens envisagés pour leur mise en œuvre manquaient de précision. Les propositions faites axe par axe visent à reformuler les stratégies d'action correspondantes.

Un pilotage trop éclaté

Le pilotage du Plan constitue l'un de ses points faibles. La DHOS et la DGS ont assuré conjointement ce pilotage, la DHOS ayant notamment en charge le dispositif des centres de référence, et la DGS l'information du public et des professionnels ainsi que les relations avec les agences et institutions contribuant à la mise en œuvre du Plan : InVS, HAS, CnamTS. Pour le Codev, cet éclatement des responsabilités, joint à la faiblesse des moyens humains et financiers mobilisés pour le suivi administratif, a été préjudiciable.

Les acteurs institutionnels provenant de ministères différents, d'agences ou d'autorités indépendantes, ne se sont pas investis dans la coordination des actions.

La présidence alternée, par la DGS et la DHOS, du Comité de suivi du Plan s'est traduite par une inefficacité de cette instance. Le copilotage DGS-DHOS s'est révélé source de lourdeur et de difficultés pour communiquer et garder une vue d'ensemble sur la dynamique du Plan.

Le Comité de suivi du Plan ne s'est réuni qu'à trois reprises et n'a pas remis de rapport synthétique. De par sa composition, son fonctionnement et les moyens mis à sa disposition, il lui était difficile d'assumer le suivi opérationnel de tous les axes du Plan. Le pilotage est resté parcellaire, ce qui explique en partie le manque de suivi et de soutien des actions du Plan ayant rencontré des problèmes de mise en œuvre (épidémiologie, dépistage, formation des professionnels, accompagnement social).

Une autre conséquence néfaste de cette situation a été la difficulté pour le Codev de rassembler les données sur la mise en œuvre du Plan nécessaires à son évaluation, en l'absence notamment d'indicateurs de résultats, de tableaux de bord et de rapport du Comité de suivi DHOS-DGS.

Seul le Comité national consultatif de labellisation a fonctionné de manière satisfaisante, permettant un travail constant en partenariat entre les différents acteurs concernés, y compris les associations.

Des dépenses globalement conformes aux engagements pris

Le PNMR affichait des dépenses supplémentaires d'un montant de 108,46 millions d'euros pour la période 2005-2008. Sur ce montant, 40 millions étaient affectés au financement des centres de référence (créations de postes de médecins et de personnels paramédicaux), 43,1 millions au financement de la recherche (dont 22,5 millions au titre du Programme hospitalier de recherche clinique), et 20 millions au développement du dépistage et des tests diagnostiques. Il ressort des investigations du Codev que ces engagements ont été globalement respectés, au moins pour les actions les plus importantes. Les écarts les plus significatifs par rapport aux engagements concernent les axes 1 (épidémiologie) et 3 (information) (« Annexe 10 », page 162).

Les crédits mis à dispositions des centres de référence correspondent pour l'essentiel aux engagements pris. Ils ont permis la création de 400 à 500 postes. Toutefois, plusieurs mécanismes de perte en ligne ont pu intervenir, liés notamment aux mesures de retour à l'équilibre des établissements de santé déficitaires. Il convient d'observer que les conditions actuelles d'exécution des budgets hospitaliers permettent difficilement de sanctuariser des crédits, même lorsque ceux-ci font l'objet de décisions politiques explicites. Les écarts induits entre les engagements et les réalisations sont en l'occurrence limités, mais l'existence de mécanismes d'érosion des crédits fléchés a entamé la confiance et l'enthousiasme des coordinateurs des centres de référence et pose la question de la pérennisation dans la durée des moyens de ces centres. À cet égard, le Codev relève que certains postes (assistants de recherche clinique, travailleurs sociaux, psychologues) sont trop souvent pourvus par des emplois précaires.

Un manque de données sur le coût global du Plan

Les chiffres résumés au paragraphe précédent ne fournissent qu'une partie de l'information nécessaire à la réalisation d'un bilan financier de la mise en œuvre du Plan. Tout d'abord, une partie des dépenses affichées correspondait en fait à des actions préexistantes. Ensuite, le Codev n'a pu savoir si l'apport d'argent public avait eu un impact sur les autres financements. Le financement caritatif est resté plus important que le financement public.

Enfin, et c'est là le point essentiel, ces montants ne retracent que les dépenses inscrites au budget de l'État. La majeure partie des dépenses publiques occasionnées par la prise en charge des maladies rares est constituée par les remboursements de l'Assurance maladie, notamment au titre des médicaments orphelins¹, dont la plupart préexistaient au Plan. La mise en place des centres de référence a vraisemblablement permis de réduire l'errance diagnostique, évitant ainsi des consultations et des examens inutiles. En tout état de cause, force est d'admettre que l'on n'est pas capable d'évaluer, fût-ce de manière approximative, l'impact d'une politique telle que le PNMR sur les finances publiques.

Une amélioration incontestable de la prise en charge des malades, mais des progrès restent à faire

Les associations et les professionnels portent un jugement très positif sur le dispositif des centres de référence, clef d'une amélioration de la prise en charge médicale des malades. Les efforts réalisés dans l'information des médecins et du public, grâce notamment à Orphanet, ont contribué à améliorer l'accès à une prise en charge adaptée. Il n'est toutefois pas possible de mesurer l'ampleur de ces progrès, faute d'indicateurs.

Des témoignages recueillis par l'enquête qualitative auprès des malades, il ressort que l'errance des familles demeure notable. Le premier contact des familles et des patients reste le médecin généraliste, trop souvent démuni. Il ne peut connaître toutes les maladies rares et encore moins en poser les diagnostics. Il n'est pas certain que tous les généralistes aient le réflexe d'utiliser Orphanet et sachent en tirer le meilleur parti. Les spécialistes ont parfois une vision fragmentée « par organe » des symptomatologies, qui ne leur permet pas toujours d'évoquer les maladies rares (ces dernières étant souvent d'expression pluridisciplinaire).

Enfin, bien que l'information du Codev soit lacunaire sur ce point, il semble que les progrès réalisés en matière d'accompagnement social des malades soient inégaux et globalement insuffisants. Plus généralement, l'enquête auprès des malades souligne les difficultés persistantes dans leur vie quotidienne.

1. Les dépenses au titre des médicaments orphelins ont été estimées par l'Afssaps à 450 millions d'euros en 2007.

Des inégalités dans le remboursement des prestations qui posent un problème d'équité

Si des progrès sont observés dans la prise en charge médicale, en particulier à travers l'action des centres de référence, des difficultés persistent en matière de prise en charge sociale et d'assurance maladie. L'analyse détaillée de la partie consacrée à la mise en œuvre de l'axe 2 (« Reconnaître la spécificité des maladies rares ») montre que le remboursement de certaines prestations (frais de transport, médicaments autres que les médicaments orphelins) est trop souvent tributaire de décisions prises localement par les caisses d'Assurance maladie. Pour les patients, cela se traduit soit par le renoncement à certains soins ou prestations, soit par un coût restant à charge qui peut être élevé. Il en résulte des inégalités géographiques contraires à l'objectif d'équité affiché par le Plan.

Conclusions générales : un effort justifié, des avancées à consolider, des insuffisances et des inquiétudes...

Un effort justifié Compte tenu des incertitudes rappelées ci-dessus, il est impossible de mettre en regard de manière précise le coût du Plan et les résultats obtenus en termes d'équité, de santé publique et de bien-être collectif. *A fortiori*, il n'est pas possible non plus de répondre aux questions du Codev sur le bien-fondé de l'effort consenti au regard de la problématique d'ensemble des dépenses de santé : « Quel jugement porter sur le Plan du point de vue de l'affectation des ressources publiques ? La mobilisation autour du Plan s'est-elle faite au détriment d'autres priorités de santé publique ? »

Le Codev croit cependant possible de donner à ces questions une réponse indirecte, prudente et « qualitative », en soulignant que le Plan s'inscrit dans une dynamique de progrès pour l'ensemble du système de santé, tant en matière d'organisation des soins que de concepts et méthodologies de recherche. La volonté de tout faire pour qu'aucun problème de santé, quelle que soit sa rareté, ne reste sans réponse médicale, répond à une exigence forte de notre société. La mobilisation des associations et des autres acteurs du Plan autour de cet objectif témoigne de sa légitimité sociale, et donc de sa pertinence.

Le Plan a facilité la constitution d'un milieu dont la vitalité est gage de progrès futurs. Il a permis la mise en réseau d'équipes qui n'avaient pas vocation à se rencontrer, et incité des équipes existantes à mieux se structurer. S'est ainsi créée une trame de réseaux professionnels et associatifs dont le dynamisme est attesté par le leadership français dans ce domaine. De plus, l'effort réalisé pour les maladies rares peut être source de progrès pour l'ensemble du système de soin, avec la mise en place de modes de coordination et de mutualisation des compétences applicables à d'autres domaines. Les avancées de la recherche sur les maladies rares ont bénéficié à d'autres aspects de la pathologie humaine.

Des avancées à consolider Le caractère innovant des solutions développées dans le cadre du Plan pose la question de leur pérennité. En période d'importantes difficultés financières, le risque est grand de remettre en cause des structures dont les moyens de fonctionnement n'auraient pas été suffisamment consolidés, et des modes de travail encore mal ancrés dans les routines du système de santé. 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.

Des insuffisances et des inquiétudes

Peu d'avancées ont eu lieu en matière d'épidémiologie, faute de moyens et d'une organisation adaptée.

L'axe dépistage est freiné à divers niveaux et un certain retard s'installe en France, malgré l'avance globale du dispositif français dans le domaine des maladies rares.

La prise en charge des différentes prestations occasionne des inégalités. On ne sait pas encore si le dispositif organisé par l'article 56 du PLFSS et par la mise en place de la cellule maladies rares au sein de la CnamTS suffira à les combler.

Le partenariat entre les centres de référence et les MDPH ne porte pas encore ses fruits, et la question des MDPH situées dans les départements et régions n'ayant pas de centre de référence n'est pas résolue. Il en découle des inégalités dans la prise en charge sociale des handicaps liés aux maladies rares.

Recommandations

Ces recommandations transversales doivent être articulées avec les propositions qui figurent, axe par axe, dans la partie bilan du rapport.

La recommandation centrale est d'inscrire les maladies rares dans une programmation de longue durée et d'élaborer un PNMR 2.

Le PNMR 2 doit être amélioré dans son pilotage, mais aussi dans son contenu, qui doit prendre en compte les conclusions de l'évaluation.

Pilotage et suivi

Un réel suivi politique doit être assuré pendant toute la durée du Plan. Il faut conserver un pilotage national du Plan, même si le projet de loi « Hôpital, patients, santé et territoires » est de nature à donner un pouvoir accru aux régions en termes d'organisation sanitaire et sociale.

La structure de pilotage du Plan doit, pour être efficace, disposer de moyens et être investie d'une légitimité politique et d'une autorité de coordination clairement affirmées. On pourrait proposer l'architecture suivante.

- Un pilotage stratégique du Plan assuré par une personne (ou une structure de projet légère) à compétence interministérielle, située au sein du ministère de la Santé. Le suivi administratif et financier y serait également assuré.
- Un Comité de pilotage serait mis en place, composé de médecins, chercheurs, associatifs et administratifs nommés pour cinq ans (six à dix personnes). Ce comité serait chargé de faire des propositions pour améliorer les conditions de mise en œuvre du Plan.
- Le Comité de pilotage constituerait des groupes de travail sur des questions spécifiques et des groupes d'experts chargés, en liaison avec la HAS, d'évaluer sur site l'activité des centres de référence et de leurs partenaires (voir axe 6).
- Un comité de suivi, où seraient représentées les différentes institutions publiques ou privées en charge du Plan (ministères, agences de l'État, Orphanet, le GIS-Institut des maladies rares, associations, industriels, représentants de l'Union européenne, fédération nationale des centres de référence). Il se réunirait tous les ans pour examiner les rapports annuels du Comité de pilotage et émettre un avis sur cette base.
- Le suivi administratif et financier devrait à l'avenir être assuré, axe par axe, avec publication annuelle de rapports officiels de suivi.

Les indicateurs de suivi et d'évaluation

Les indicateurs de suivi du prochain Plan devraient être définis par le comité d'élaboration du Plan, en partenariat avec le HCSP.

Quatre grandes catégories d'indicateurs pourraient être proposées.

1. **Activités de soins.** Du fait de la grande hétérogénéité des pathologies et des avancées thérapeutiques, les indicateurs d'activité classiques sont inadaptés.
2. **Indicateurs de procédure.** L'évaluation des procédures se limite actuellement aux centres de référence, avec des questionnaires très lourds. Ces questionnaires devraient être abandonnés ou simplifiés. En liaison avec les services d'étude de l'administration, le Comité de pilotage devrait établir une grille d'enquête adaptée à la spécificité des maladies rares.
3. **Efficacité.** Les indicateurs d'efficacité dépendent des progrès en épidémiologie, et en collecte des données sur les aspects sociaux de la prise en charge et sur la qualité de vie. Des études en sciences humaines et sociales seront également nécessaires.
4. **Coût.** Le Codev n'a pu reconstituer un bilan financier précis du Plan. Ce suivi est nécessaire au pilotage et à l'évaluation du Plan, même s'il semble aujourd'hui quasi impossible de procéder à une analyse coût/bénéfice des actions financées.

Les points positifs à conforter

Au terme de cette évaluation, on peut donner une réponse plutôt positive 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 ?

L'enjeu principal du PNMR 2 est de confirmer ces avancées, ce qui implique de consolider trois réalisations phares du premier Plan : les centres de référence, Orphanet et le dispositif PHRC-GIS-Institut des maladies rares.

Les centres de référence

Si le recul est insuffisant pour répondre à la première question en termes quantitatifs d'amélioration de la durée et de la qualité de vie, il est clair que les centres de référence ont été source d'un progrès considérable dans la qualité et l'homogénéisation de la prise en charge. Cette structure originale est encore fragile car elle ne trouve pas sa place dans les orientations actuelles de réorganisation des hôpitaux. En témoignent d'ailleurs les difficultés rencontrées par de nombreux centres de référence avec les directeurs d'hôpitaux, voire avec les responsables de pôles. Leur financement au titre d'une T2A adaptée, conformément à l'engagement pris, n'a toujours pas vu le jour. Leurs conditions de fonctionnement dépendent de leur acceptation par la structure hospitalière, variable selon les lieux. Il faut à la fois les préserver, permettre au dynamisme de leurs équipes de s'exprimer dans la durée, garder la souplesse nécessaire pour les adapter aux évolutions des connaissances et des équipes, et gommer les effets pervers imprévus, comme les malentendus et dysfonctionnements dus à la désignation des centres de compétence (cf. axe 6).

Le Codev préconise :

- une réflexion sur le statut des centres de référence au sein du système de santé publique ;
- une refonte des procédures et critères de leur évaluation ;
- une répartition des financements tenant compte de ces évaluations et de la capacité des centres de référence à mutualiser leurs moyens et à remplir leurs différentes missions.

Orphanet

Le succès mondial croissant d'Orphanet auprès des médecins, des étudiants, des malades et du public ainsi que la multiplicité des services proposés masquent une grande fragilité

humaine, financière et institutionnelle. Ce ne sont ni un poste supplémentaire accordé, ni le soutien de telle ou telle institution nationale qui pourront régler durablement le problème. Il faut assurer la pérennité et le développement de cet outil de portée internationale, dont il serait aujourd'hui difficile de se passer. L'avenir d'Orphanet met en jeu l'ensemble du dispositif « maladies rares » international et dépasse le cadre de la France. Une solution associative internationale pourrait être envisagée.

Le Codev préconise qu'un groupe de travail (où soient représentés la Communauté européenne et l'OMS) ait pour mission de redéfinir les besoins et le statut du dispositif à l'échelle nationale et européenne. La constitution de ce groupe est une urgence.

La recherche et les avancées thérapeutiques

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.

Le Codev préconise :

- 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 réinstaurer 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 concernées.

Les insuffisances à combler

Certaines insuffisances du Plan s'expliquent par un manque évident de moyens, d'acteurs, d'incitations ou même de réflexion préalable. Pour y remédier, le Codev préconise :

- de mettre en œuvre des outils épidémiologiques adaptés¹, favorisant la constitution de cohortes, leur suivi longitudinal, leur exploitation clinique et biologique ;
- de revoir radicalement la politique du dépistage des maladies rares sous tous ses aspects ;
- de mettre fin à l'hétérogénéité de prise en charge selon les caisses et d'assurer l'équité nationale, y compris dans les DOM-TOM. Un dialogue entre le comité de pilotage et l'Assurance maladie doit être institué ;
- de structurer pour les maladies rares une coordination régionale des maisons départementales des personnes handicapées, en interface avec les centres de référence ;
- de développer la communication, non seulement sur les maladies rares, mais également sur le Plan et ses acteurs.

1. Cette notion d'outil recouvre en fait trois niveaux différents de réalisation du travail épidémiologique : l'outil-logiciel servant à recueillir des données ; un consensus sur un ensemble commun de ces données ; l'aide méthodologique à apporter aux cliniciens pour la conception et la constitution des bases de données.

Annexes

Annexe 1 Liste des sigles	71
Annexe 2 Liste des membres et réunions du Codev	73
Annexe 3 Documents analysés	74
Annexe 4 Liste des entretiens et auditions réalisés	77
Annexe 5 Évaluation du Plan national maladies rares : enquête qualitative auprès de personnes atteintes de maladie rare	78
Annexe 6 Synthèse de l'analyse des questionnaires d'autoévaluation des 35 centres de référence labellisés en 2004	110
Annexe 7 Questionnaire auprès des responsables des centres de référence n'ayant pas fait l'objet de l'autoévaluation HAS	122
Annexe 8 Synthèse de l'enquête auprès des centres de référence labellisés entre 2005 et 2007	125
Annexe 9 Rapport de la Conférence d'évaluation des 8 et 9 janvier 2009	134
Annexe 10 Bilans financiers	162
Annexe 11 Axe stratégique recherche Financements sur appels à projets 2005-2008 (hors PHRC)	166
Annexe 12 Rapport du groupe de travail GT3 sur l'axe recherche	178

Annexe 1

Liste des sigles

ADM	Aide au diagnostic médical
AFDPHE	Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant
AFM	Association française contre les myopathies
Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMR	Alliance maladies rares
ANR	Agence nationale pour la recherche
AP-HP	Assistance publique-hôpitaux de Paris
ARH	Agence régionale de l'hospitalisation
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
AVS	Auxiliaire de vie scolaire
CAMSP	Centre d'action médicosociale précoce
CDC	Center for Disease Control and Prevention (États-Unis)
CDES	Commission départementale d'éducation spéciale
CépiDc	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (Inserm)
CEPS	Comité économique des produits de santé
CIM-10	Classification internationale des maladies-10 ^e révision
CLHP	Chromatographie liquide à haute performance
CnamTS	Caisse nationale d'Assurance maladie des travailleurs salariés
CNCL	Comité national consultatif de labellisation
CNSA	Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie
CNR	Comité national des registres
CNRG	Consortium national de recherche en génomique
CNR-MR	Comité national des registres maladies rares
Codev	Comité d'évaluation
COMP	Comité pour les médicaments orphelins
Cotorep	Commission technique d'orientation et de reclassement professionnel
CPAM	Caisse primaire d'Assurance maladie
CPDPN	Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
DGAS	Direction générale des Affaires sociales
DGS	Direction générale de la Santé
DG Sanco	Direction générale Santé et Protection des consommateurs de la Commission européenne
DHOS	Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des soins
DMP	Dossier médical personnel
ECDC	European Center for Disease Prevention and Control
EMEA	Agence européenne des médicaments
EPFIA	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
EPST	Établissement public à caractère scientifique et technique
EPU	Enseignement postuniversitaire
ERA-NET E-Rare	European Research Area Network sur les maladies rares
Eurordis	European Organization for Rare Diseases

Feclad	Fédération des centres labellisés pour les anomalies du développement
FFGH	Fédération française de génétique humaine
FIQCS	Fonds d'intervention pour la qualité et la coordination des soins
FMO	Fédération des maladies orphelines
FNS	Fonds national de la science
GHS	Groupe homogène de séjours
GIS-Institut des maladies rares	Groupement d'intérêt scientifique maladies rares
HAS	Haute Autorité de santé
HCSP	Haut Conseil de la santé publique
IGAS	Inspection générale des affaires sociales
Ifsi	Institut de formation en soins infirmiers
INPES	Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
Inserm	Institut national de la santé et de la recherche médicale
INSHEA	Institut national supérieur de formation et de recherche pour l'éducation des jeunes handicapés et les enseignements adaptés
InVS	Institut de veille sanitaire
ISP-Inserm	Institut thématique santé publique de l'Inserm
LEEM	Les Entreprises du médicament
MDPH	Maison départementale des personnes handicapées
Migac	Mission d'intérêt général et aide à la contractualisation
MRIS	Maladies rares info services
OMS	Organisation mondiale de la santé
Ondam	Objectifs nationaux des dépenses de l'Assurance maladie
PAI	Projet d'accueil individualisé
PAP	Projet d'aide personnalisé
PHRC	Programme hospitalier de recherche clinique
PLFSS	Projet de loi de financement de la Sécurité sociale
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
PNMR	Plan national maladies rares
PSP	Score de poids sur la santé publique
SAMSAH	Service d'accompagnement médico-social pour adultes
SAVS	Service d'accompagnement à la vie sociale
SPI	Score de possibilité d'intervention
T2A	Tarifification à l'activité
UMVF	Université médicale virtuelle francophone
Uncam	Union nationale des caisses d'Assurance maladie
Urcam	Union régionale des caisses d'Assurance maladie
VSL	Véhicule sanitaire léger

Annexe 2

Liste des membres et réunions du Codev

Pilotes

- Bernard Perret, membre du HCSP
- Gil Tchernia, professeur de médecine

Membres

- Danièle Carricaburu, sociologue
- Benoît Dervaux, membre du SG-HCSP
- Dominique Leboeuf, membre du HCSP
- Renée Pomarede, secrétaire générale du HCSP
- Bernadette Roussille, IGAS
- Fernand Sauer, membre du Collège du HCSP
- Béatrice Tran, membre du SG-HCSP
- Anne Tursz, membre du Collège du HCSP

Réunions

Le Codev s'est réuni quatorze fois :

- le 10 avril 2008
- le 14 mai 2008
- le 17 juin 2008
- le 1^{er} juillet 2008
- le 2 septembre 2008
- le 11 septembre 2008
- le 8 octobre 2008
- le 29 octobre 2008
- le 13 novembre 2008
- le 3 décembre 2008
- le 19 décembre 2008
- le 5 janvier 2009
- le 27 janvier 2009
- le 2 mars 2009

Annexe 3

Documents analysés

Rapports

- « Réflexions et propositions de la Fédération française de génétique humaine (FFGH) en vue de la révision de loi relative à la bioéthique ». FFGH, janvier 2009.
- « Tests génétiques. Questions scientifiques, médicales et sociétales ». Paris : Les éditions Inserm, 2008, 352 p.
- Maladies rares info services. Service d'information personnalisée sur les maladies rares. Enquête de satisfaction 2008, 41 p.
- http://www.maladiesraresinfo.org/documents/Enquete_satisfaction_MRIS_2008.pdf
- « Prévalence des maladies rares, données bibliographique- Classement par ordre alphabétique des maladies ». *Les Cahiers d'Orphanet*, août 2008, 25 p.
- « Évaluation du Plan national maladies rares 2005-2008- Axe stratégique recherche (Volet financement de la recherche sur appels à projets) », Gis-MR, octobre 2008, 36 p.
- Lettre-réseau LR-DDGOS-39/2008 sur les conditions de prise en charge des maladies rares par l'Assurance maladie et sur le rôle de la cellule nationale sur les maladies rares mise en place à la CnamTS, du 7 mai 2008.
- « Étude d'évaluation de la base de données dédiée aux maladies orphelines ». Orphanet, Rapport final, DGS, février 2008, 85 p.
- Circulaire DHOS/OPRC no 2007-455 du 31 décembre 2007 relative au renforcement dans les centres hospitaliers universitaires des plateaux techniques hospitaliers mutualisés de génétique constitutionnelle pour la détection des microremaniements chromosomiques, déjà soutenus en 2007, dans le cadre de la mise en œuvre du « Plan national maladies rares »
- Avis N° 103-Ethique et surdité de l'enfant : éléments de réflexion à propos de l'information sur le dépistage systématique néonatal et la prise en charge des enfants sourds. Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé, décembre 2007, 23 p.
- Informer et former pour améliorer la prise en charge et la prévention des crises douloureuses chez les patients atteints de drépanocytose. Rapport final à la Fondation de France, Anne Tursz, Julien Beauté, Jon Cook, Monique Crost, octobre 2007, 52 p.
- Liste des centres de référence labellisés pour la prise en charge d'une maladie rare ou d'un groupe de maladies rares, *Les Cahiers d'Orphanet*, août 2007, 50 p.
- « Les centres de référence : quelles avancées pour les malades ? » Alliance maladies rares, mars 2007, 52 p.
- Circulaire DHOS/OPRC n° 2007-35 du 22 janvier 2007 relative au soutien exceptionnel accordé pour le développement dans les centres hospitaliers universitaires de plateaux techniques hospitaliers mutualisés de génétique constitutionnelle, dans le cadre de la mise en œuvre du Plan maladies rares.
- Avis N° 97-Questions éthiques posées par la délivrance de l'information génétique néonatale à l'occasion du dépistage de maladies génétiques (exemple de la mucoviscidose et de la drépanocytose). Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé, janvier 2007.
- « Registre français de la mucoviscidose. Bilan des données 2005 de l'Observatoire national de la mucoviscidose. Vaincre la mucoviscidose », Institut national d'études démographiques, 2007, 15 p.
- Lettre-réseau LR-DDGOS-99/2006. Rappel des conditions de prise en charge des frais de transport et dispositions à prendre pour les assurés sociaux atteints de maladie rare. CnamTS. 11 août 2006.
- « Cohorte française des patients atteints de maladies hémorragiques par déficits héréditaires en protéines de la coagulation. Données descriptives 2005 », Réseau France coagulation, mars 2006, 80 p.
- « Plan national maladie rares 2005-2008 ». Ministère de la Santé et des Solidarités, février 2006, 46 p.
- « Plan national maladies rares 2005-2008 : bilan à un an et perspective ». Résumé des interventions, Ministère de la Santé et des Solidarités, février 2006, 35 p.
- Circulaire n° DHOS-OPRC 2005/243 du 25 mai 2005 relative à un appel à projets visant à mettre en œuvre un programme exceptionnel de soutien financier en faveur de certains laboratoires hospitaliers qui pratiquent le diagnostic par génétique moléculaire de maladies rares, à l'exclusion des mutations rares de la mucoviscidose, de l'oncogénétique, des maladies neurologiques, musculaires, neuro-sensorielles et des retards mentaux.
- « L'adolescent atteint d'une maladie chronique douloureuse : comment améliorer sa prise en charge médicale, sa vie quotidienne et celle de sa famille ». Rapport final à l'institut UPSA de la douleur, Anne Tursz, Jon Cook, Monique Crost, Inserm U502/Cermes, décembre 2003, 67 p. + annexes.

Articles et communications

Articles

- « Mortalité liée à la drépanocytose en France de 0 à 18 ans », O. Kremp, A.-C. Paty ; F. Suzan, A. Aouba, G. Pavillon, E. Jouglu, J. Bloch. *Archives de Pédiatrie*, 2008, p. 629-632.
- « Plan National maladies rares 2005-2008 ? » Alexandra Fourcade, *Revue ADSP*, n° 56, septembre 2006, p. 4-9.
- « Plan national maladies rares 2005-2008 : enjeux de santé publique, axes stratégiques et impact sur l'organisation des soins », TH, novembre-décembre, 2005.
- « Mission centres de référence maladies rares : quelles avancées pour les malades ». Sophie Deveaux, Françoise Antonini. Plateforme maladies rares.

Communications

- Communication de Gil Tchernia sur l'évaluation du PNMR à la conférence Stratégies et plans d'action nationaux pour les maladies rares en Europe, le 18 novembre 2008.
- Communication de la Commission au Parlement européen, au Conseil, au Comité économique et social européen et au Comité des régions : « Les maladies rares : un défi pour l'Europe », Commission des communautés européennes, Bruxelles, le 11 novembre 2008.
- « Quelles priorités pour la surveillance épidémiologiques des 7 000 maladies rares ? » Programme des maladies chroniques et traumatismes. O. Kremp, J. Donadieu, F. Suzan, J. Bloch. 2008.
- « PNMR, Les points de progrès : l'accès aux soins ». Lionel Joubaud, direction de la Sécurité sociale, 8 juillet 2008.
- « Les points du progrès de l'axe n° 3 : information ». Ségolène Aymé, 2007.
- « La prise en compte des maladies rares par la Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie. Dr Pascale Gilbert. CNSA, communication lors du colloque « La lutte contre les maladies rares : l'espoir », 11 mai 2006.
- « Le rôle de la famille dans l'observance aux prescriptions médicales dans la maladie chronique : le cas des adolescents atteints de la drépanocytose. Présentation au colloque « Famille et santé : le regard des sciences sociales ». J. Cook., Beauté J., Crost M., Tursz A. Oran, Algérie, 3-5 avril 2006.

Comptes rendus de réunions

Réunions CNCL

- Comité national consultatif de labellisation, compte rendu de réunion, séance du 21/01/2005.
- Comité national consultatif de labellisation, relevé de conclusions, séance du 20/01/2006.
- Comité national consultatif de labellisation, relevé de conclusions, séance du 5/10/2006.
- Comité national consultatif de labellisation, relevé de conclusions, séance du 14/03/2007.
- Comité national consultatif de labellisation, relevé des avis du CNCL, séances des 27/28/11/2007 ; du 20/12/2007 ; du 10/01/2008 ; du 6/05/2008.
- Comité national consultatif de labellisation, appel à projets 2007, informations, séance du 5/10/2008.
- Comité national consultatif de labellisation, relevé de conclusions, séance du 17/06/2008,

Autres documents CNCL

- Réunion des 34 premiers centres de référence maladies rares labellisés en 2004, Relevé de conclusions, 15/04/2005.
- Bilan des campagnes 2004 et 2005 et perspectives 2006, CNCL, séance du 20/01/2006.
- Centres de compétence : présentation de la réflexion issue du groupe de travail, CNCL, séance du 5/10/2006.
- Désignation des centres de compétences au 30 juin 2008. Constat et enjeux, CNCL, juin 2008.

Réunions Comité de suivi du Plan national maladies rares

- Comité de suivi du PNMR, compte rendu de réunion, le 08/11/2005.
- Comité de suivi du PNMR, compte rendu, le 28/06/2007.

Réunions Europe et maladies rares

- Europe et maladies rares, 1^{re} réunion du groupe de travail, le 3/10/2007.
- Europe et maladies rares, 2^e réunion du groupe de travail, le 12/10/2007.
- Europe et maladies rares, 3^e réunion du groupe de travail, le 15/11/2007.
- Europe et maladies rares, 5^e réunion du groupe de travail, le 08/01/2007.

Autres réunions

- Compte rendu réunion « maladies rares et maisons départementales des personnes handicapées : relevé de conclusions », CNSA/DGS-DHOS, le 08/06/2008.
- Compte rendu de réunion à l'InVS, Saint-Maurice, InVS/Codev, le 15/07/2008.
- Compte rendu réunion évaluation PNMR, HCSP, 16/07/2008.
- Réunion « maladies rares et maison départementales des personnes handicapées : « relevé de conclusions », le 08/06/2006.
- Réunion du groupe de travail « maladies rares, accès aux soins : relevé de conclusions », DSS/1C/DGS-DHOS, le 11/12/2007.

Documents budget PNMR

- Imputation FCE 2005 aux PSD (MR).
- Imputation FCE 2006 AUX PSD (MR).
- Imputation FCE 2007 aux PSD (MR).
- Bilan des moyens alloués aux Centres de référence dans le cadre du Plan national maladies rares 2004-2008.
- Récapitulation des notifications maladies rares 2001-2008.
- Financement des mesures nouvelles dans le cadre du Plan national maladies rares 2004-2008, mai 2008.

Arrêtés, propositions de loi, recommandations

- Proposition de Recommandation du Conseil relative à une action européenne dans le domaine des maladies rares, Commission des communautés européennes, Bruxelles, le 11/11/2008.
- Document de travail des services de la Commission, résumé de l'analyse d'impact accompagnant la communication de la Commission au Conseil, au Parlement européen, au Comité économique et social européen et au Comité des régions : « Les maladies rares : un défi pour l'Europe », novembre 2008.

Documents divers

- « Rapport sur l'association Alliance maladies rares », Commission nationale d'agrément des associations, le 05/07/2006.
- « Liste des centres de référence », Alliance maladies rares, juillet 2007.
- « Mandat pour l'évaluation du Plan national maladies rares », HCSP, janvier 2008.
- « Rapport sur la Fédération des maladies orphelines » (FMO), Commission nationale d'agrément des associations.
- « Radiographie du Plan par la FMO », 2008.

Annexe 4

Liste des entretiens et auditions réalisés

Entretiens

Hubert Allemand (CnamTS), le 08/04/2008
Marc Brodin (CNCL), le 15/04/2008
Alexandra Fourcade (DHOS), le 29/04/2008
Bernadette Marchal (CnamTS), le 16/05/2008
Noël Renaudin (ministère de la Santé), le 02/06/2008
Christel Nourissier (Eurordis), le 11/06/2008
Elisabeth Tournier-Lasserve et Sophie Koutousov au GIS-Institut des maladies rares, hôpital Broussais, le 26/06/2008
Ségolène Aymé (Orphanet), le 30/06/2008
Juliette Bloch, Odile Kremp (InVS), Florence Suzon (Réseau France-Coagulation), le 15/07/2008
Raymond Le Moign, Frédéric De Bels, Michèle Lenoir-Salfati, Olivier Obrecht (HAS), le 24/07/2008
Ségolène Aymé (Orphanet), le 03/10/2008
Alexandra Fourcade et Guillaume LeHenanff (DHOS), le 14/10/2008
Pascale Gilbert (CNSA), le 24/11/2008

Auditions

Lydia Valdès (DGS), le 14/05/2008
Olivia Niclas (FMO), Françoise Antonini (AMR), Christelle Nourissier (Eurordis) et Christophe Duguet (AFM), le 14/05/2008
Alexandra Fourcade (DHOS), Elisabeth Gaillard (DGS), Chantal Girard (DHOS), le 17/06/2008
Noël Renaudin, le 17/06/2008
Pr Alain Fischer, le 13/11/2008
Pr Marc Brodin, le 29/10/2008

Annexe 5

Évaluation du Plan national maladies rares : enquête qualitative auprès de personnes atteintes de maladie rare

Cemka-Eval

Rapport final – mars 2009

Référence : 2008-169

Synthèse

Dans le cadre de l'évaluation du Plan national maladies rares, le Comité d'évaluation nommé par le Haut Conseil de la santé publique a souhaité la réalisation d'une enquête qualitative auprès de patients, afin d'évaluer l'impact du Plan sur le vécu de leur prise en charge.

Cette enquête a été réalisée entre décembre 2008 et février 2009, auprès de 48 patients ou parents d'enfants atteints de lupus, de drépanocytose, de troubles du rythme cardiaque ou de maladies héréditaires du métabolisme et autres maladies rares, principalement recrutés par l'intermédiaire de forums sur les maladies rares, puis par la méthode « boule de neige » (transmission de coordonnées de patients par les interviewés).

Au terme de cette analyse qualitative, il est apparu que le Plan est largement méconnu des personnes interviewées et qu'il semble donc hasardeux de tenter de faire le lien entre celui-ci et le vécu des malades.

Cette enquête fait ressortir trois points majeurs :

- l'importance des conséquences de ces maladies pour les patients et leurs familles : ceux-ci rencontrent encore des difficultés majeures dans leur vie quotidienne, que ce soit à l'école, dans le milieu du travail, dans les relations sociales ou amoureuses ou pour l'accès au crédit, notamment. Ces difficultés sont aggravées par un sentiment fréquent de honte, notamment pour les plus jeunes et de culpabilité chez les adultes ;
- l'importance capitale, tant pour le patient que son entourage, de la reconnaissance sociale de « leur maladie » : que l'on parle de « leur » maladie et pas seulement des maladies phares fortement médiatisées par le biais du Téléthon, que l'on développe la recherche et les essais cliniques sur « leur » maladie, etc. ;
- le grand intérêt des centres de référence pour le diagnostic, le suivi et l'information : les patients qui en bénéficient peuvent mesurer les effets bénéfiques de leur création, notamment par la création de cercles vertueux (remboursement des médicaments, prise en charge par les MDPH...), avec comme corollaire l'existence de grandes inégalités territoriales dans la prise en charge, liées à l'absence de centre de référence ou à leur éloignement géographique.

Les effets du Plan, et notamment de l'article 56 de la loi de financement de la Sécurité sociale (PLFSS), sur les remboursements sont peu perçus et certains patients font part de l'existence de refus de certaines caisses d'Assurance maladie de financer les frais hospitaliers dans un centre éloigné du domicile.

L'enquête confirme la persistance de difficultés au moment du passage de l'enfance à l'âge adulte, aussi bien dans le domaine des comportements de prise de risque qui quoique normaux à l'adolescence peuvent avoir des conséquences graves, que dans le domaine des services ou le relais entre les services de pédiatrie et les services adultes n'est pas toujours bien assuré. Le soutien psychologique des patients et des familles, notamment, des fratries apparaît encore insuffisamment proposé.

Par ailleurs, ces entretiens ne permettent pas de mettre en évidence un impact du Plan sur une diminution du temps d'errance diagnostique des patients. Cette période est fréquemment longue, en dehors des maladies dépistées à la naissance, et elle est très pénible pour les patients et les familles. Les conditions de l'annonce du diagnostic sont très importantes et le besoin d'information est majeur à cette étape, mais aussi tout au long de la prise en charge, notamment en termes d'informations pratiques sur « le vivre au quotidien avec la maladie ».

Les patients et familles insistent sur le rôle de leur médecin généraliste dans leur suivi, dès lors que le diagnostic a été posé et sur la formation « conjointe » du patient et du généraliste. En revanche, les passages aux urgences apparaissent encore sources de difficultés et d'insatisfaction.

Les patients recherchent des informations sur Internet et auprès des associations. Ils s'estiment, en effet, encore insuffisamment informés, au moment du diagnostic et tout au long de leur parcours, sur leurs droits (ALD, franchises plafonnées, article 56 du PLFSS), ce qui a pour conséquence des renoncements aux soins, pouvant prendre des formes diverses.

Les patients et les familles regrettent également le manque d'information de la société sur les maladies dont ils sont atteints, ce qui les oblige sans cesse à expliquer, à devoir se justifier ou à renoncer à parler de leur maladie. D'une façon générale, les personnels des maisons départementales des personnes handicapées (MDPH) n'apparaissent pas suffisamment formés sur les maladies concernées, pour pouvoir aider efficacement ces familles.

Cette enquête souligne les attentes des patients dans le domaine de la recherche, de l'information, des aides sociales (notamment en cas d'arrêt de travail des parents pour s'occuper de leur enfant malade) et psychologiques, et enfin d'accès au travail et au crédit.

Remerciements

Nous tenons à remercier toutes les personnes qui ont eu la gentillesse de nous accorder un entretien et d'apporter leur témoignage sur leur vécu de la maladie : Christine, Nathalie, Céline, Corinne, Constant, Pierrette, Hélène, Anne-Laure, Philippe, Nathalie, Myriam, Charlotte, Valérie, Emmanuel, Pierre, Céline, Sylvie, Corinne, Laetitia, Sylvie, Joëlle, Anne-Claire, Karine, Cécile, Nathalie, Charly, Carmen, Marie-Hélène et Philippe, Lenaig, Pascale, Pauline, Virginie, Sabine, Jean-Marc, Sonia, Soumia, Yolande, Jérôme, Raffaëlle, Colette, Michelle, Djanaba, Marilyne, Marc, Malika, Karim, Patricia.

Nous remercions également toutes les personnes qui nous ont apporté leur aide dans la recherche de personnes susceptibles d'apporter leur témoignage dans cette enquête : Annie Moissin et Christine Indjidjan de Solidarité Handicap, Constant Vodouhé de l'association Dorys, Pierrette Grange des Feux follets, Stéphanie Paret de Bien vivre avec le QT long Patricia Jeanville de SOS-Globi, les professeurs Hervé Puy et Jean-Charles Deybach du centre de référence des porphyries de l'hôpital Louis-Mourier et les associations SOS-Globi, Drépavie et la FMO.

Nous remercions, enfin, toutes les personnes qui ont contribué par leurs remarques ou relectures attentives à améliorer la qualité de ce travail, en particulier : Marianne Doz, Francis Fagnani, Anne Tursz et Ashveen Peerbaye.

Introduction

Depuis les années 1990, la France s'est dotée d'une politique sur les maladies rares et les médicaments orphelins, en lien avec les associations de malades, et en particulier avec l'Association française contre les myopathies (AFM)¹ : création d'une mission des « médicaments orphelins » (1995) ; financement d'une ligne d'assistance téléphonique pour les malades (1995) et d'un serveur d'information Orphanet² (1997) ; financement de la recherche clinique sur les maladies rares dans le programme de recherche clinique hospitalier (depuis 2001) ; mise à disposition de la liste des essais cliniques par l'Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé (Afssaps) (2002) ; création d'un groupement d'intérêt scientifique intitulé « Institut des Maladies rares » (2002). La politique volontariste française dans le domaine des maladies rares a permis l'adoption en janvier 2000 du règlement européen³ sur les médicaments orphelins.

Le Plan national maladies rares 2005-2008 (PNMR)⁴, inscrit dans la loi n° 2004-806 relative à la politique de santé publique du 9 août 2004, vient développer, renforcer et donner une cohérence aux initiatives précédemment citées. L'objectif général de ce plan est d'assurer l'équité pour l'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge des personnes souffrant d'une maladie rare. Il se décline en dix axes stratégiques. La loi de santé publique de 2004 et notamment ses objectifs et ses plans stratégiques doivent être évalués par le Haut Conseil de la santé publique (HCSP).

Le HCSP a déjà défini les questions sur lesquelles le Comité d'évaluation (Codev) du PNMR sera amené à se prononcer. L'enquête qualitative concerne le point de vue des usagers et en particulier la question de l'impact du Plan en termes d'équité dans le processus de diagnostic et la prise en charge des personnes atteintes de maladies rares. Cette enquête s'inscrit donc en continuité du travail d'évaluation du PNMR mené axe par axe par les experts du Codev.

La première partie de ce rapport sera consacrée à la présentation de l'enquête (méthodologie et entretien). Ensuite, cinq aspects de la trajectoire des personnes atteintes de maladies rares seront plus particulièrement traités et feront l'objet d'une partie spécifique : le processus diagnostique, la maladie au quotidien, la prise en charge de la maladie, le rôle du médecin généraliste ou du pédiatre auprès des personnes atteintes de maladie rare, la connaissance et l'information sur la maladie. Enfin, dans une dernière partie conclusive, nous reviendrons sur le Plan (la connaissance du Plan par les patients ainsi que leurs propositions pour un nouveau Plan).

Présentation de l'enquête

Méthodologie de l'enquête

Cette recherche repose sur un travail de terrain réalisé auprès d'un échantillon de personnes atteintes de maladie rare. Il importe dans ce type d'étude qualitative de représenter autant que possible les situations les plus fréquentes. Pour cela, il est apparu important de définir quelques maladies ou groupes de maladies ainsi que des régions en fonction de la présence ou non d'un centre de référence.

1. <http://www.afm-france.org>

2. <http://www.orpha.net>

3. Règlement CE n° 141/2000, JO L 18 du 22/1/2000.

4. Plan national maladies rares 2005-2008. Assurer l'équité pour l'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge. Ministère de la Santé et des Solidarités.

Les groupes de maladies retenues par le Codev pour mener cette enquête sont :

- les troubles du rythme cardiaques rares ;
- la drépanocytose ;
- le lupus ;
- les maladies métaboliques.

Les résumés Orphanet de ces maladies sont présentés page 104.

Il est important de souligner que le choix a été fait de retenir des maladies qui n'étaient pas fréquemment l'objet d'étude à la différence de la mucoviscidose, de la myopathie ou encore de l'hémophilie et de concentrer ainsi délibérément l'attention sur des maladies moins étudiées et également moins connues du public. Ceci n'est pas tout à fait vrai notamment dans le cas de la drépanocytose, qui n'est d'ailleurs pas une maladie rare en Île-de-France, et a fait l'objet de nombreuses études en France comme dans des pays européens (principalement la Belgique et le Royaume-Uni). Certaines de ces maladies, sans être fréquentes, ne sont néanmoins pas des maladies rares au sens strict du terme, mais l'errance diagnostique et toutes les difficultés rencontrées par les patients les ont fait prendre en considération (le syndrome de Brugada et surtout le lupus).

L'objectif général était de recueillir le témoignage de patients ou parents sur le vécu de la maladie et de sa prise en charge.

Le recrutement des patients et familles

La solution initialement envisagée de recruter un échantillon de patients dans quelques régions, à partir de fichiers d'Assurance maladie, n'ayant pu aboutir, une solution alternative de recrutement a été développée.

Il importait de trouver un protocole d'enquête qui permette de constituer un échantillon de patients le plus diversifié possible et, en particulier, de ne pas interroger uniquement des personnes désignées par des associations ou des structures de prise en charge. Afin de limiter au maximum les biais liés à un recrutement par les associations (patients « surinformés ») ou par les centres de référence (patients déjà pris en charge dans une structure de soin adaptée), nous avons recruté dans un premier temps les patients par l'intermédiaire de forums de discussion sur Internet. Plusieurs forums de discussion sur les maladies rares existent sur Internet, certains sont des portails d'associations, d'autres sont davantage des outils de vulgarisation et de communication autour des questions de santé et de médecine par le biais desquels des personnes atteintes de maladies rares s'expriment et communiquent avec d'autres personnes dans des situations similaires.

Deux forums ont, ainsi, été retenus pour diffuser l'annonce de recrutement : <http://forum.doctissimo.fr> et <http://maladies-orphelines.fr>.

Pour recruter des personnes désirant apporter leurs témoignages, il a été nécessaire de s'inscrire comme adhérent du forum via un pseudonyme et de déposer une petite annonce (voir page 101). Grâce aux forums de discussion, nous avons pu obtenir quelques contacts et recueillir nos premiers témoignages. Dans un deuxième temps, les personnes ainsi contactées puis interviewées nous ont communiqué quelques noms de personnes également volontaires pour un entretien. Par cette méthode « boule de neige », fréquemment utilisée avec succès dans les enquêtes en sciences sociales, nous avons obtenu un certain nombre de témoignages. Pour compléter notre échantillon, dans un troisième temps, des associations ont été contactées ainsi que des responsables de centres de référence. Quelques responsables ont répondu favorablement à notre demande et nous ont permis d'obtenir des contacts et de recueillir des témoignages diversifiés.

Quelle que soit la méthode employée, en sociologie, des biais de sélection sont susceptibles de perturber l'analyse. Le principal biais que l'on pourrait souligner est la proximité des personnes interrogées avec des associations de malades. En effet, quelle que soit la méthode de recrutement utilisée (forums de discussions, associations, centre de référence, méthode « boule de neige »), la grande majorité des personnes de notre échantillon sont proches d'associations ou même adhérentes. La recherche d'information sur leur maladie conduit chaque patient à « croiser la route » d'associations de malades pour obtenir des informations pratiques sur le « vivre avec la maladie » qu'il estime être insuffisamment données par les médecins. Cette proximité associative ne constitue pas un véritable biais, étant donné que les entretiens portent sur l'ensemble du parcours du malade, ceci dès l'enfance ou l'adolescence et donc bien avant la rencontre avec une association qui, par ailleurs, est souvent récente. Cette proximité ne modifie donc en rien le récit de leur processus diagnostique étalé parfois sur dix, vingt ou trente ans. De plus, cette enquête ne saurait viser à être représentative mais plutôt « éclairante » (par la richesse des informations qualitatives fournies).

Les entretiens

Les entretiens sont de type semi-directif. Ils ont été menés à partir de guides d'entretiens comportant la liste des thèmes ou questions devant être abordées avec l'interviewé (voir page 103). L'accent a été mis sur la trajectoire du malade : le processus diagnostique, le quotidien, la prise en charge, le rôle du médecin généraliste ou du pédiatre, l'information et la connaissance de la maladie, le Plan.

Nous avons réalisé 48 entretiens concernant 8 personnes atteintes de lupus, 9 personnes souffrant de troubles du rythme cardiaque rares (syndrome de Brugada, QT long et syndrome de Wolff-Parkinson-White), 16 de maladies métaboliques (phénylcétonurie, galactosémie, maladie de Fabry, porphyrie), 11 de drépanocytose et 4 d'autres maladies⁵. Pour plus de détails sur l'échantillon, on peut se reporter au tableau récapitulatif des entretiens (voir page 101).

Les entretiens ont été réalisés par téléphone par trois enquêteurs différents (une psychologue et deux sociologues). Ils ont été réalisés dans l'état d'esprit bien résumé par la citation ci-dessous : « *Comprendre le sens de ce qui est dit, ce n'est pas seulement être attentifs, écouter et faire « siennes » les paroles entendues, c'est aussi analyser les mécanismes de production de sens, comparer des paroles différentes, mettre à nu les oppositions et corrélations les plus structurantes* ».

Ainsi, toutes les personnes atteintes de maladie rare ont été soumises au même guide d'entretien. Les entretiens ont été d'une durée approximative d'une heure, mais certains se sont prolongés au-delà, allant jusqu'à 1 h 45, et ont fait systématiquement l'objet d'un compte rendu écrit qui respecte une même grille de restitution (voir page 104).

Processus diagnostique et identification de la maladie

Au sein du processus de découverte de la maladie, et à propos du cancer, Marie Menoret⁷, sociologue, distingue trois périodes d'entrée dans la maladie et d'interaction possible entre le médecin et le patient : la période de prédiagnostic, celle de la divulgation du diagnostic et enfin la période postdiagnostic.

- Période du prédiagnostic : « *Cette période correspond au temps qui s'écoule entre un premier indice suspect relevé (soit par un médecin, soit par le malade lui-même) et l'annonce formelle au malade d'un verdict de maladie cancéreuse.* »
- La divulgation du diagnostic : « *Au sein de cette période, dans un grand nombre de cas, cette révélation est produite par un grand nombre de médecins.* »
- Période postdiagnostic : « *Cette période précède, dans ce déroulement l'entrée effective dans la thérapie.* »

Nous avons utilisé cette grille d'analyse du processus diagnostique empruntée à Marie Menoret pour l'appliquer à notre objet d'étude.

La période du prédiagnostic

Pour les maladies rares, à l'exception des maladies faisant l'objet d'un dépistage néonatal systématique (phénylcétonurie) ou ciblé (drépanocytose), la période de prédiagnostic est généralement très longue : des mois, voire des années pour des maladies comme le lupus, le syndrome de Sapho, la porphyrie ou encore pour des maladies qui se déclarent encore plus tardivement comme le QT long ou encore le syndrome de Brugada.

Par ailleurs, l'absence de diagnostic pendant plusieurs années peut avoir pour conséquences des séquelles physiques et psychologiques graves, handicapantes et irréversibles. Dans le cas de la porphyrie, la prise de médicaments contre-indiqués comme les barbituriques (mais bien d'autres encore) peut conduire à la paralysie partielle de certains membres, voire au décès. Certains témoignages reviennent sur cette période d'errance diagnostique, ces « *années noires* » qui s'étalent sur plusieurs années et ont conduit quelques malades à des paralysies très avancées nécessitant des années de rééducation. En revanche, une fois le diagnostic établi les patients se disent « *sauvés* ». Ils disposent alors par exemple d'une liste de médicaments à ne pas consommer pour ne pas provoquer de crise.

5. Plusieurs des personnes interrogées sont parents de plusieurs enfants malades et sont parfois malades elles-mêmes : Corinne (deux filles, galactosémie); Céline (QT long ainsi que son fils); Sylvie (QT long ainsi que ses deux filles); Myriam (QT long ainsi que ses trois enfants); Valérie (deux filles QT long).

6. D. Demazière, C. Dubar, *Analyser les entretiens biographiques, l'exemple des récits d'insertion*, Essais Recherche, Nathan, 1997, 350 p., p. 7.

7. Marie Menoret, *Les temps du cancer*, Paris, éd. CNRS, 1999, p. 118.

« Le diagnostic a été finalement fait : porphyrie. Dans le cas de cette maladie, une fois que le diagnostic est fait, on est sauvé car on sait ce qu'il ne faut pas faire. Il y a une liste de médicaments à ne pas consommer, mais cela avait commencé à atteindre les nerfs. J'avais été comme empoisonnée par les barbituriques. Je suis d'abord allée en réanimation et je suis restée trois mois hospitalisée. J'ai mis un an pour me remettre totalement. Durant cette année, j'ai effectué de nombreux séjours à l'hôpital. J'avais une paralysie assez importante, donc j'ai fait beaucoup de rééducation. Il y a beaucoup de jeunes femmes en fauteuil roulant à cause d'une erreur de diagnostic, moi finalement, j'ai eu de la chance. » (P, 65 ans, atteinte de porphyrie)

Dans le cas du lupus, la période de prédiagnostic peut s'étaler sur plusieurs années jusqu'au moment où une accumulation de symptômes conduit un ou plusieurs médecins à relier entre eux les différents symptômes développés tout au long de la vie du patient : douleurs articulaires, fatigue, infection urinaire, fausse-couche, etc., et à poser enfin le diagnostic de lupus. Cette période est décrite par les patients comme « un parcours du combattant » au cours duquel il faut affronter, d'une part, les médecins qui associent dans de nombreux cas la fatigue chronique des patients à de la dépression et, d'autre part, la famille et les proches qui portent des regards parfois sévères sur les plaintes répétées et la santé fragile de ces personnes. Les personnes atteintes de lupus sont dans cette période souvent mal évaluées et donc mal prises en charge médicalement : soignées pour dépression pendant des années avec pour seul traitement des antidépresseurs et des anxiolytiques. Les personnes atteintes de lupus se souviennent de ces années comme des années d'incompréhension et « d'enfer ».

Finalement, le diagnostic d'une maladie rare peut être très long pour plusieurs raisons :

- rareté de la maladie et donc méconnaissance par les professionnels de santé ;
- absence de symptômes (patients asymptomatiques ou peu symptomatiques) ;
- absence d'antécédents familiaux ;
- erreurs de diagnostic (par mauvaise interprétation des symptômes, par exemple douleurs articulaires imputées à la croissance, ou suspicion de maltraitance en cas de syndrome de Sapho responsables d'un retard au véritable diagnostic et d'attitudes thérapeutiques inappropriées (administration d'un traitement antidépresseur pour une personne atteinte de lupus ; administration d'antiépileptique pour un syndrome de QT long ; etc.) ;
- manque d'écoute quant à la souffrance et à la fatigue de l'enfant, de l'adolescent : « elle fait sa crise d'adolescence » ; « c'est une fatiguée de naissance ».

La divulgation du diagnostic

La réception de l'annonce suscite des réactions diverses allant du « choc » très violent à une forme de soulagement et de reconnaissance d'une maladie.

L'annonce du diagnostic : un « choc »

Lorsque l'annonce de la maladie est décrite comme un « choc très violent », un traumatisme, notamment pour les parents dont les enfants sont atteints de maladie grave, ce traumatisme se situe à plusieurs niveaux.

En cas d'annonce très précoce, en période néonatale, le « choc » est d'abord pour les parents et notamment pour la mère, qui vient juste de mettre au monde son enfant et qui, quelques heures ou quelques jours après, doit souvent affronter la séparation d'avec son enfant, hospitalisé pour pratiquer un certain nombre d'examens. Les mères évoquent encore des années après, (dix ou même vingt ans après la naissance de leurs enfants), la douleur de voir partir leur nourrisson pour la réalisation d'examens médicaux souvent très traumatisants pour l'enfant et ses parents. « Les médecins ont pris mon enfant pour lui faire tout un tas d'examens, notamment beaucoup de prises de sang et, comme chez les nourrissons c'est difficile de trouver les petites veines, on lui faisait des prises de sang dans le cou et c'était vraiment très difficile pour moi d'assister à cela. » (P, mère d'un garçon de 17 ans atteint de phénylcétonurie.)

Elles évoquent cette séparation avec tristesse et insistent sur l'anxiété de l'attente du diagnostic. Cette période de quelques jours à deux semaines est un « véritable cauchemar » pour les parents, qui reviennent dans les entretiens avec beaucoup de détails sur cette « attente interminable » en se souvenant de chaque personne impliquée dans la prise en charge de leurs enfants, c'est-à-dire tant les personnes compétentes et bienveillantes que les personnes qui ont eu un mot déplacé et/ou un geste inapproprié ou maladroit.

Pour la galactosémie s'ajoute à la séparation, pour les mères qui allaitent leurs enfants, l'impression de les empoisonner avec leur propre lait : « À la maternité, j'ai donc commencé à la nourrir moi-même. Elle a fait une jaunisse. Les médecins l'ont mis, sous une lampe bleue, mais la jaunisse ne passait pas. Elle était en train de s'éteindre. Plus je la nourrissais, plus cela s'aggravait. En fait,

c'est comme si c'est moi qui lui reprenais la vie car c'était mon lait... » (C, mère deux filles, 25 ans et 16 ans, atteintes de galactosémie.)

Le choc ressort également des termes employés. Le mot génétique est associé à une perspective létale et effraie les parents. Certains médecins sont également décrits comme maladroits car employant des termes (notamment à propos de la phénylcétonurie ou galactosémie) qui choquent les parents : risque de débilité ou même risque de « *devenir débile* ».

Les annonces par lettre et par téléphone sont toujours rapportées comme très traumatisantes. Une fois la lettre lue, l'appel téléphonique passé, les parents ou personnes atteintes de maladie sont livrés à eux-mêmes, seuls et désemparés. Beaucoup rapportent alors qu'ils se sont tournés vers Internet, source d'information facile d'accès, mais où malheureusement le pire est souvent mis en avant et les cas les plus dramatiques exposés et commentés en priorité. Cette consultation « *sauvage* » sur Internet est souvent désastreuse pour le malade et son entourage.

Une mère nous a raconté une anecdote surprenante relative à l'utilisation d'Internet, mais assez illustrative des dangers de sa mauvaise utilisation. Son fils est atteint de galactosémie. Elle a bénéficié à l'hôpital d'une consultation d'annonce sur la maladie, le régime, les soins à donner au nourrisson. Les explications qu'elle a reçues l'ont rassurée sur le pronostic vital de son enfant et ont apaisé ses angoisses. Dans le même temps, ses parents se sont informés eux-mêmes de la maladie par le biais d'Internet et ont donc été catastrophés et désespérés par ce qu'ils ont lu sur la maladie, notamment en ce qui concerne le développement intellectuel de ces enfants. Lorsque le lendemain, mère et fille se sont retrouvées, elles avaient deux visions complètement différentes de la maladie : pour l'une, la galactosémie se résumait à un simple régime alimentaire sans conséquences pour le développement de l'enfant ; pour l'autre, l'enfant était menacé de retard du développement psychomoteur et intellectuel. Les deux visions extrêmes et opposées ont donné lieu à une violente dispute entre la mère et la fille, la mère de l'enfant n'étant pas prête à accepter et entendre les craintes de sa mère.

Il est à noter que, dans le cas de la galactosémie, les explications données sur la maladie aux parents se font souvent en deux temps : la première fois les médecins expliquent aux parents les interdictions et restrictions alimentaires qu'il sera nécessaire de respecter (comme le passage à un lait sans lactose), et lors de la deuxième consultation les médecins informent les parents des possibles retards mentaux et troubles de comportement chez les enfants galactosémiques :

« L'annonce s'est faite en plusieurs étapes, tout d'abord, le médecin est venu nous annoncer dans la chambre tout ce qui concernait le régime alimentaire : l'enfant ne pouvait pas consommer tout ce qui contenait du lactose et donc, jusqu'à deux ans, elle devait consommer un lait spécial, puis tout au long de sa vie avoir un régime alimentaire strict bannissant totalement le lactose. La deuxième étape de l'annonce a été beaucoup plus protocolaire, dans une salle sans le bébé. Les médecins nous ont annoncé tous les risques de développement psychomoteur que pourrait rencontrer l'enfant en grandissant : des problèmes de logique et de repérage dans l'espace et un risque d'infertilité pour les petites filles. » (C, mère d'une fille de 9 ans atteinte de galactosémie.)

L'annonce de la drépanocytose d'un enfant est toujours très difficile à entendre, notamment lorsque la maladie est déjà connue des familles à travers ses « ravages » sur le continent africain. L'annonce de cette maladie est également souvent reliée avec le décès, à un âge relativement jeune, d'un membre de la famille (un père, un grand-père, une tante), que les parents du nourrisson savaient décédé « *d'une maladie du sang* », mais sans bien savoir exactement le nom de la maladie. Lorsque la maladie du sang d'un membre de la famille est rapprochée de la maladie nommée par les médecins à propos du nourrisson, le choc est très douloureux. La culpabilité de la transmission est également très présente.

« L'annonce de la maladie a été très brutale et faite par téléphone. Quand on apprend le nom de la maladie, on voit tout de suite la mort, car en Afrique cette maladie c'est la mort quand ont est adolescent. » (C, père d'une fille de 7 ans atteinte de drépanocytose.)

L'annonce du diagnostic : un « soulagement »

L'annonce peut être à l'inverse accueillie comme une sorte de « reconnaissance » de tous les symptômes accumulés et non reconnus par les médecins et l'entourage. C'est le cas lorsque la période de prédiagnostic s'est étalée sur plusieurs années, que les symptômes de la personne ont toujours été minimisés ou relativisés ou imputés à des troubles du comportement (dépression, anxiété) ou tout simplement à un tempérament hypocondriaque, pessimiste ou faible. Le témoignage de S le résume bien : S présente depuis l'âge de 4 ans des symptômes de la porphyrie, notamment l'intolérance au soleil, mais sa maladie est diagnostiquée seulement dix ans après : « *depuis l'âge de 3 ou 4 ans, je ne pouvais pas me mettre au soleil, j'avais l'impression d'être brûlée au 3^e ou 4^e degré puis ensuite je faisais une réaction cutanée. Je devenais rouge et me mettais à gonfler, à tel point que j'étais déformée. La seule chose qui me soulageait c'était l'eau. Les médecins ont découvert ma ma-*

maladie vers l'âge de 15 ou 16 ans. Cette découverte a été un soulagement pour moi, car puisque j'étais petite, tout le monde me disait que je racontais n'importe quoi.» (S, 60 ans, atteinte de porphyrie.)

J souffre de douleurs abdominales importantes et de divers symptômes handicapants (céphalées, troubles de la mémoire, douleurs multiples, etc.). Elle attend quatre ans avant d'avoir un diagnostic définitif. Elle affirme que le diagnostic a été posé « par hasard car en réalité les médecins cherchaient un dysfonctionnement de l'hypophyse. C'est un endocrinologue qui, à la suite d'une IRM, a posé le diagnostic. Il m'a ensuite orientée vers un neurologue qui n'a pu que dire : « C'est quoi cette mayonnaise ? » J'en ai vu un second qui m'a renvoyée vers le centre de référence de Marseille. Cette maladie est très peu connue, pendant longtemps, les médecins ont pensé que c'était une maladie psychosomatique ou que j'étais hypocondriaque.» Pour J, avoir un diagnostic de maladie, c'était enfin la reconnaissance qu'elle était vraiment malade et qu'elle n'était « ni folle ni hypocondriaque ». (J, 44 ans atteinte de rhombencéphalosynapsis.)

L'attente du diagnostic de galactosémie dure une ou deux semaines voire plus, qui peuvent apparaître très longues aux parents angoissés par cette période d'attente et de recherches multiples. Le diagnostic est alors accueilli avec soulagement par les parents qui peuvent enfin mettre un nom sur la maladie :

« Les signes étaient incomplets (pas de vomissements); les médecins étaient vraiment dans le doute, ils ont d'abord éliminé tous les risques de malformation et cela a été une succession d'attente et de résultats à chaque fois négatifs. L'annonce du diagnostic a été un vrai soulagement pour nous car le plus dur c'est de ne pas savoir. » (L, mère d'une fille de 2 ans atteinte de galactosémie.)

La prise de conscience des conséquences de la maladie sur son quotidien, sur son avenir et le sentiment d'injustice n'interviendront que plus tard.

L'annonce de la maladie est parfois atténuée lorsque le pronostic vital n'est pas remis en question. Les parents, très anxieux de l'annonce d'une maladie mortelle, éprouvent parfois du soulagement lorsque la perspective létale est écartée par les médecins au profit d'une maladie chronique, contraignante, mais pas « mortelle ». « Ensuite, on nous a expliqué que c'était une maladie génétique et qu'il fallait un régime alimentaire très stricte, mais qu'il allait vivre. J'étais donc rassurée sur son pronostic vital. » (P, mère d'un garçon de 17 ans atteint de phénylcétonurie).

De façon paradoxale, une fois le choc passé, certains parents d'enfants atteints de phénylcétonurie ou de galactosémie semblent réduire la maladie à un simple régime alimentaire faisant parfois l'impasse sur les retards mentaux et/ou les troubles du comportement qui peuvent accompagner la maladie malgré un régime sans lactose⁸.

L'annonce des maladies caractérisées par une période de prédiagnostic longue telles que le lupus ou la porphyrie, comme celle des diagnostics néonataux attendus longtemps par les parents peuvent être accueillies par la personne malade ou les parents du nourrisson comme une reconnaissance des symptômes ou un soulagement (celui lié au fait « de savoir et de poser un nom sur la maladie »). Pour la famille et l'entourage, en revanche, l'annonce de la maladie est un choc, un traumatisme qui peut s'accompagner d'une forme de culpabilité de ne pas avoir entendu et pris en compte les symptômes de la personne aimée qui s'avère au final être « vraiment malade ».

L'information donnée au moment du diagnostic

L'information donnée aux parents est souvent décrite par eux comme minimale. Des parents d'enfants galactosémiques ont affirmé n'avoir jamais reçu d'information à propos de possibles retards mentaux et de troubles du comportement. Ils affirment avoir constaté eux-mêmes les troubles mentaux de leurs enfants au fur et à mesure de leur développement, mais n'avoir établi la relation avec la maladie que très tard. Ils reprochent aux médecins de ne pas les avoir avertis. Il est difficile de savoir quel type d'informations les parents ont reçu des médecins. Les parents ont pu traverser une période de déni et en quelque sorte oublier l'information donnée par les médecins, et certains médecins ne connaissant pas bien eux-mêmes les conséquences de la maladie (il y a vingt ans) ont pu ne pas donner cette information.

La période postdiagnostic

Cette période correspond à l'entrée dans le traitement et au début de la prise en charge. Cette période est très importante, elle permet aux personnes atteintes de la maladie ou aux parents

8. « En dépit de ce régime, des complications neurologiques (quotient intellectuel qui diminue avec l'âge, dyspraxie verbale, perturbation de la myéline) et un hypogonadisme hypergonadotrophique (dysfonctionnement ovarien, taux de FSH et de LH fortement élevés) apparaissent au cours du développement de l'enfant. » (Extrait de la fiche Orphanet sur la galactosémie).

dont les enfants sont malades de comprendre le diagnostic et de mesurer l'impact de la maladie sur leur vie future. Après le choc de l'annonce, c'est le temps des questions aux médecins et de la recherche d'information sur la maladie.

Rechercher de l'information sur la maladie en questionnant les médecins, en consultant Internet, en se dirigeant vers les associations, c'est également reprendre un peu le dessus en cherchant à mieux contrôler et maîtriser la maladie.

La maladie au quotidien

La maladie au quotidien, c'est l'école pour les enfants, le travail pour les adultes, mais aussi le quotidien du malade.

L'école et le travail

L'école

Les parents d'enfants atteints de maladie rare, notamment la drépanocytose ou les maladies métaboliques, parlent des difficultés de prise en charge de leurs enfants dans les écoles publiques, qui redoutent de s'occuper de ces enfants faute de moyens, de personnels et de formation.

Lorsque l'enfant bénéficie d'un projet d'accueil individualisé (PAI) et obtient l'aide d'une auxiliaire de vie scolaire (AVS), l'école accepte de prendre en charge l'enfant, mais ces enfants n'ont pas toujours la chance d'obtenir une telle aide. Les parents ne sont pas toujours au courant des possibilités d'une AVS pour leur enfant ou parfois l'apprennent un peu tard lorsque l'enfant est plus grand. Beaucoup de parents se sont tournés vers des écoles privées qu'ils estiment mieux équipées pour la prise en charge de leurs enfants, notamment pour les cantines qui semblent s'adapter plus facilement aux contraintes alimentaires. Leurs enfants leur paraissent mieux surveillés et encadrés par du personnel supplémentaire, davantage formé aux gestes de premiers secours.

Certaines écoles publiques s'adaptent, cependant, et ont fait preuve de compréhension et de souplesse à l'égard de ces enfants, mais il faut beaucoup de persévérance de la part des parents pour obtenir l'intégration des enfants à l'école et à la cantine.

« Un jour, un animateur lui a donné un yaourt, malgré la procédure établie dans le PAI, ça a créé un incident diplomatique, elle a failli être exclue de la cantine. Le directeur ne voulait plus avoir cette responsabilité... Ils l'ont isolée, fait manger à une table toute seule. Il a fallu que je m'énerve j'étais très en colère, pour que finalement le directeur comprenne qu'il n'y avait qu'à respecter le PAI pour que tout aille bien et qu'il la garde à la cantine. » (C, mère d'une fille de 9 ans atteinte de galactosémie.)

Les témoignages de jeunes adultes attestent qu'être porteur d'une maladie rare à l'école ne facilite pas l'intégration scolaire. Ce sont souvent les absences répétées, notamment dans le cas de la drépanocytose, qui maintiennent ces enfants à l'écart du groupe et qui leur donnent l'impression « de prendre toujours un train en marche ou d'avoir loupé quelque chose ». Ces enfants ont souvent développé (tout particulièrement les enfants drépanocytaires) un sentiment de honte et de culpabilité.

« À l'époque quand les pompiers venaient me chercher quand je faisais une crise, je me cachais sous les couvertures pour que personne ne me voit. Cela me gâchait la vie. J'avais honte. C'était dur pour ma mère et je m'en voulais pour tout ça. » (Y, 24 ans, atteinte de drépanocytose.)

Les enfants cherchent à dissimuler leur maladie auprès de leurs camarades. Ils veulent être comme tous les autres enfants. La plupart d'entre eux ne partagent le secret de leur maladie qu'avec un petit nombre d'amis. Ce sentiment de honte s'estompe un peu au collège et au lycée. L'adolescence pousse, par ailleurs, ces enfants à tester les limites de leur maladie : troubles du comportement alimentaire pour les adolescents phénylcétonuriques et galactosémiques, refus et/ou oublis de la prise de médicaments chez les enfants atteints de QT long et les enfants drépanocytaires, ou encore, pour ces derniers, abus de sport et refus de se protéger du froid.

Le travail

Pour les patients adultes interrogés, qui sont essentiellement des personnes entre 20 et 50 ans, avoir une activité professionnelle apparaît très important. Ces personnes revendiquent leur droit au travail. Le travail leur permet, d'une part, de dépasser les difficultés de leur maladie en repoussant les limites de celle-ci, et d'autre part, de se maintenir dans la société des « gens normaux ». Se rendre au travail les empêche de « s'apitoyer sur leur sort » et leur procure un sentiment d'utilité qui fait contrepois au sentiment d'être, parfois, un fardeau pour son conjoint, sa famille ou encore l'incapacité d'être mère, notamment dans le cas des femmes atteintes de lupus et privées de la maternité.

Nombre de personnes malades surinvestissent leur travail pour oublier la maladie. La privation de travail les précipite dans la maladie. Le témoignage d'une femme atteinte de lupus est très révélateur. C (42 ans, atteinte d'un lupus, sans enfant) redoute la visite chez le médecin du travail. Chaque année, elle tente de dissimuler autant que possible ses faiblesses et handicaps au médecin du travail afin d'être déclarée apte au travail. Elle affirme : « *Si je n'ai plus mon travail, je n'aurai plus rien pour tenir.* »

Certaines personnes ont des handicaps tellement importants qu'elles ne peuvent plus exercer leur profession, ce qui est le cas pour le syndrome de Sapho, la maladie de Fabry, quelques formes de troubles du rythme cardiaque, ou des lupus avancés. La privation de travail est très mal ressentie par les personnes malades qui souffrent souvent de mal-être et de dépression.

Les personnes atteintes de maladies rares caractérisées par une alternance de poussées et d'accalmies (drépanocytose et lupus) affirment que les périodes les plus difficiles sont finalement celles où pour les autres « *ils ne sont plus malades* », temps où la maladie est invisible alors que même en périodes dites calmes, ces personnes restent plus fragiles que d'autres, plus fatigables, plus sujettes à des maux de toutes sortes. Le manque de reconnaissance de la maladie durant ces périodes les oblige à aller au-delà de leurs limites et parfois ainsi à rebasculer dans des périodes de poussée de la maladie.

Il faut signaler également des cas de licenciements abusifs à cause de la maladie, parce que la maladie se voit sur le visage (cas du lupus : éruption en aile de papillon) ou suscite des absences fréquentes (drépanocytose) ou de la fatigue.

MH était comptable. En 2001, elle a perdu son emploi. Elle a été victime de harcèlement au travail. Elle travaillait beaucoup pour trois entreprises différentes et subissait une pression importante. Elle était très fatiguée et les premiers symptômes de la maladie sont apparus. Lorsque le diagnostic de lupus a été posé, son patron l'a licenciée pour faute grave. MH a refusé de se laisser faire et elle a entamé une procédure aux prud'hommes. Après « *trois ans de lutte* », MH a obtenu justice : 10 000 euros d'indemnités ainsi que le remboursement des salaires et des congés impayés.

Enfin, se maintenir en activité professionnelle lorsqu'on est malade est d'autant moins évident que des aménagements du temps de travail ne sont pas assez souvent proposés.

Le quotidien du malade

Chaque maladie ayant sa spécificité, pour mieux comprendre le quotidien des malades, nous allons revenir par type de maladie ou groupe de maladies.

Le lupus

Il est possible de découper le vécu de la maladie en deux types de périodes : les périodes de poussée où un nombre important de symptômes peut apparaître et conduire à l'hospitalisation, et les périodes d'accalmie où la maladie est en retrait, mais où le malade reste toujours de santé fragile.

Dans la période de poussée du lupus, les symptômes peuvent être nombreux et variés et conduisent le malade à des séjours hospitaliers : crise de douleurs articulaires, éruptions cutanées, néphrites, pleurésie, etc. Ces périodes sont difficiles et très dures physiquement. En revanche, le malade est dans cette période entouré par une équipe médicale. Il est également considéré par sa famille et ses proches comme malade et en tant que tel il bénéficie de soins et d'attention :

« *Dans les périodes de poussée, cela me donne l'impression que les gens se rendent compte de la maladie. Pendant l'hospitalisation, la seule satisfaction, c'est de montrer que la maladie est là et que je ne fais pas la comédie.* » (M, 32 ans, atteinte d'un lupus.)

En période dite d'accalmie, si la maladie est en retrait, la personne atteinte de lupus reste une personne toujours de santé fragile, souvent fatiguée et en proie à de nombreuses douleurs. Cependant, les personnes lupiques se plaignent lors de ces périodes du manque de reconnaissance et d'attention des proches :

« *Au quotidien avoir un lupus dans une période calme, c'est toujours avoir un truc de travers, toujours un truc qui ne va pas. C'est être fragile, faire attention à tout ce qui est virus, la moindre agression de l'extérieur, fatigue, stress... c'est un combat. Un simple moustique et c'est la catastrophe.* » (C, 42 ans, atteinte d'un lupus.)

Le quotidien en période « normale » est difficile physiquement et psychologiquement, car les malades affirment souffrir d'un manque de reconnaissance et de soutien des proches :

« *En période normale avoir un lupus, c'est beaucoup de fatigue, beaucoup de douleurs. C'est dur en période « normale » car les gens pensent qu'on n'a plus la maladie alors que on a tout le temps des douleurs, beaucoup de fatigue, on est beaucoup plus fragile que les autres, maux de ventre, douleurs et les gens ils ne comprennent pas du tout. Mes parents minimisent, mon compagnon également, mes*

amis aussi. Ils minimisent parce qu'ils ne veulent pas voir la maladie. Dès que je rentre à l'hôpital, il y a du soutien, mais il y a un manque de reconnaissance de la maladie dans les périodes calmes.» (S, 31 ans atteinte de lupus.)

La drépanocytose

Comme dans le lupus, le quotidien des personnes drépanocytaires peut être découpé en deux périodes : les périodes de crises et les périodes normales.

Les périodes de crises sont marquées par des douleurs intenses chez les patients, qu'il faut alors hospitaliser pour transfusion (en cas d'anémie profonde ou d'infections graves) et/ou diverses opérations (notamment dans les cas d'infection osseuse ou d'atteinte de la rate).

«À l'âge de 6 ans, G a eu très mal au ventre. Ma pédiatre m'a dit d'aller aux urgences, c'était très grave : complication thoracique avec perforation du poumon. Il a fallu l'opérer. Le CP a été très difficile pour G.» (P, mère d'un garçon de 15 ans atteint de drépanocytose.)

De retour au Bénin à l'âge de 6 ans, Y contracte une ostéomyélite. *«J'ai attrapé une infection, au genou, j'avais des douleurs très fortes [...] On m'a rapatriée d'urgence en France. J'ai été hospitalisée pendant trois mois à Marseille. J'ai été opérée d'urgence. On a du gratter l'os pour enlever le pus. J'avais également une atteinte biliaire, donc on m'a retiré ma vésicule biliaire.» (Y, 24 ans, atteinte de drépanocytose.)*

Les crises peuvent se déclencher «à tout moment», à la suite d'un manque d'hydratation, d'oxygénation (pièces mal aérées), d'un essoufflement, d'un coup de froid ou à l'inverse d'une trop forte chaleur, de vêtements trop serrés qui coupent la circulation sanguine, d'une émotion forte, etc.

«Les douleurs peuvent arriver n'importe quand en fonction de certains facteurs : fatigue, manque d'hydratation, froid. Quand elle a mal le matin, cela ne veut pas dire qu'elle aura mal toute la journée. Des fois, les douleurs ont duré six mois. Pour une mère c'est dur d'être spectateur de la douleur de son enfant, d'attendre que la morphine passe et soulage son enfant.» (P, mère d'une fille de 15 ans atteinte de drépanocytose.)

«Le temps, le froid, ce sont les contraintes de cette maladie, le stress également, qui déclenche les crises. On dépend du monde extérieur qui peut détruire nos globules rouges. Une infection, le froid, un courant d'air et c'est fini, trop de chaleur d'un coup, trop de stress... Tout ce qui est «trop» est délicat. Il faut rester sur une ligne droite... trop d'émotion peut provoquer une crise. Mais quelque fois elle arrive sans crier gare! Lorsque cela arrive, je fais semblant d'aller bien, si par exemple cela se produit pendant une réunion, je fais le maximum pour tenir le plus possible, avant d'aller aux toilettes. C'est un perpétuel combat psychologique. C'est une habitude de la vie, des moments durs à passer, une habitude douloureuse.» (R, 42 ans, atteinte de drépanocytose.)

Les périodes normales sont des périodes sans symptômes manifestes, mais où il faut toujours veiller à une bonne hydratation, une bonne protection contre le froid et éviter la fatigue et les efforts physiques intenses.

«Il faut une hygiène de vie draconienne. Le plus gênant, ce sont les crises qui peuvent se produire à n'importe quel moment, c'est très handicapant. J'ai déjà dû manquer des examens à cause de trop fortes crises. La fatigue quotidienne et le fait d'être essouffée sont des handicaps du quotidien. Le fait de ne pas pouvoir faire de plan d'avenir, c'est frustrant. Je fais tout pour qu'il y ait le moins de crise possible, mais il y a toujours une probabilité que ça arrive... ça ne m'empêche pas de vivre, je vais à la fac... mais il y a des moments où ça ne va pas du tout.» (D, 24 ans, atteinte de drépanocytose.)

Au quotidien, c'est une maladie difficile à vivre pour le patient et son entourage familial : *«Ça abîme la vie, c'est très difficile pour la famille de gérer ça. Voir son enfant dans cette douleur... On peut en mourir si on n'est pas bien soigné.»* Pour R (42 ans, atteinte de drépanocytose) : *«C'est la maladie de la douleur... la douleur est équivalente à des coups de marteaux sur tous les os.»* La maladie bloque l'horizon et empêche de se projeter dans l'avenir : *«Maintenant je ne fais plus trop de projets d'avenir, la maladie est proche, plus proche qu'avant, maintenant je suis bien, mais peut-être que demain je serais mal. Tout est à cause de cette maladie.» (M, 44 ans, atteint de drépanocytose.)*

Troubles du rythme cardiaque

Les personnes souffrant de troubles du rythme cardiaque partagent en commun un dysfonctionnement cardiaque allant pour certains jusqu'au port d'un défibrillateur, handicapant physiquement et source de souffrance psychologique forte.

La maladie est constamment présente dans le quotidien de ces patients, moins du point de vue de la souffrance physique que de la souffrance psychologique. Les anomalies du rythme cardiaque sont très douloureuses au moment des troubles, comme le choc du défibrillateur.

«Au plan physique, on sent un objet métallique sous la clavicule gauche, qui provoque des douleurs

proches du rhumatisme, mais ce n'est rien à côté de l'aspect psychologique. » (P, 41 ans, présentant un syndrome de Brugada.)

À chaque fois qu'ils « *sentent que cela peut se dérégler, c'est l'angoisse* ». Ils affirment vivre le stress de l'éventuelle décharge du défibrillateur. La maladie est présente tout le temps ; c'est une souffrance psychologique quotidienne, qui « *bouche l'horizon* ».

Les sports trop intenses leur sont interdits, ce qui peut parfois entraîner de grandes frustrations chez certains enfants qui par ailleurs se sentent très actifs.

La fatigue accompagne parfois ces maladies, mais le plus dur semble être l'aspect psychologique, c'est-à-dire la difficulté à vivre sereinement. Les troubles du rythme cardiaque n'empêchent pas de vivre au quotidien, mais la vie est vécue avec une « *inquiétude planante* », notamment lorsque la maladie concerne les enfants et que la peur de la mort de leur enfant pousse les parents à vérifier la nuit s'il « *est toujours en vie* » (syndrome du QT long).

Le rapport à la mort est très particulier et omniprésent. C, atteinte du syndrome du QT long et maman d'un petit garçon atteint du même syndrome, ne peut s'empêcher de penser qu'un jour « *cela va arriver* », son fils oubliera ou refusera de prendre ses médicaments. Elle a très peur de la mort, mais surtout d'être confrontée à celle de son fils. Elle porte toujours sur elle la liste des médicaments et des actes médicaux nécessaires et contre-indiqués en cas de crise.

Le syndrome de Wolff Parkinson White semble être moins vécu dans l'angoisse par les parents, étant donné les caractéristiques de la crise. Les symptômes d'avant crise sont décelables et l'emballement cardiaque est progressif et long. Les personnes présentes autour de l'enfant, munies de consignes en cas de crise, ont ainsi le temps de réagir et d'emmener l'enfant à l'hôpital : « *C'est ça qui est dur à gérer, la complexité des départs en vacances, prévenir toutes les personnes susceptibles de s'occuper de l'enfant et avoir toujours un papier explicatif sur la maladie, les différents numéros de téléphone, les choses à ne pas faire.* » (J, père d'une fille, 9 ans, atteinte d'un syndrome de Wolff-Parkinson-White.)

Maladies métaboliques rares

En principe, les repas structurent la vie des familles et permettent à chacun des membres de se retrouver et d'échanger. En cas de maladie métabolique (et quelle que soit celle-ci), des contraintes alimentaires très strictes rythment la vie de toute la famille. Un enfant phénylcétonurique ou galactosémique bouleverse l'organisation de toute la famille et notamment les repas. Les parents et les frères et sœurs se mettent au rythme de l'enfant malade. Les parents, le plus souvent, cherchent à exclure le moins possible l'enfant malade du reste de la famille et servent ainsi le même plat principal à l'ensemble de la famille ; seuls les entrées et les desserts varient. Les parents d'enfant galactosémiques et surtout les parents d'enfant phénylcétonurique refusent de considérer leurs enfants comme malade. Ils ne parlent pas de maladie mais de régime alimentaire. Les repas et la quantité absorbée par les enfants sont néanmoins souvent source de stress pour les parents qui, de leur côté, sont constamment « *plongés* » dans le comptage des quantités de phénylalanine ou de galactose. La préparation des repas est une contrainte très forte pour les mères de familles, qui avouent parfois en avoir « *par-dessus la tête* » de tout confectionner elles-mêmes, « *tout doit être fait maison* ». La mère de C, phénylcétonurique, a été véritablement traumatisée par la maladie de sa fille et les contraintes alimentaires quotidiennes que la maladie a imposées. Elle refuse aujourd'hui, plus de vingt ans après l'arrêt du régime de sa fille de parler de cette période et de refaire aujourd'hui une cuisine adaptée pour sa fille qui, enceinte, doit redémarrer son régime le temps de la grossesse. « *Elle fait un blocage. Quand je vais voir mes parents, c'est mon père qui cuisine de manière à ce que je mange. Ma mère, elle n'en peut plus. Elle se sent coupable. Cela a été un vrai traumatisme. Elle aurait eu besoin d'être davantage aidée à l'époque.* » (C, 32 ans, atteinte de phénylcétonurie.)

« *La grosse contrainte, c'est de préparer tous les repas de Marie, y compris ceux qu'elle mange à la cantine, puisque la maladie impose cette énorme contrainte de bannir de l'alimentation tout ce qui contient du lait et ses dérivés, ce qui pose problème avec toutes les préparations industrielles. Je ne peux cuisiner que des produits frais, même dans le jambon sous vide et le saucisson, il y a du lactose.* » (C, mère d'une fille de 9 ans atteinte de galactosémie.)

Un vécu de la maladie différent selon l'âge

L'enfance

Les parents d'enfants malades sont unanimes pour évoquer la grande maturité de leurs enfants. Ces enfants, qu'ils soient atteints de maladies métaboliques, cardiaques ou de la drépanocytose, sont présentés par leurs parents comme très responsables, « *dégourdis* » en comparaison des autres

enfants du même âge, plus insoucians et légers. Les jeunes enfants n'essayent qu'à de très rares occasions de désobéir aux règles de sécurité, aux consignes et autres interdictions alimentaires.

« *Très vite on comprend la maladie, très vite on comprend que la maladie on doit la subir, alors on apprend à vivre avec. C'est un apprentissage de la maladie* ». (S, 31 ans, atteinte de drépanocytose.)

Ces enfants, adultes aujourd'hui, reviennent sur leur maturité et leur gravité en comparaison des autres enfants de leur âge. Ils se présentent comme des enfants un peu graves, sages, un peu en retrait, timides. Certains d'entre eux avouent avoir jaloué leurs frères, sœurs et camarades pour leur insouciance et leur joie de vivre. « *Plus jeune, j'enviais ma sœur pour sa légèreté et je lui en voulais pour ça* ». (Y, 24 ans, atteinte de drépanocytose.)

L'adolescence

L'adolescence est la période où la cohabitation avec la maladie apparaît la plus difficile. Les adolescents ressentent le besoin de tester les limites de leur maladie. Ils oublient leurs médicaments, voire refusent de les prendre, testent et mangent des aliments interdits (enfants galactosémiques et phénylcétonuriques), refusent de se couvrir par grand froid notamment pour les adolescents drépanocytaires, s'inscrivent à des sports extrêmes pour les adolescents atteints de troubles du rythme cardiaque.

« *C'est un garçon, donc il veut se muscler, mais il va trop loin parfois... et il oublie les médicaments, la conséquence ce sont des crises. Il n'est pas très investi dans la maladie. Il ne veut pas trop en parler. Suite à sa non-observance du traitement, il a été suivi pendant six mois et cela lui a fait du bien* ». (P, mère d'un garçon de 15 ans atteint de drépanocytose.)

« *Adolescente, la maladie m'intriguait beaucoup. J'ai commencé à manger des aliments interdits pour voir ce que cela fait, comme l'aspartame. L'aspartame est vraiment déconseillé, son ingurgitation me donnait mal à la tête. Cela me shootait comme si j'avais bu. J'avais envie de tester les limites. J'avais des crises de nourriture. J'avais un rapport complexe avec la nourriture. Quand j'ai vécu toute seule, c'était vraiment n'importe quoi. J'avais besoin de liberté* ». (V, 34 ans, atteinte de phénylcétonurie.)

Pour les parents, cette période est décrite comme une période très anxiogène et difficile à vivre.

L'âge adulte

Les difficultés sont d'ordre affectif et sentimental : comment dire la maladie à ses collègues, ses amis, son fiancé, son partenaire ? Comment faire comprendre la maladie à son conjoint ? Comment devenir mère malgré la maladie ? Comment faire le deuil de la maternité ? Comment s'occuper des enfants lorsqu'on est atteint d'une maladie handicapante et invalidante ?

La maladie peut exclure de la vie sociale et/ou sentimentale. Entretenir des relations amicales est difficile, car il faut toujours justifier son état de fatigue, ses faiblesses, justifier de ne pas pouvoir sortir le soir, de ne pas pratiquer tel ou tel sport, de ne pas pouvoir s'exposer au soleil, etc. Expliquer et justifier la maladie est pesant pour les personnes malades qui ne veulent pas toujours avoir à dire et expliquer leur maladie et les contraintes associées. Seul un groupe restreint de proches est au courant de la maladie : « *Je n'ai pas beaucoup d'amis parce que je suis toujours fatiguée. On ne peut pas assumer des relations sociales* ». Les personnes atteintes de maladie rare aiment donc se retrouver entre personnes qui partagent la même maladie : « *Avec les gens qui ont la même maladie, c'est pas pareil, ils comprennent, ils ne nous jugent pas et on n'a pas besoin de toujours se justifier* ». (M, 32 ans, atteinte de lupus.)

La maladie complique la vie de couple, notamment lorsque le handicap entraîne une invalidité physique et une souffrance psychologique : pour JM, qui souffre de porphyrie, « *c'est le côté psychologique qui est finalement le plus dur à vivre même si le côté physique est source de beaucoup de souffrance... pour ma femme c'est dur... Le côté sentimental n'est pas évident* ». (JM, 42 ans, atteint de porphyrie.)

Un grand nombre de couples ne résistent pas à la maladie et rompent en cours de route. Les personnes atteintes de lupus (dans cet échantillon, ce sont toutes des femmes), mais également les personnes atteintes de porphyrie ou de drépanocytose (plus souvent des femmes dans notre échantillon) ont dû affronter l'incompréhension de leur conjoint face à une maladie visible en période de crise et invisible en période « plus normale ».

« *Le père de ma fille est en négation totale par rapport à ma maladie : quand je lui ai dit que j'aurai toujours les béquilles, il l'a très mal pris. Il m'avait enfermée dans un cocon. Lui, cela le fatiguait beaucoup de s'occuper de moi, donc il faisait des crises à tout bout de champ. Il prenait beaucoup trop d'emprise sur nous* ». (C, 34 ans, atteinte du syndrome de Sapho, en instance de divorce.)

La maternité est également (malgré la source de joie profonde d'être mère) difficile au quotidien. S'occuper d'un enfant en étant malade, s'est se mesurer en permanence à ses propres limites

et s'exposer à la difficulté de ne pas pouvoir s'occuper de cet enfant, de ne pas jouer ou se promener avec lui, etc.

« Tout allait bien quand j'étais enceinte, mais aujourd'hui rien ne va plus. Je suis trop fatiguée. Je ne travaillais pas donc je voulais garder mon fils, mais cela a été très dur. Lorsqu'il a eu un an, j'ai commencé à demander une place en crèche, mais je n'arrivais pas à avoir la place en crèche alors j'ai dit que j'étais malade, ce que je ne voulais pas faire au début, mais toute seule je n'y arrivais pas et au bout de six mois, j'ai eu une place en crèche, mais bon je culpabilisais de ne pas pouvoir m'en occuper seule. » (M, 32 ans, atteinte d'un lupus et mère d'un garçon de 2 ans.)

« Elle se douche toute seule, elle s'habille toute seule. Elle se débrouille toute seule. Elle m'aide pour les repas, j'achète beaucoup de choses prédécoupées. Si j'ai du linge, elle m'aide beaucoup. Sinon, je suis proche de ma sœur, elle habite sur le même trottoir. Ma sœur l'emmène au restaurant. Ma mère s'occupe d'elle tous les mercredis et de temps en temps je sors avec elle au parc, mais bon c'est dur... de ne pas pouvoir faire tout ce qu'on veut pour son enfant et de laisser aux autres son éducation. » (C, 32 ans, atteinte du syndrome de Sapho et mère d'une fille de 5 ans.)

Il faut également relever le fait que, comme pour beaucoup de malades atteints de maladie chronique, notamment maladies cardio-vasculaires et cancers, l'accès aux crédits est limité, voire totalement fermé. Les personnes atteintes de lupus, de drépanocytose, de trouble du rythme cardiaque ne peuvent pas emprunter de l'argent aux banques même pour de courtes durées, même pour l'achat d'une voiture. Cette fermeture du crédit les handicape pour construire leur vie et les stigmatise socialement.

De toutes ces citations, il ressort bien qu'il existe dans l'échantillon constitué pour cette enquête une sur-représentation féminine (80 %). À part le lupus, qui concerne des patientes du sexe féminin à plus de 90 % des cas, et la drépanocytose, dans laquelle il y a légèrement plus de malades de sexe féminin, toutes les autres maladies se caractérisent soit par une répartition égale selon le sexe (du fait de leur mode de transmission génétique) soit par un excès d'hommes. Il y a donc probablement eu un biais de sélection, accentué par la méthode « boule de neige » (les femmes conseillent le plus souvent d'autres femmes). Cela n'est pas étonnant et l'on sait bien que, dans le cadre familial, les problèmes de santé sont traditionnellement l'apanage des femmes (voir les travaux de Geneviève Cresson sur le travail domestique de santé).

Rôle du médecin généraliste ou du pédiatre dans la prise en charge

Il s'agit, ici, d'apprécier le rôle du médecin généraliste dans la prise en charge des personnes atteintes de maladie rare. Trois aspects peuvent être plus particulièrement étudiés :

- l'implication des médecins généralistes dans le diagnostic ;
- les contacts avec la médecine spécialisée ;
- le suivi de la maladie et les relations avec les patients.

L'implication du médecin généraliste ou du pédiatre dans le diagnostic

Les médecins généralistes ou les pédiatres sont très peu présents dans la découverte de la maladie et le processus diagnostique. Les médecins généralistes sont très peu formés aux maladies rares et ont peu l'occasion de poser de tels diagnostics au cours de leur carrière. En revanche, l'accumulation de symptômes cliniques peu communs, qu'ils ont du mal à décrypter, les conduisent à passer le relais et à orienter les patients souvent vers des spécialistes adéquats.

Le lupus est une maladie souvent mal identifiée par les médecins généralistes, étant donné son polymorphisme important. Les symptômes du lupus ne sont pas spécifiques. Ils peuvent faire penser à d'autres maladies, ce qui a pour conséquence des retards fréquents au diagnostic. Cependant, certains symptômes évoquent plus facilement un lupus que d'autres, telle qu'une éruption cutanée en aile de papillon.

Les contacts avec la médecine spécialisée

Si le médecin généraliste n'est pas à l'origine de la découverte de la maladie rare, il est néanmoins un bon relais vers les services hospitaliers adéquats. Il soutient le patient dans sa démarche d'entreprendre des recherches plus approfondies sur sa maladie et ceci d'autant plus que sa relation avec le patient est ancienne et de qualité. Dans la phase d'attente d'un diagnostic, face à la fragmentation des pôles d'information, le patient se réfugie chez son médecin généraliste. En dehors de l'hôpital, le malade qui souhaite être mieux informé, ou rassuré, trouve un interlocuteur

médical en la personne de son médecin traitant, qui sait également passer quelques appels téléphoniques pour parfois accélérer le processus diagnostique ou obtenir des résultats d'examens plus tôt. Un certain nombre de patients évoquent le rôle très positif et actif du médecin généraliste dans cette quête du diagnostic :

« Mais c'est surtout la pédiatre de ville qui m'a beaucoup aidée. C'est elle qui m'a aidée et qui m'a orientée vers l'hôpital de Créteil, vers le Pr X., Il est responsable du centre intégré de la drépanocytose. J'ai eu la chance d'avoir un très bon pédiatre qui sert de psychologue aussi. » (C, mère d'un garçon de 15 ans atteint de drépanocytose.)

« Mon médecin, il me suit depuis très longtemps et très bien. Je fais 20 km tous les mois pour aller le voir. Il est formidable. C'est lui qui a fait bouger les choses et qui m'a envoyée en médecine interne. Il a fait des recherches, il a mis la pression. Si je n'avais pas eu mon médecin traitant, je n'aurais pas eu un diagnostic rapide en six mois. Il me suit toujours. » (MH, 35 ans, atteinte de lupus.)

Le suivi de la maladie et les relations avec les patients

Le médecin généraliste et le pédiatre se révèlent être des acteurs de premier plan dans le suivi de la maladie et le soutien aux patients. Peu présent dans le diagnostic, peu informé au départ de la maladie rare de son patient, le médecin généraliste « reprend la main » une fois le diagnostic posé. Il effectue ses propres recherches, s'informe et se forme sur la maladie, afin d'être un véritable soutien pour son patient. Médecins et patients s'informent sur la maladie et échangent ensuite leurs informations.

« Il s'informe au fur et à mesure. On travaille ensemble. Je lui donne des informations et lui pareil. » (MH, 35 ans atteinte de lupus.)

Certains médecins généralistes sont ainsi identifiés et perçus comme de véritables soutiens par les patients :

« Mon médecin traitant, il est tout à fait au courant, rigoureux et toujours disponible. Il reçoit tous les comptes-rendus des consultations chez les spécialistes. Il s'intéresse, il nous prend n'importe quand, même le dimanche, on peut compter sur lui en cas de besoin. » (L, mère d'une fille de 2 ans atteinte de galactosémie.)

« Mon généraliste, il connaît bien la pathologie, il est informé par les comptes-rendus hospitaliers. Il me fait des injections de morphine lorsque la douleur est insupportable. Il est un soutien très important, notamment en cas crise. » (M, 35 ans, atteinte de drépanocytose.)

Cependant, malgré les efforts pour se documenter, la plupart des médecins généralistes et des pédiatres sont vite dépassés par les patients qui deviennent de véritables spécialistes de leur maladie : *« En fait on devient beaucoup plus calés que les médecins. »* (P, mère d'un garçon de 17 ans atteint de phénylcétonurie).

Au fur et à mesure, les patients deviennent sur leur maladie de meilleurs spécialistes que leur médecin généraliste. Les médecins généralistes s'en remettent alors aux compétences de leurs patients lorsqu'il s'agit de gérer une pathologie annexe. Lorsqu'un patient est atteint de porphyrie, la liste des médicaments contre-indiqués est longue et seuls les patients en connaissent exactement les derniers ajouts. *« Je donne au médecin généraliste la liste des médicaments que je ne dois pas prendre, il me surveille bien. »* (P, 65 ans, atteinte de porphyrie.)

Les patientes atteintes de lupus savent également mieux gérer leur contraception que certains médecins généralistes ou gynécologues, qui ne savent pas toujours qu'elles n'ont pas le droit de prendre des œstrogènes. De même, les patients qui souffrent de nombreuses douleurs importantes liées à leur maladie (syndrome de Sapho, drépanocytose) connaissent le maniement des antalgiques et produits morphiniques mieux que le médecin généraliste : *« C'est moi, en gros, qui fait mon ordonnance. Quand j'ai de nouvelles douleurs je lui explique, pareil pour mon rhumatologue. »* (C, 32 ans, atteinte du syndrome de Sapho.)

Il faut noter cependant que le rôle du médecin généraliste n'est pas toujours au premier plan. Dans certaines maladies, comme la phénylcétonurie, le médecin généraliste ou le pédiatre ne sont pas vraiment impliqués dans la prise en charge. Les enfants phénylcétonuriques sont suivis par un pédiatre mais seulement pour tout ce qui relève des pathologies annexes. L'enfant est suivi pour la phénylcétonurie par le médecin spécialiste de la maladie. Il y a, chez les parents, une volonté de cloisonnement du suivi de la santé de leur enfant. Les parents d'enfant phénylcétonurique abordent la maladie avec un regard très particulier. Ils ne considèrent pas leur enfant comme véritablement malade et refusent de parler de « vraie » maladie. Ils parlent de contraintes alimentaires, certes restrictives et contraignantes pour toute la famille, mais refusent catégoriquement, pour certains, de parler de leur enfant comme d'un enfant souffrant d'une maladie : *« C'est une maladie qui n'en est pas une. Il n'y a pas de traitement. Les enfants sont malades mais n'ont pas de symptômes... »* (AC, mère d'une fille 19 mois atteinte de phénylcétonurie.)

Selon les patients, certains médecins généralistes ne font pas l'effort de documentation nécessaire pour effectuer un suivi de qualité d'un patient atteint de maladie rare. Ils apparaissent, cependant, minoritaires dans cette enquête. Ils sont alors jugés « médiocres », « mauvais » par les patients qui bien souvent changent alors de médecin pour un autre plus bienveillant et compétent. Cependant, il faut noter que dans les zones rurales, il n'est pas facile de changer de médecin généraliste à la différence des grandes villes, où le choix est grand. Dans les zones rurales, si le médecin du coin est jugé « pas à la hauteur », le patient est contraint de le garder et reporte alors toutes ses questions et attentes vers les spécialistes hospitaliers, qui restent cependant plus difficiles à joindre et à rencontrer.

Dans le cas des maladies rares, le colloque singulier entre le médecin et son patient ne présente pas les caractéristiques classiques, à savoir, d'un côté, un médecin détenteur d'un savoir médical et spécialisé, et, de l'autre, un patient profane dépourvu de savoir médical. La situation est souvent inversée, le patient est le détenteur d'un savoir médical et approfondi sur sa maladie, et le médecin, même informé, reste moins spécialiste de la maladie que son patient. Le colloque singulier n'est plus un dialogue déséquilibré au profit du médecin, mais un dialogue entre deux personnes détentrices d'un savoir médical (l'un plus général et l'autre plus spécialisé) qui échangent mutuellement des informations sur la maladie et sa prise en charge.

Prise en charge du patient et traitement

Des inégalités territoriales fortes liées à la présence ou non d'un centre de référence

L'analyse des entretiens nous conduit à poser le constat d'inégalités territoriales fortes dans la prise en charge des patients en fonction de la présence ou non d'un centre de référence dans la zone de résidence des malades. À ce constat s'ajoute également un sentiment de dégradation des services hospitaliers. Les personnes interrogées suivies depuis longtemps dans la même structure hospitalière affirment, en effet, qu'elles ont vu « l'hôpital se dégrader au fil des années ».

Inégalités de prise en charge

Les récits de prise en charge de deux personnes atteintes de maladie rare, l'une près d'un centre de référence, l'autre non, illustreront le constat de l'inégalité territoriale.

ME, 7 ans, souffre du syndrome de Wolff-Parkinson-White. En 2006, la petite fille, qualifiée par son père d'enfant « fragile » depuis sa naissance, fait sa première crise. Après trois jours de très forte fièvre, son état d'apathie inquiète sérieusement ses parents, qui la conduisent alors aux urgences de l'hôpital Necker, hôpital le plus proche de leur domicile. Les battements cardiaques de l'enfant ont alors été enregistrés à 240 par minute. Elle était dans un état de détresse cardiaque grave. L'enfant est hospitalisée en cardiologie à Necker, où exerce un spécialiste « rythmologue » qui connaît très bien la pathologie. En trois jours, le diagnostic est posé et le protocole de prise en charge établi. À chaque crise, les parents amènent la petite fille à l'hôpital Necker, où l'enfant « est à chaque fois très bien soignée et prise en charge par le « meilleur spécialiste » en France du syndrome de Wolff-Parkinson-White », au sein d'un hôpital dédié aux soins des enfants.

N, 32 ans, est atteinte du syndrome de Sapho, diagnostiqué en 1997. Elle affirme avoir eu des problèmes de santé depuis toujours. Elle habite dans la région de Grenoble et parle de son processus diagnostique comme « d'un parcours du combattant » : « J'étais tout le temps fatiguée. Je n'ai jamais été prise au sérieux. On me disait atteinte de flémingite aiguë. J'ai eu les premières atteintes de la maladie aux cervicales, ce qui est plutôt atypique pour un syndrome de Sapho. Un matin je n'ai jamais pu décoller la tête de l'oreiller. En mai 1997, j'ai eu des douleurs cervicales fortes et des souffrances atroces. J'ai été prise en charge aux urgences, mais cela a été une catastrophe. On m'a fait une batterie d'examens phénoménaux. Au début, on a dit à mes parents que j'avais une tumeur et que j'allais mourir. J'ai donc eu trois mois d'hospitalisation à 17 ans et demi. Je suis restée deux mois à l'hôpital avec une suspicion d'une tumeur au cerveau. Moi, je ne réalisais pas ce qui m'arrivait. On m'a fait une biopsie cérébrale et une biopsie osseuse. J'ai été opérée trois jours avant mes 18 ans. Ils m'ont rasé la tête et ils m'ont opéré de la tête. »

Après trois mois d'hospitalisation, une suspicion de tumeur, une opération des cervicales, le diagnostic a été enfin posé. Aujourd'hui, N est prise en charge par une équipe hospitalière qui, selon elle, ne comprend pas sa pathologie. Elle affirme souffrir de nombreuses douleurs articulaires et osseuses insuffisamment soulagées. Elle souhaiterait être examinée par le centre de référence de l'hôpital Bichat, avec qui elle est en contact et qui est prêt à l'accueillir, mais la CPAM refuse de lui rembourser les frais hospitaliers d'une telle prise en charge :

« La Sécurité sociale ne veut pas m'accorder le voyage pour aller à Paris et le traitement pour Sapho. Le médecin du centre de référence, de Bichat avec qui je suis en contact, ne peut rien me proposer en matière de nouveau traitement sans m'avoir vue. La Sécu ne veut pas prendre les frais d'hospitalisation si je vais me faire hospitaliser à Bichat. Il y a tellement de disparités entre les régions et les centres de Sécurité sociale, en termes de prise en charge. Au CHU de Grenoble, le professeur de rhumato qui me suit a tout essayé, tous les médicaments qui existaient et il se dit démuné. »

Les cas de la petite fille et de N sont diamétralement opposés. La première a eu « la chance » d'être hospitalisée au sein d'un hôpital spécialisé en cardiologie et où de surcroît exerçait un spécialiste « rythmologue » qui connaissait très bien la pathologie dont elle souffrait, ce qui explique la rapidité du diagnostic et une excellente prise en charge. La deuxième, à l'inverse, n'a pas bénéficié d'une équipe hospitalière spécialisée dans la pathologie dont elle était atteinte, d'où les errements, la lenteur du processus diagnostique et une prise en charge loin d'être optimale compte tenu de l'existence d'un centre de référence spécialisé dans la maladie de N.

Outre l'histoire de N, les récits de patients (atteints d'autres maladies rares) sont nombreux qui confirment cette inégalité territoriale. La mauvaise connaissance par le personnel hospitalier d'une maladie rare peut avoir des conséquences dommageables pour la personne malade :

« La période de Cahors a été la plus mauvaise. Il y avait alors une très mauvaise connaissance de la maladie par le personnel hospitalier. On a fait des examens de médecine nucléaire à ma fille qui avait plein de nécroses sur les os. Elle faisait pipi bleu, mais personne ne m'a informée que ce type d'examen a des risques et qu'il ne faut pas garder les urines bleues et dangereuses dans la chambre alors qu'il y avait pour la maman des risques importants de stérilité. » (P, mère d'une fille de 15 ans atteinte de drépanocytose.)

Le passage aux urgences est également souvent vécu comme « catastrophique » pour les personnes atteintes de maladie rare, contraintes lorsqu'une crise survient de s'orienter vers l'hôpital le plus proche. Les délais d'attente sont considérables, allant jusqu'à cinq heures sans prise en compte de la douleur.

La douleur très forte des personnes drépanocytaires en crise nécessite des traitements antalgiques majeurs, mais certains malades ont beaucoup de mal, parfois, à le faire admettre aux personnels soignants.

« Aux urgences, ils négligent la douleur, il faudrait hurler pour qu'ils comprennent la douleur ! En général, avant d'aller aux urgences, maintenant je prends des antalgiques, de la codéine, et j'attends quelques jours avant d'aller aux urgences si cela ne passe pas. Là bas, ils ne m'ont mis sous morphine qu'au bout de quatre ou cinq heures, avant cela ils me donnent du paracétamol. Ils me laissent dans le couloir dans les courants d'air. Une fois, ils ont attendu cinq heures pour me donner de la morphine et ensuite ils m'ont demandé de sortir. » (M, 24 ans, atteinte de drépanocytose.)

Inégalités dans le remboursement des médicaments hors AMM

Les inégalités territoriales fortes dans la prise en charge se répercutent également sur le remboursement des médicaments. La présence d'un centre de référence dans une zone géographique peut avoir des conséquences sur le remboursement de médicaments, notamment sur ceux qui ne bénéficient pas d'une autorisation de mise sur le marché (AMM).

Il faut rappeler que les mesures ayant pour but d'assurer aux patients atteints de maladie rare un accès aux médicaments hors AMM et autres produits, considérés comme indispensables à la bonne prise en charge, repose sur l'article 56 de la loi de financement de la Sécurité sociale pour 2007 (du 21 décembre 2006). Le décret d'application de cette loi n'est intervenu qu'en 2008 (décret du 3 mars 2008). Il précise les modalités concrètes de la prise en charge de ces prestations par les caisses d'Assurance maladie. Il s'agit d'une procédure claire, mais complexe, puisqu'elle repose sur un arrêté ministériel, à prendre pour chaque produit après saisine de la HAS. Les délais de réponse ne devraient pas dépasser six mois. Au niveau de l'Assurance maladie, une lettre-réseau de mai 2008 rappelle les dispositions du Plan pour la prise en charge des maladies rares par l'Assurance maladie. Mais ces lettres-réseaux n'ont pas de valeur réglementaire et les caisses d'Assurance maladie restent indépendantes quant aux modalités d'application.

Lorsque le patient a la chance d'être soigné dans un centre de référence, sa demande de remboursement de médicaments hors AMM sera appuyée, défendue et relayée par le centre de référence connu par la CPAM et aura ainsi davantage de chance d'obtenir satisfaction. À l'inverse, lorsque la CPAM n'est pas en relation directe avec le centre de référence et qu'elle ne connaît pas la maladie, la demande de remboursement ne sera pas acceptée, comme dans le cas d'H, atteinte du syndrome de Sapho et habitant dans le Poitou-Charentes, loin du centre de référence (centre de référence du syndrome de Sapho, Hôpital Bichat).

H ne bénéficie actuellement d'aucun traitement. Elle n'a pas supporté le premier traitement qui

lui a été prescrit. Elle a été touchée par une névrite optique qui aurait pu la conduire à la cécité. Le traitement a donc été interrompu au bout d'une semaine. Elle pourrait bénéficier d'un second traitement, qui est un médicament orphelin qui n'a pas reçu l'AMM. « *Ma famille a déjà effectué trois demandes (depuis avril 2008) auprès de la CPAM afin d'obtenir la prise en charge du traitement (même partielle puisque la mutuelle rembourserait la différence) mais sans résultats. La réponse de la CPAM est la suivante : pas de budget pour les maladies rares.* » Le coût du traitement est estimé à 930 euros par mois, ce que la famille ne peut pas prendre en charge seule. H et sa famille ont donc fait une demande de recours auprès du service des prestations financières.

Ainsi les inégalités entre territoires se cumulent. La présence d'un centre de référence induit le plus souvent une meilleure qualité de prise en charge, et également un meilleur remboursement des médicaments hors AMM.

Inégalités de reconnaissance des handicaps liés aux maladies rares par les MDPH

Plusieurs personnes interrogées ont mentionné des difficultés d'obtention des prestations auprès des Maisons départementales des personnes handicapées (MDPH). Les maladies rares représentent une faible partie de l'activité des MDPH, où les handicaps qui sont liés à ces maladies sont peu connus.

Les difficultés de reconnaissance du handicap sont accrues lorsque que la maladie est très rare et très peu connue des MDPH : H, atteinte du syndrome de Sapho, est en ALD. Elle a été reconnue par la Cotorep en 2005 comme adulte handicapée à 79 %. Elle perçoit l'allocation adulte handicapé depuis juin 2006 et ce jusqu'en 2011. Sa demande de reconnaissance du handicap auprès de la MDPH locale a été très difficile compte tenu du caractère fluctuant des symptômes et de la méconnaissance de la maladie par la MDPH. H n'a obtenu la carte de station debout pénible qu'à la troisième demande et n'a toujours pas reçu le macaron.

M, atteinte du syndrome du QT long, a également beaucoup de mal à mener à son terme les dossiers de demande de reconnaissance de handicap auprès de la MDPH. « *Il faut dire que la MDPH de mon département ne connaissait pas cette maladie. Je n'ai pas pu obtenir de carte de station debout pénible, de place de stationnement, de macaron. Ils n'y connaissent rien.* »

N souffre de la maladie de Fabry. Elle reçoit un traitement enzymatique substitutif tous les quinze jours. Ce traitement lui est administré à domicile par une infirmière. N reçoit quatre flacons par perfusion et malgré le coût élevé du traitement (2000 euros par mois), celui-ci est pris en charge à 100 % dans le cadre de l'ALD. N a arrêté progressivement de travailler à cause de sa maladie, pourtant elle a du mal à obtenir une reconnaissance de son handicap auprès de la MDPH locale : « *La MDPH connaît peu cette maladie. Je n'ai pas pu obtenir d'aide à domicile, de place de parking et de macaron pour handicap, de carte de station debout. Il y a quand même des disparités départementales importantes sur la connaissance et la prise en charge de cette maladie par les MDPH.* »

Les difficultés de reconnaissance du handicap auprès des MDPH sont encore davantage marquées pour les handicaps évolutifs engendrés par des maladies telles que le lupus ou la drépanocytose.

MH, atteinte d'un lupus, va prochainement obtenir une reconnaissance d'invalidité à 59 %. Elle voudrait obtenir la carte d'invalidité notamment pour circuler en voiture et se garer plus facilement, mais face à l'ignorance de la maladie par la MDPH, elle a demandé à passer devant la commission. « *Je suis passée devant la commission, vingt-trois personnes, pour expliquer ma situation. J'ai eu très peur, mais j'ai pu dire les choses.* » Elle attend aujourd'hui la réponse de la MDPH.

Les personnes drépanocytaires ont également beaucoup de mal à se faire entendre par les MDPH, qui connaissent encore aujourd'hui très mal cette maladie, notamment dans les zones éloignées des centres de référence de la drépanocytose.

Les inégalités de territoire se cumulent. La présence d'un centre de référence induit la plupart du temps une bonne prise en charge de la maladie, la prescription d'un traitement adapté, un meilleur remboursement des médicaments hors AMM (lorsqu'ils sont nécessaires), mais également une meilleure reconnaissance du handicap par les MDPH, mieux informées par les centres de référence.

Le coût de la maladie pour les patients

Avoir une maladie rare et chronique coûte cher. Les personnes interrogées bénéficient toutes, quelle que soit leur maladie, du dispositif des Affections de longue durée (ALD) mis en place afin de permettre une prise en charge à 100 %, par la Sécurité sociale, des soins délivrés aux patients souffrant d'une affection comportant un traitement prolongé et une thérapeutique coûteuse. Cependant, malgré l'ALD, le coût restant à charge pour les patients reste important et parfois tellement élevé que certains patients ne disposant pas d'une bonne mutuelle préfèrent renoncer aux soins.

Les patients atteints de lupus ou de porphyrie doivent se protéger du soleil toute l'année et pour cela doivent acheter de la crème solaire (écran total de qualité) qu'ils utilisent en quantité importante

et dont le coût est entièrement à leur charge. Les compléments en vitamine A ou Bétacarotène ne sont pas toujours remboursés et restent également à la charge des patients.

Lorsqu'un médicament est remplacé (pour cause d'effets secondaires importants) par un autre du même type, mais ne figurant pas sur la liste des médicaments remboursés, le coût est à la charge du patient. C est atteinte de lupus, elle a remplacé le Tardiferon, remboursé mais qu'elle ne supportait plus du tout, par le Biofer, non remboursé, soit 10 euros par mois à quoi s'ajoutent l'écran total et les crèmes hydratantes, soit au total 50 euros par mois environ.

Les personnes atteintes du syndrome de Sapho sont parfois couvertes de boutons d'acné et doivent acheter des crèmes traitantes non remboursées par la Sécurité sociale.

Pour les patientes qui ont perdu leurs cheveux à la suite de leur maladie ou de leur traitement (la perte de cheveux est un symptôme possible du lupus et/ou une conséquence des traitements de chimiothérapie), les perruques restent très mal remboursées, alors que médecins et patientes s'accordent pour reconnaître le caractère indispensable de cet accessoire dans le processus d'acceptation de la maladie.

Le coût restant à charge est d'autant plus élevé que les handicaps liés à la maladie sont lourds.

Y a fait un arrêt cardiaque à l'âge de 4 ans et demi qui l'a plongée dans un coma profond. Au réveil, les conséquences de l'arrêt cardiaque sont très graves et la petite fille est lourdement handicapée. La liste du matériel nécessaire à la vie quotidienne de cet enfant est importante et le coût restant à charge pour les parents, malgré les remboursements de la Sécurité sociale et de la mutuelle, est très élevé.

**LISTE DU MATÉRIEL
ET DES THÉRAPEUTES-
RÉÉDUCATEURS
NÉCESSAIRES AU QUOTIDIEN
POUR LA PETITE FILLE**

Liste du matériel

- Fauteuil électrique, coût 12600 euros : pris en charge CPAM 4600 euros, mutuelle 4000, reste à charge de la famille 4000 euros.
- Lit chariot douche, non pris en charge par la CPAM, coût 2000 euros.
- Siège auto sur mesure, 1500 à 2000 euros à charge de la famille, renouvelable tous les deux ans.
- Protections (couches) à charge de la famille.

Liste des thérapeutes-rééducateurs

- **À domicile** : kinésithérapeute (remboursé par la CPAM), ergothérapeute quatre fois par semaine, non remboursé, 40 euros par séance (640 euros par mois).
- **En cabinet** : psychomotricien, une fois par semaine, 40 euros, non remboursé (160 euros par mois); ostéopathe, une fois par semaine, 50 euros par séance (200 euros par mois), non remboursé; orthophoniste et orthoptiste, remboursé.

Plusieurs patients ont également, sur cette question du coût financier de la maladie, mentionné les franchises médicales.

Les franchises médicales s'appliquent, depuis le premier janvier 2008, aux boîtes de médicament, aux actes paramédicaux et aux transports sanitaires⁹, s'ajoutant à la participation forfaitaire de 1 euro par consultation, acte de radiologie ou de biologie. Les deux types de franchises sont plafonnés à 50 euros par an, et le total peut donc atteindre 100 euros. Ces franchises se surajoutent au coût restant à charge, pénalisant les petits budgets. Certains patients renoncent ainsi, faute de moyens, à une partie des soins :

« L'Acupan (médicament contre la douleur), le prix c'est 4,15 euros, les cinq ampoules, mais il y a une franchise de 50 centimes par boîte, le transport, il y a également une franchise de 2 euros aller et retour. Toutes ces franchises additionnées au final, c'est beaucoup. » (N, 39 ans atteinte du syndrome de Sapho.)

Il faut noter également que les patients sont d'autant plus effrayés par les franchises qu'ils ne sont pas bien informés de leur limitation à 50 euros par an. Cette ignorance les conduit parfois à renoncer aux soins auxquels pourtant ils auraient accès.

Cette mauvaise information des conditions de remboursement de certains médicaments ou prestations médicales est souvent rapportée par des patients qui, au final, apparaissent ignorants de leurs droits. C, atteinte d'un lupus, n'a pas suivi le conseil de son médecin de se rendre régulièrement chez un kinésithérapeute pour soulager ses douleurs articulaires, elle pensait qu'elle allait « devoir

9. 50 centimes d'euro par boîte de médicament ou tout autre conditionnement; 50 centimes d'euro par acte médical; 2 euros par transport sanitaire.

payer elle-même les séances ». L'ALD n'est pas toujours bien comprise des patients, qui affirment n'en avoir été informés que tardivement par l'intermédiaire d'un ami ou plus fréquemment d'une association. Les médecins et spécialistes n'expliquent pas assez les droits des patients souffrant d'une maladie chronique de longue durée.

Information et connaissance sur la maladie

On peut distinguer plusieurs niveaux d'information et de connaissance sur la maladie :

- l'information reçue par les patients (lors du diagnostic ou après) sur la maladie, la prise en charge ;
- l'information/formation des médecins sur leur maladie ;
- l'information du grand public sur la maladie.

L'information reçue par les patients (lors du diagnostic ou après) sur la maladie, la prise en charge

L'information donnée au moment du diagnostic par les médecins est jugée minimale, mais satisfaisante. En revanche, une fois le choc de l'annonce passé, les patients cherchent à obtenir davantage d'informations auprès des médecins sur la maladie, son évolution, ses conséquences sur leur quotidien, leur travail. Selon eux, les médecins ne peuvent pas toujours répondre faute de connaissances suffisantes. Les patients décident alors « *d'aller par eux-mêmes rechercher l'information* », d'une part, par le biais d'Internet et, d'autre part, auprès des associations.

Les personnes atteintes de maladie rare ont en commun cette volonté de collecter par leurs propres moyens le maximum d'informations sur la maladie. Ils effectuent ainsi des recherches sur Internet, s'inscrivent dans des forums spécialisés de discussion, adhèrent à des associations et développent une capacité à maîtriser les termes et le vocabulaire médical.

L'information et la formation des médecins sur les maladies

Cette question de l'appréciation des malades sur l'information et la formation des médecins aux maladies rares a déjà été abordée au sein de la troisième partie de ce rapport, consacrée au rôle du médecin généraliste auprès des personnes atteintes de maladie rare. Les patients, en effet, jugent insuffisante la connaissance des médecins généralistes sur les maladies rares, ce qui s'explique par un manque de formation dans le domaine au sein de leur *curriculum* universitaire. En revanche, les patients pardonnent facilement ce manque de connaissance des médecins généralistes dans la mesure où ces derniers acceptent pour la plupart de se former aux maladies rares ainsi que d'être formés et informés par leurs patients.

Les spécialistes hospitaliers « *ignorants* », désignés par les patients comme des médecins à l'origine de mauvais diagnostics ou de mauvaises orientations hospitalières, sont, en revanche, jugés beaucoup plus sévèrement. Leur méconnaissance d'une maladie rare est assimilée à de l'incompétence et les propos des malades à leurs égards sont donc sévères et accusateurs. Les spécialistes qui, à l'inverse, ont enclenché les recherches diagnostiques de la maladie puis posé et annoncé le diagnostic sont présentés comme des « *sauveurs* » et/ou des « *héros* ». Les patients porphyriques « *sauvés* » de la mort ou de la paralysie par un spécialiste hospitalier tiennent des propos admiratifs et reconnaissants à l'égard de leur « *sauveur* ».

Par ailleurs, beaucoup de personnes interrogées se sont plaintes du peu d'informations pratiques données par les médecins sur « *le vivre avec la maladie au quotidien* », c'est-à-dire les soins préventifs, le mode de vie, les médicaments ou soins de confort existants, les sports à pratiquer ou au contraire à éviter, etc. Les personnes malades souhaiteraient recevoir davantage d'informations pratiques et concrètes pour cohabiter le mieux possible dans la vie de tous les jours avec la maladie. Les patients enquêtés s'étonnent également du peu d'informations sur leurs droits et les possibilités d'aides sociales et financières pour leurs enfants ou eux-mêmes.

Cette double absence d'information pratique, d'une part, sur « *le vivre avec la maladie* », et, d'autre part, sur le volet social et juridique conduit un grand nombre de patients à se tourner vers les associations de malades, qui semblent leur apporter les informations qu'ils réclament et affirment ne pas obtenir des médecins.

Le rôle des associations

Un grand nombre de patients se sont, à un moment de leur « *trajectoire de malade* » dirigés vers une association de malades. Le manque d'information et la recherche de connaissances sur la

maladie motivent l'adhésion des patients aux associations de malades. Beaucoup de malades estiment que l'information qu'ils ont reçue à la suite du diagnostic était minimale voire insuffisante. Pour obtenir d'avantage d'informations, la plupart des malades ont eu recours à Internet, ce qui leur a permis de récolter des informations sur la maladie (pas toujours fiables et rassurantes), mais également d'identifier des associations de malades.

« L'information, je l'ai apprise toute seule sur Internet et après par le biais des associations [...]. J'ai tapé galactosémie et j'ai découvert le forum. C'est là que j'ai découvert que la galactosémie est associée à des retards mentaux et des handicaps. » (C, 45 ans, mère de deux filles, de 25 et 16 ans, atteintes de galactosémie.)

« Je n'ai pas le sentiment d'être très bien informée, on a du mal, le grand centre, c'est Paris... Surtout avec la diététicienne, on a du mal à avoir certaines informations, elle connaît mal la maladie, elle met du temps à répondre parce qu'elle passe par Paris... Comme il existe très peu de cas, ils sont dans le flou. Je me renseigne donc toute seule sur le site de l'association nationale des familles galactosémiques de France. J'y ai trouvé davantage d'information qu'auprès de la diététicienne. Internet est une vraie aide. » (C, mère d'une fille 9 ans atteinte de galactosémie.)

Les forums de discussions maladies rares sont également des lieux virtuels d'échange entre personnes atteintes de la même maladie, qui partagent leurs connaissances, leurs informations sur les nouveaux traitements, « des trucs et astuces » pour mieux vivre avec la maladie au quotidien. Ils se racontent également leurs difficultés sans être jugés et sans avoir à se justifier sans arrêt de leur maladie. Par le biais des forums, ils s'encouragent et se conseillent.

« J'ai l'impression de ne pas être au courant des derniers traitements et des dernières informations donc je vais sur Internet, sur les forums. Le fait de parler à des mamans, qui ont eu des enfants, cela fait du bien. » (S, 31 ans, atteinte d'un lupus.)

Adhérer à une association, créer sa propre association, c'est un moyen d'aller chercher de l'information sur la maladie et ainsi de mieux connaître et mieux accepter la maladie et ses contraintes :

« Il y a un an, j'ai créé cette association, c'était une manière pour moi d'affronter et d'accepter la maladie car j'ai eu honte très souvent de cette maladie. J'étais dans la négation. À partir de l'université donc, j'ai commencé à faire cette association et le fait de parler avec d'autres personnes qui ont la même maladie, cela aide à mieux vivre. » (S, 31 ans, atteinte de drépanocytose.)

« Je suis allée voir un psychologue. Je m'en suis sortie grâce à l'entourage et à l'engagement dans l'association. En allant dans l'association, je voulais voir des adultes drépanocytaires. » (P, mère d'un garçon de 15 ans atteint de drépanocytose.)

Un grand nombre de patients ou de parents dont les enfants sont atteints de maladie rare sont adhérents à des associations de malades ou usagers des forums de discussions. L'intérêt est multiple : récolter de l'information et de la connaissance sur la maladie ; partager un même vécu, une expérience, des conseils pratiques et s'armer pour vivre au quotidien avec la maladie.

On peut se demander si cette forte adhésion des patients au sein des associations ne s'explique pas par le déficit d'information donnée aux patients au moment du diagnostic et tout au long de la prise en charge médicale. C'est un facteur important intervenant dans l'adhésion à une association, en plus du besoin d'être écouté, de retrouver ses « pairs », de prendre le contrôle de sa maladie...

L'information du grand public

Toutes les personnes interrogées réclament davantage d'informations sur les maladies rares et notamment sur leur maladie, qu'elles estiment occultée par les maladies qualifiées de « *maladies stars* », figurant aux premières places au Téléthon.

Les personnes atteintes de maladie rare partagent toutes le même sentiment de frustration à l'égard du manque de reconnaissance de leur maladie. Elles ont l'impression « *qu'on ne parle pas de leur maladie* » et qu'on parle plus des autres maladies, notamment des deux qui sont le plus couramment présentées par les médias : la mucoviscidose et la myopathie.

Les personnes atteintes de drépanocytose souffrent beaucoup de cette absence de connaissance de la maladie par le grand public, mais également par le corps médical. Ils évoquent la mauvaise perception de la maladie, perçue comme la maladie du pauvre, la maladie du noir ou encore la maladie de l'immigration. Les personnes drépanocytaires ou les parents d'enfants drépanocytaires souhaitent une meilleure reconnaissance de la maladie au niveau national. C'est un des motifs de la bataille menée par les associations pour obtenir le remboursement du médicament orphelin Siklos®. En plus du fait d'avoir un médicament ayant une forme galénique mieux adaptée à leur prise en charge, les patients souhaitent que l'indication « drépanocytose » soit effectivement mentionnée sur la notice du produit qu'on leur prescrit, ce qui n'est pas le cas du produit actuellement disponible et remboursé sous le nom d'Hydréa®.

Conclusion : point de vue des malades sur le Plan et propositions

Une faible connaissance du Plan

Le Plan est très peu connu par les personnes interrogées. Beaucoup ignorent totalement l'existence d'un Plan, d'autres ont appris l'existence du Plan par le biais, le plus souvent, de la pétition qui circulait sur Internet à propos de sa reconduction. Ce constat rejoint celui fait dans l'enquête de satisfaction auprès des usagers de Maladies rares info services, auprès d'un échantillon plus important : 87 % des patients ou membres de la famille proche ayant contacté ce service de téléphonie en 2008 ne connaissaient pas l'existence du Plan¹⁰.

Les personnes membres d'associations connaissent un peu plus souvent l'existence du Plan que celles qui ne font pas partie d'une association, mais sans pour autant, lorsqu'elles sont de simples adhérents, en connaître le contenu. Elles connaissent son existence, mais sans être capables d'en citer les mesures précises.

Pour connaître le Plan et quelques axes de celui-ci, il faut être un membre actif d'une association (président, vice-président, trésorier ou autre membre actif du bureau d'une association). Cependant, la connaissance reste limitée essentiellement aux centres de référence, dont les patients reconnaissent la qualité de la prise en charge.

Il faut noter toutefois que dans leur majorité, les patients interrogés n'ont pas le sentiment que leur maladie fait partie des maladies rares et que c'est pour cela qu'elles ne bénéficient pas de la médiatisation et des fonds accordés aux maladies qu'ils qualifient de « *maladies stars* » du Téléthon.

Impact du Plan

Les modalités de recrutement des patients et des familles interrogés n'ont pas permis de séparer nettement deux groupes de patients diagnostiqués avant ou après la mise en œuvre du Plan.

Le nombre de patients récemment diagnostiqués est trop faible pour qu'on puisse mettre en évidence des différences dans les parcours des patients. Sur le plan de la prise en charge financière, les difficultés persistent également pour de nombreux patients.

Des études de ce type mériteraient sans doute d'être périodiquement renouvelées pour essayer d'estimer, dans le temps, l'impact du Plan sur les patients et les familles.

Les souhaits et propositions des malades

Nous avons également en fin d'entretien interrogé les personnes atteintes de maladie rare ou les parents sur les principaux axes qu'ils souhaiteraient voir s'améliorer et se développer.

La recherche

Un nombre important de patients estime (toutes maladies confondues sauf la phénylcétonurie) que la recherche médicale sur leur maladie est insuffisamment développée. Ils souhaiteraient que les crédits de recherche augmentent. La connaissance sur leur maladie signifie, en effet, un meilleur contrôle de leur maladie, une meilleure qualité de vie et une augmentation de l'espérance de vie. Les parents d'enfant atteint sont particulièrement soucieux du développement des recherches et des avancées thérapeutiques. Leur préoccupation principale est comment faire pour que mon enfant « *vive mieux avec la maladie* » et « *le plus longtemps* ».

Les développements d'essais cliniques sont bien suivis par les malades, qui, lorsqu'ils se prêtent eux-mêmes aux essais, se disent très fiers de participer et de faire avancer la connaissance de leur maladie. Les essais cliniques sont donc chargés d'espoir pour les patients ; ils signifient également que la maladie n'est pas délaissée par les médecins et les pouvoirs publics, comme l'exprime très bien cette patiente : « *Le fait qu'il y ait des nouveaux tests réalisés, c'est bien. Cela veut dire qu'on s'occupe de nous.* » (C, 32 ans, atteinte de porphyrie.)

L'annonce de la maladie

Beaucoup de patients, notamment de parents, ont été traumatisés par une annonce brutale par lettre, par téléphone, par un médecin maladroit, et souhaitent donc voir se renforcer le dispositif

10. Maladies rares info services. Service d'information personnalisée sur les maladies rares. Enquête de satisfaction 2008. 41 p. http://www.maladiesraresinfo.org/documents/Enquete_satisfaction_MRIS_2008.pdf

d'annonce et d'information au moment du diagnostic. Ils souhaitent être davantage informés sur la maladie. Des dispositifs d'annonce et de suivi de la maladie et d'encadrement des parents (conseils médicaux et diététiques) existent déjà dans le cas de la phénylcétonurie et devraient s'étendre à d'autres maladies. Les patients demandent également au cours de l'annonce et des semaines qui suivent à être davantage informés de leurs droits, notamment en ce qui concerne la prise en charge de leur maladie : *« Il faut davantage nous informer de nos droits. Je ne bénéficie de l'ALD que depuis la semaine dernière, le médecin m'a expliqué que le lupus faisait parti des trente maladies prises en charge intégralement par la Sécu. Je ne le savais pas, on devrait davantage nous informer lorsqu'on nous parle de la maladie. »* (L, 25 ans, atteinte d'un lupus.)

Une meilleure prise en charge psychologique du patient et de ses proches

Vivre avec une maladie rare et handicapante au quotidien, c'est une souffrance physique et psychologique forte pour les personnes atteintes, mais également pour les parents dont l'enfant est atteint. Les frères et les sœurs souffrent également de la maladie en elle-même, mais aussi du fait que toute l'attention des parents est souvent reportée sur l'enfant malade. Une prise en charge psychologique devrait être systématiquement proposée aux personnes malades, mais également aux parents et aux fratries.

Une aide financière spécifique et supplémentaire pour les parents obligés d'arrêter de travailler pour s'occuper de leur enfant malade

Un enfant malade atteint d'une maladie chronique fait l'objet d'une surveillance médicale régulière, ce qui suppose des rendez-vous fréquents à l'hôpital pour effectuer des tests et examens de contrôle. Les parents doivent alors se rendre disponibles pour accompagner l'enfant. Les enfants comme ceux atteints de la drépanocytose sont souvent sujets à des crises de fortes douleurs qui entraînent des hospitalisations parfois de longue durée (plusieurs semaines). Les parents se refusent bien souvent à laisser leur enfant seul à l'hôpital et l'un d'eux (souvent la mère) est alors contraint de quitter son emploi ou de réduire son temps de travail pour s'occuper de l'enfant malade.

Les enfants galactosémiques et phénylcétonuriques ont des contraintes alimentaires très lourdes et sont parfois tenus à l'écart des cantines scolaires, ce qui suppose encore une fois une organisation renforcée autour de l'enfant. Les mères de ces enfants réorganisent leur travail (travail à temps partiel, voir arrêt pendant quelques années) autour de leur enfant malade.

Les personnes interrogées estiment que la perte financière liée à cet arrêt d'activité est très importante. Ils souhaitent donc, soit bénéficier d'aide supplémentaire pour s'occuper de leur enfant malade tout en continuant à travailler, soit obtenir des aides financières qui compensent en partie les manques à gagner occasionnés par la perte du travail.

Un meilleur relais dans la prise en charge lors du passage enfant/adulte

Plusieurs jeunes adultes souffrant de maladie rare, notamment ceux atteints de drépanocytose, ont évoqué l'excellente prise en charge dont ils ont bénéficié dans leur enfance et adolescence dans un centre hospitalier, labellisé centre de référence pour enfant. Ils décrivent les animations organisées par le centre, l'attention des infirmières, les explications des médecins. Ils se souviennent de ces centres comme de lieux où ils ont vécu des moments très pénibles, mais également comme des endroits où ils ont bénéficié de toute l'attention d'une équipe hospitalière et de nombreuses animations (soirées déguisées, conteurs pour enfants, clowns, etc.). Une personne atteinte de drépanocytose à Marseille, habituée des services hospitaliers, racontait que ses frères et sœurs étaient jaloux de ses séjours à l'hôpital en raison des animations proposées et que ces derniers faisaient souvent *« d'énormes caprices et de colères »* pour rester avec leur sœur.

Une fois adulte, par contre, ces personnes malades affirment ne plus retrouver cette qualité de soin et être soit toujours hospitalisées en service pédiatrique, ce qui ne leur convient plus, soit être *« baladées »* de service en service sans médecin référent, ni personnel médical spécifique. Plusieurs personnes enquêtées ont donc souhaité que le relais dans la prise en charge lors du passage de l'enfance à l'âge adulte soit amélioré. Les enfants atteints de maladie rare bien traités dans leur enfance grandissent et deviennent adultes (ce qui est un résultat positif de la bonne prise en charge de ces malades). Ils souhaitent donc être aussi bien traités à l'âge adulte.

Une meilleure reconnaissance du handicap par les MDPH

Les handicaps liés aux maladies rares ne sont pas encore bien connus et reconnus par les MDPH. Un grand nombre de personnes malades se sont effectivement plaintes des difficultés d'obtenir la reconnaissance du handicap, assimilée à un parcours du combattant, notamment, dans le cas des maladies évolutives comme le lupus, dont les symptômes multiples et handicapants, comme

la fatigue extrême ou les douleurs articulaires intenses, sont très mal pris en compte car difficilement évaluables : « *Alors que quand on ne va pas très bien on ressemble à des petits vieux. On ne peut même pas, parfois, s'habiller tout seul.* » (S, 31 ans, atteinte de lupus.)

Les personnes interrogées souhaitent une meilleure reconnaissance de leurs déficiences ou incapacités physiques, que celles-ci soient visibles ou non, comme les douleurs articulaires dans le cas du lupus ou osseuses pour le syndrome de Sapho, et une meilleure prise en compte également du handicap évolutif et du polyhandicap. La prise en charge des handicaps lourds doit être améliorée et mieux indemnisée. Le restant à charge pour les handicaps lourds reste trop élevé, notamment pour les personnes ne bénéficiant pas d'une bonne mutuelle.

Un meilleur accès au crédit

Les enquêtés réclament une réflexion sur l'accès au crédit. Certains sont plus virulents et dénoncent les fausses promesses faites par le président de la République en campagne, qui évoquait un fonds de garantie pour que les malades atteints de maladie sérieuse puissent emprunter de l'argent.

Améliorer l'information sur les maladies rares, toutes les maladies rares

« *S'il y avait plus d'informations sur les maladies génétiques en général, nous, malades, on accepterait mieux notre maladie, si les gens savaient ce que c'était et qu'on ne soient pas obligés de tout expliquer à chaque fois et de se justifier.* » (C, 32 ans, atteinte de protoporphyrine.)

Les personnes atteintes de maladie rare demandent plus d'informations au moment de l'annonce du diagnostic par les médecins, mais notamment au niveau pratique sur « *le vivre avec la maladie* » et au niveau social et juridique (aide sociale, financière, droit du travail, etc.). Orphanet vient de publier en décembre 2008 un guide reprenant largement ces questions, mais il est trop tôt pour en apprécier l'impact¹¹, et les patients sont probablement insuffisamment informés de l'existence d'un tel document.

Les malades demandent, d'une part, plus de formation du personnel médical et notamment des médecins généralistes, et, d'autre part, plus d'informations sur les maladies génétiques en direction du grand public.

11. *Vivre avec une maladie rare en France. Aides et Prestations. Les cahiers d'Orphanet.* Série Politique de santé. Décembre 2008, 30 p. http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Vivre_avec_une_maladie_rare_en_France.pdf

Informations complémentaires sur le déroulement de l'enquête et les maladies étudiées

1. Annonce de recrutement sur les forums de discussion

Le Haut Conseil de la santé publique mène actuellement une étude qualitative auprès de personnes atteintes de maladies rares. Pour cette étude, nous recherchons des personnes souffrant des maladies suivantes ou des parents d'enfants atteints, qui acceptent de témoigner sur les étapes de découverte de la maladie et la prise en charge actuelle.

Pour les besoins de l'enquête nous recherchons ainsi des personnes atteintes :

- de troubles du rythme cardiaque rares (Wolff-Parkinson-White par exemple) en région Rhône-Alpes et Limousin
- de drépanocytose en région Île-de-France et PACA
- de lupus en région Île-de-France et Rhône-Alpes
- de maladies métaboliques de l'enfant en PACA et Basse-Normandie.

Les personnes atteintes de ce type de maladie ou parents d'enfants atteints et intéressés par cette étude et désirant apporter leurs témoignages peuvent laisser leurs coordonnées via cette adresse mail en précisant leur maladie, leur département de résidence, leur âge et leurs coordonnées téléphoniques. Une chargée d'étude mandatée par le HCSP les contactera pour définir avec eux un rendez-vous pour entretien téléphonique.

2. Tableaux récapitulatifs des entretiens

Liste des entretiens

Numéro d'entretien	Sexe	Maladie	Type de maladie	Région	Proche CR	Date de l'entretien
Entretien 1	F	Lupus	Lupus	Île-de-France	oui	12/12/2008
Entretien 2	F	Sapho	Autres	Rhône-Alpes	non	22/12/2008
Entretien 3	F	Sapho	Autres	Bourgogne	non	22/12/2008
Entretien 4	F	Galactosémie	Métabolique	Nord-Pas-de-Calais	oui	23/12/2008
Entretien 5	M	Drépanocytose	Drépanocytose	Alsace	oui	15/12/2008
Entretien 6	F	Phénylcétonurie	Métabolique	Rhône-Alpes	oui	22/01/2008
Entretien 7	F	Sapho	Autres	Poitou-Charentes	non	07/01/2008
Entretien 8	F	Lupus	Lupus	Centre	non	09/01/2009
Entretien 9	F	Syndrome de Brugada	Trouble rythme cardiaque	Aquitaine	non	09/01/2009
Entretien 10	F	Maladie de Fabry	Métabolique	Champagne-Ardenne	non	14/01/2009
Entretien 11	F	QT long	Trouble rythme cardiaque	Languedoc-Roussillon	non	16/01/2009
Entretien 12	F	Lupus	Lupus	Île-de-France	oui	16/01/2009
Entretien 13	F	Syndrome de Brugada	Trouble rythme cardiaque	Auvergne	non	16/01/2009
Entretien 14	M	QT long	Trouble rythme cardiaque	Île-de-France	oui	16/01/2009
Entretien 15	M	Syndrome de Brugada	Trouble rythme cardiaque	Île-de-France	oui	30/12/2009
Entretien 16	F	QT long	Trouble rythme cardiaque	Rhône Alpes	oui	19/01/2009
Entretien 17	M	QT long	Trouble rythme cardiaque	Centre	non	20/01/2009
Entretien 18	F	Protoporphyrurie	Métabolique	Île-de-France	oui	26/01/2008
Entretien 19	F	Lupus	Lupus	Rhône-Alpes	non	26/01/2008
Entretien 20	F	QT long	Trouble rythme cardiaque	Île-de-France	oui	23/01/2009
Entretien 21	F	Rhombencéphalosynapsis	Autres	Provence-Alpes-Côte-d'Azur	oui	23/11/2009
Entretien 22	F	Phénylcétonurie	Métabolique	Île-de-France	oui	29/01/2009
Entretien 23	F	Phénylcétonurie	Métabolique	Pays de la Loire	non	30/01/2009
Entretien 24	F	Phénylcétonurie	Métabolique	Languedoc-Roussillon	non	31/01/2009
Entretien 25	F	Phénylcétonurie	Métabolique	Pays de la Loire	non	31/01/2009
Entretien 26	M	Phénylcétonurie	Métabolique	Pays de la Loire	non	29/01/2009

Numéro d'entretien	Sexe	Maladie	Type de maladie	Région	Proche CR	Date de l'entretien
Entretien 27	F	Galactosémie	Métabolique	Île-de-France	oui	02/02/2009
Entretien 28	F	Galactosémie	Métabolique	Languedoc-Roussillon	non	19/02/2009
Entretien 29	F	Galactosémie	Métabolique	Bretagne	non	05/02/2009
Entretien 30	F	Drépanocytose	Drépanocytose	Île-de-France	oui	02/02/2009
Entretien 31	F	Porphyrie	Métabolique	Île-de-France	oui	30/01/2009
Entretien 32	F	Phénylcétonurie	Métabolique	Haute-Normandie	non	30/01/2009
Entretien 33	F	Drépanocytose	Drépanocytose	Île-de-France	oui	02/02/2009
Entretien 34	F	Lupus	Lupus	Franche-Comté	non	04/02/2009
Entretien 35	F	Porphyrie	Métabolique	Île-de-France	oui	03/02/2009
Entretien 36	M	Porphyrie	Métabolique	Île-de-France	oui	03/02/2009
Entretien 37	F	Lupus	Lupus	Languedoc-Roussillon	non	04/02/2009
Entretien 38	F	Drépanocytose	Drépanocytose	Île-de-France	oui	05/02/2009
Entretien 39	F	Drépanocytose	Drépanocytose	Rhône-Alpes	oui	06/02/2009
Entretien 40	M	Wolff-Parkinson-White	Trouble rythme cardiaque	Nord-Pas de Calais	non	05/02/2009
Entretien 41	F	Drépanocytose	Drépanocytose	Île-de-France	oui	05/02/2009
Entretien 42	F	Lupus	Lupus	Rhône-Alpes	oui	23/02/2009
Entretien 43	F	Drépanocytose	Drépanocytose	Rhône-Alpes	oui	10/02/2009
Entretien 44	F	Drépanocytose	Drépanocytose	Rhône-Alpes	oui	10/02/2009
Entretien 45	F	Lupus	Lupus	Rhône-Alpes	oui	13/02/2009
Entretien 46	M	Drépanocytose	Drépanocytose	Bourgogne	non	12/02/2009
Entretien 47	F	Drépanocytose	Drépanocytose	Île-de-France	oui	12/02/2009
Entretien 48	M	Drépanocytose	Drépanocytose	Nord-Pas-de-Calais	oui	05/02/2009

Tableau récapitulatif des entretiens par maladies

	Nombre d'entretiens
Lupus	8
Drépanocytose	11
Maladies Métaboliques	16
Troubles rythme cardiaque	9
Autres	4
TOTAL	48

Tableau récapitulatif des entretiens par région

	Nombre d'entretiens par région
Alsace	1
Aquitaine	1
Auvergne	1
Bourgogne	2
Bretagne	1
Centre	2
Champagne-Ardenne	1
Haute-Normandie	1
Île-de-France	16
Languedoc-Roussillon	4

Nord-Pas-de-Calais	3
PACA	1
Pays de la Loire	3
Poitou-Charente	1
Rhône-Alpes	9
Franche-Comté	1

Proximité ou non d'un centre de référence par maladies

	oui	non
Lupus	4	4
Drépanocytose	10	1
Métaboliques	8	8
Troubles rythme cardiaque	4	5
Autres maladies	1	3

3. Grille d'entretien de personnes atteintes de maladie rare

Données patients

Sexe
 Âge
 Lieux de résidence
 Adulte : De quelle maladie êtes vous atteint ?
 Enfant : De quelle maladie est atteint votre enfant ?

Processus diagnostique et identification de la maladie

Depuis combien d'années : – souffrez-vous de votre maladie ?
 – votre enfant souffre-t-il de cette maladie ?
 Le diagnostic a été posé quand ? Nombre d'années ? Date ?
 Qui a posé le diagnostic ? Médecin généraliste ? Spécialistes ?
 Combien de temps a pris le processus d'établissement du diagnostic ?
Si diagnostic long : Pourquoi l'établissement du diagnostic a été si long ?
 Selon vous, qu'est-ce qui a retardé le processus d'établissement du diagnostic ?
Si diagnostic rapide : le diagnostic a été posé rapidement...
 Pouvez-vous me décrire votre maladie au quotidien ? Cela veut dire quoi souffrir de « » dans sa vie de tous les jours ?
Si Adulte : Avez-vous une activité professionnelle ?
 Si enfant : Votre enfant est-il scolarisé ? École spécialisée ? À domicile ?

Prise en charge du patient et traitement

Quel traitement recevez-vous au quotidien ?
 Ce traitement a-t-il été facile à obtenir ?
 Connaissez-vous le prix des médicaments ?
 Quelles sont les contraintes du traitement ?
 (Prise de médicaments à horaires réguliers, séances de kinésithérapie, rééducation, etc.).
 Y a-t-il des effets secondaires du traitement ? Quels sont ces effets ? Quelles solutions (médicaments, kinésithérapie, autres) vous sont proposées pour diminuer ces effets secondaires ?
 Dans quel endroit principalement se déroule votre prise en charge ?
 Quels sont les coûts liés au traitement et à la maladie ? Coûts pris en charge par l'Assurance maladie ? Coûts restant à charge ?
 Maladies handicapantes et invalidantes :
 Avez-vous un fauteuil roulant ? Coût restant à charge ?
 Un lit médical ? Coût restant à charge ?
 Autres matériels adaptés au handicap ? Coût restant à charge ?
 Dans la prise en charge de votre maladie, de quelles aides financières, matérielles, organisationnelles bénéficiez-vous ?
 Prestations médicales et paramédicales ? À domicile ? En cabinet ? Soins infirmiers ? Soins de kinésithérapie ?
 Autres ?
 Aides ménagères ?
 Pour enfant : scolarisation spécifique ? À domicile ?

information sur la maladie

Connaissez-vous bien votre maladie ?

Estimez-vous être suffisamment informé sur votre maladie ?

Si oui :

Qui vous informe et vous a informé jusqu'à maintenant sur votre maladie ?

Médecin traitant ? Médecins hospitaliers ? Spécialistes de ville ? Personnels associatifs ? Famille ? Amis ? Vous êtes vous-même allé chercher de l'information sur votre maladie ? Autres....

Si non :

Pourquoi, selon vous, n'êtes-vous pas suffisamment informé sur votre maladie ?

Qu'est ce qui pourrait être amélioré en matière d'information sur votre maladie ?

Le plan : équité et exclusion

Le patient a parlé du Plan au cours de l'entretien.

Vous avez mentionné à plusieurs reprises le Plan national maladies rares, que savez-vous plus particulièrement de ce Plan ?

Quelles mesures, axes avez-vous retenus ? Qu'en pensez-vous ?

Questions plus spécifiques sur le sentiment d'équité et d'exclusion.

Le Plan a-t-il amélioré la connaissance des maladies rares dans le grand public ?

Pensez-vous que le regard des gens sur votre maladie a changé depuis le Plan ?

Vous sentez-vous mieux reconnus, et mieux pris en charge aujourd'hui ?

Jugez-vous ce plan d'une manière générale plutôt positivement ou négativement ?

Points positifs.

Points négatifs.

Obstacles aux mesures établies par le Plan.

Aspects qui mériteraient d'être améliorés/développés.

Le patient à aucun moment n'a mentionné l'existence du Plan.

Connaissez-vous le Plan national maladies rares ?

Si oui : même question que dans le cas de figure où le patient en a parlé : connaissance du Plan, avis sur le plan, questions spécifiques, points positifs et négatifs, obstacles et aspect à développer.

Sources de l'information : par quel biais obtenez-vous l'information sur les maladies rares, le Plan, etc.

Si peu : que connaissez-vous du plan ?

Sources de l'information : par quel biais obtenez-vous l'information sur les maladies rares, le Plan, etc.

Si non : comment expliquez-vous votre manque d'information ?

4. Grille de restitution des entretiens

1. Données patients

Sexe – Age – Lieux de résidence – Maladie – Enfant ou adulte – Situation familiale – Scolarité/ profession

2. Processus diagnostique et identification de la maladie

3. La maladie au quotidien

Spécificité de la maladie- handicap — activité professionnelle

4. Rôle du médecin généraliste dans la prise en charge

5. Prise en charge du patient et traitement

6. Information et connaissance sur la maladie

7. Équité et exclusion-le plan

8. Autres

5. Description des maladies rares étudiées

*La drépanocytose*¹²

Les drépanocytoses sont des maladies hémolytiques chroniques susceptibles de trois types d'accidents aigus surajoutés : anémies graves, infections bactériennes graves et accidents ischémiques vaso-occlusifs (AVO) secondaires aux conflits entre les petits vaisseaux et les globules rouges trop peu déformables. Des complications organiques diverses peuvent survenir. La prévalence du trait en Europe des 25 est estimée à environ 1/150, en Afrique centrale et de l'Ouest (15-25 %), dans les DOM d'Amérique (10-12 %) et selon les régions méditerranéennes (1-15 %), une forte prévalence étant observée dans les zones étant ou ayant été impaludées, cette anomalie offrant une protection contre le neuropaludisme. En France métropolitaine, l'Île-de-France est la région de prédominance avec 1/700 nouveau-nés atteints soit 3,5 % de porteurs du trait. Grâce à la présence d'hémoglobine fœtale, la maladie ne se manifeste pas avant l'âge de 3 mois. Les manifestations

12. Source : Orphanet, notice de maladie rédigée par le Professeur Galacteros en novembre 2007.

cliniques sont très variables d'une personne à l'autre et d'un moment à l'autre. Outre les anémies et les infections bactériennes, les AVO se manifestent par des ischémies focales (et parfois des infarctus) hyperalgiques lorsqu'elles se situent dans les muscles et les os. Sur le long terme, les AVO peuvent compromettre la fonctionnalité de tel ou tel tissu ou organe. La transmission est autosomique récessive. Les drépanocytoses sont déterminées par des combinaisons de deux allèles anormaux du gène bêta globine dont au moins un porte la mutation bêta 6 glu-val (Hb S). Les individus porteurs d'un gène pour l'hémoglobine S et d'un gène pour la thalassémie bêta sont atteints de thalassodrépanocytose. La forme bêtaS/bêtaC (bêta 6 glu-lys) est fréquente également. Le diagnostic repose sur l'étude de l'hémoglobine par isoélectrofocalisation, par CLHP et test de solubilité (test d'Itano) et sur l'analyse moléculaire. Le dépistage des porteurs sains peut être proposé à la famille ou en population et nécessite un conseil génétique prospectif. Le diagnostic différentiel se fait avec les autres maladies hémolytiques héréditaires. Après conseil génétique, le diagnostic prénatal est réalisable sur prélèvement de villosités chorales ou de liquide amniotique par analyse moléculaire. La prise en charge doit intégrer, dès la naissance, la prévention des infections, de la douleur et des complications éventuelles, mais aussi la dimension sociale et psycho-éducative, au sein de centres multidisciplinaires dotés de soins intensifs (accès sans délai à la transfusion sanguine). Dans les formes sévères, un médicament orphelin à base d'hydroxycarbamide (hydroxyurée) a obtenu une AMM européenne. La transfusion occasionnelle ou programmée reste une modalité thérapeutique essentielle. La principale indication pour la transplantation de moelle osseuse est la présence d'une vasculopathie cérébrale. Le pronostic est difficilement prévisible. Le décès peut être précipité par une AVO grave ou une défaillance organique.

Le lupus¹³

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie hétérogène, d'origine auto-immune, caractérisée par la présence d'autoanticorps antinucléaires. Il s'agit d'une maladie multi-systémique, aux manifestations cliniques très variées. La prévalence diffère en fonction des ethnies, mais est estimée à environ 1 pour 1000, avec un rapport femmes/hommes de 10:1. L'hétérogénéité clinique de cette maladie est à la mesure de sa complexité étiopathogénique, comprenant à la fois des facteurs génétiques et environnementaux. Le LES peut atteindre tous les organes. Les manifestations les plus fréquentes sont un rash, une arthrite et une fatigue. Les manifestations les plus sévères incluent une néphrite, des troubles neurologiques, une anémie et une thrombocytopénie. Environ 90 % des patients présentent des anticorps anti-nucléaires (ANA). Ils sont considérés positifs au-delà de 1/80. Le LES est une maladie évoluant par poussées. Les objectifs du traitement sont : traiter les épisodes aigus qui peuvent compromettre le pronostic vital, minimiser les risques de poussées pendant les périodes de relative stabilité et contrôler les symptômes qui, sans mettre le pronostic vital en danger, se répercutent sur la qualité de vie au quotidien. L'hydroxychloroquine et les anti-inflammatoires nonstéroïdiens sont indiqués dans les formes modérées de LES ; les corticoïdes et les immunosuppresseurs sont réservés pour les atteintes plus sévères ; l'anticorps monoclonal anti-CD20 est indiqué actuellement chez les patients plus sévèrement atteints qui n'ont pas répondu aux traitements habituels. Malgré l'amélioration du pronostic après l'introduction des corticoïdes et des immunosuppresseurs, le LES continue à impacter significativement la morbi-mortalité des malades atteints.

Troubles du rythme cardiaque rares

Le syndrome du QT long¹⁴

Le syndrome du QT long congénital (SQTL) est une maladie cardiaque héréditaire caractérisée, sur l'électrocardiogramme (ECG) de surface, par un allongement de l'intervalle QT et par un risque élevé d'arythmies potentiellement mortelles. La prévalence de la maladie est estimée à environ 1/2 500 naissances. Les deux symptômes cardinaux du SQTL sont des épisodes de syncope, pouvant conduire à un arrêt cardiaque et à une mort subite, et des anomalies électrocardiographiques, comprenant un allongement de l'intervalle QT et des anomalies de l'onde T. L'origine génétique de la maladie a été découverte au milieu des années quatre-vingt-dix et tous les gènes impliqués, identifiés à ce jour, codent pour des sous-unités de canaux ioniques ou pour des protéines impliquées dans la modulation des courants ioniques. Les mutations de ces gènes (KCNQ1, KCNH2, KCNE1, KCNE2, CACNA1c, CAV3, SCN5A, SCN4B) ont pour conséquence un allongement de la durée du potentiel d'action. La transmission est autosomique dominante. La variante la plus fréquente de la maladie (QTL1) est due à des mutations du gène KCNQ1 et concerne environ la moitié des patients. Les cas typiques du SQTL ne posent pas de difficultés diagnostiques pour les médecins connaissant la maladie, étant donné la spécificité des symptômes cliniques. Cependant, certains

13. Source : Orphanet, notice de maladie rédigée par les Drs Manson et Rahman en mars 2006.

14. Source : Orphanet, notice de maladie rédigée par les Prs Crotti, Celano et Schwartz en juillet 2008.

cas particuliers sont plus complexes et nécessitent l'évaluation de plusieurs données électrocardiographiques, cliniques et familiales, afin de réunir les critères diagnostiques spécifiques. Un dépistage moléculaire est maintenant inclus dans la démarche diagnostique. La prise en charge doit toujours débiter avec un traitement par bêta-bloquants sauf contre-indications valables. Si, malgré une dose maximale de bêta-bloquants, le patient présente des épisodes de syncope, une dénervation sympathique cardiaque gauche doit être réalisée sans hésitation et un traitement par cardiovertteur-défibrillateur implantable (CDI) doit être envisagé en tenant compte des caractéristiques du patient (âge, sexe, antécédents cliniques et profil génétique comprenant les mutations spécifiques et la présence d'une instabilité électrique importante à l'ECG/Holter ECG). En général, pour les patients correctement diagnostiqués et pris en charge, le pronostic du SQT1 est bon. Cependant, de rares mais sévères exceptions existent pour les patients atteints de variantes du SQT1 : les patients affectés par le syndrome de Timothy (caractérisé par un allongement marqué de l'intervalle QT, un bloc auriculo-ventriculaire 2:1 et une syndactylie), les patients affectés par le syndrome de Lange-Nielsen (une forme sévère du SQT1 associée à une surdité congénitale et une apparition très précoce des arythmies cardiaques) présentant des mutations du gène *KCNQ1* et les patients atteints de SQT3 avec un bloc auriculo-ventriculaire 2:1 et une apparition très précoce d'arythmies cardiaques (voir ces termes).

Le syndrome de Brugada¹⁵

Le syndrome de Brugada est caractérisé par un sus-décalage du segment ST en dérivations antérieures (V1 à V3), un bloc de branche droit complet ou incomplet et une susceptibilité à la tachyarythmie ventriculaire et à la mort cardiaque subite. Ce syndrome a été décrit pour la première fois en 1992 par Brugada et al., mais sa prévalence exacte dans la population générale est inconnue ; les estimations vont de 1/200 (Caucasiens) à 1/70 (Japonais). Il ne s'agirait donc pas d'une maladie rare. La syncope, se produisant généralement au repos ou durant le sommeil (chez les sujets âgés d'une trentaine ou quarantaine d'années) est une manifestation courante du syndrome de Brugada. Dans certains cas, la tachycardie ne s'arrête pas spontanément et peut évoluer en fibrillation ventriculaire et conduire à une mort subite. Des cas sporadiques et familiaux ont été décrits et l'analyse familiale suggère un mode de transmission autosomique dominant. Dans environ un cas sur cinq, la maladie est provoquée par des mutations du gène *SNC5A* localisé sur le chromosome 3p21-23. *SNC5A* code pour le canal sodique cardiaque, une protéine impliquée dans le contrôle de l'excitabilité myocardique. L'utilisation d'un défibrillateur automatique implantable (DAI) étant le seul recours thérapeutique d'efficacité prouvée pour la prophylaxie primaire et secondaire de l'arrêt cardiaque, l'un des principaux objectifs lors de la prise de décision thérapeutique est l'identification des sujets à haut risque. La quinidine peut être utilisée en thérapie adjuvante pour les patients à risque accru et peut réduire le nombre des cas ayant recours au choc par DAI, chez les patients présentant des récurrences multiples.

Le syndrome de Wolff-Parkinson-White¹⁶

Le syndrome de Wolff-Parkinson-White (W-P-W) fait partie des troubles de « conduction accélérée », il est caractérisé par une ou plusieurs connexions surnuméraires entre oreillettes et ventricules qui peuvent se traduire par des crises de tachycardie intermittente. La prévalence moyenne est estimée à 1/450, ce n'est donc pas une maladie rare. Ce syndrome touche surtout les hommes (70 %), plutôt jeunes. Pendant la vie fœtale, de nombreuses connexions relient oreillettes et ventricules, mais toutes disparaissent avant la naissance sauf une : le faisceau de His. Il arrive que certaines autres connexions ne disparaissent pas. La position de ce ou ces faisceaux surnuméraires est variable d'un patient à l'autre. Ces voies accessoires court-circuitent le noeud auriculo-ventriculaire, entraînant un phénomène de préexcitation ventriculaire et parfois des crises de tachycardie qui peuvent s'arrêter spontanément ou nécessiter un traitement. Une préexcitation cardiaque peut être associée à une malformation cardiaque (en particulier une maladie d'Ebstein, voir ce terme), à une cardiomyopathie hypertrophique isolée ou dans le cadre d'une maladie de Pompe ou de Danon (voir ces termes). Il existe des formes familiales de syndrome de Wolff-Parkinson-White mais qui sont difficiles à mettre en évidence car le ou les faisceaux supplémentaires ne sont pas perméables (actifs) en permanence. Ils peuvent être totalement silencieux tant sur le plan clinique (pas de tachycardie) que sur l'ECG. Un gène *PRKAG2* est associé à certaines formes familiales du syndrome de Wolff-Parkinson-White. Le diagnostic est souvent posé au décours d'une complication rythmique. En dehors des complications rythmiques, l'ECG peut montrer les trois signes suivants : une absence de ralentissement auriculo-ventriculaire (espace PR court, < 0,12 sec), une préexcitation des ventricules (onde Delta au début du complexe QRS) et une stimulation normale ensuite des ventricules (complexe QRS élargi > 0,12 sec du début de l'onde Delta à la fin

15. Source : Orphanet, notice de maladie rédigée par le Dr Napolitano et le Pr Priori en septembre 2006.

16. Source : Orphanet, notice de maladie rédigée par le Dr Bouvagnet en février 2007.

de QRS). Ce type d'ECG correspond à un faisceau anormal reliant directement une oreillette à un ventricule. Si le faisceau relie l'oreillette au faisceau de His, l'ECG montre un intervalle PR court (< 0,12 sec) avec un complexe QRS normal. Il s'agit du syndrome décrit par Lown-Ganong-Levine, un variant du syndrome de W-P-W. Les diagnostics différentiels incluent notamment les blocs de branche complets, l'infarctus antérieur et inféro-postérieur, les extrasystoles ventriculaires et la tachycardie ventriculaire, en présence de complication. Les formes familiales étant exceptionnelles, la maladie n'étant d'une particulière gravité et pouvant être améliorée par traitement, il n'y a pas habituellement de conseil génétique. Certains médicaments sont utiles pour le traitement des complications rythmiques et pour éviter la récurrence notamment les bêta-bloquants, mais les digitaux utilisés seuls sont contre-indiqués. Il est parfois tenté une destruction localisée par courant de radiofréquence. Cette manipulation qui se fait patient éveillé est longue. Elle consiste à monter une sonde dans le cœur à partir d'une ponction d'une veine, à repérer le faisceau surnuméraire et à le détruire. À l'exception de quelques cas de mort subite, le pronostic n'est en général pas modifié par ce syndrome. L'anxiété du patient dépend de son degré d'accoutumance à la tachycardie.

Maladies héréditaires du métabolisme

La phénylcétonurie¹⁷

La phénylcétonurie est une maladie métabolique héréditaire liée à un déficit de la phénylalanine hydroxylase, enzyme permettant la transformation de la phénylalanine en tyrosine. Non traitée, la phénylcétonurie entraîne un retard mental parfois profond ainsi qu'une dépigmentation ; un régime contrôlé en phénylalanine permet aux patients de mener une vie quasi normale. La phénylalanine a une toxicité sur le développement fœtal avec survenue d'une embryofœtopathie sévère chez les enfants des femmes ayant une phénylcétonurie non traitée pendant leur grossesse. Ces femmes doivent être informées et les grossesses doivent être planifiées avec la reprise du régime en période préconceptionnelle. Le dépistage néonatal systématique a été mis en place en France en raison de son incidence (1/17 000 en France) et de l'existence d'un traitement efficace. Depuis 1970, environ 1 600 phénylcétonuries ont été ainsi diagnostiquées et traitées. Le contrôle métabolique doit être strict dans les dix premières années de vie puis le régime sera élargi progressivement. Il sera repris par les femmes au moment des grossesses. Au niveau des avancées thérapeutiques, depuis 2002, il a été montré que des patients déficients en phénylalanine hydroxylase étaient sensibles à des doses pharmacologiques de tétrahydrobioptérine (BH4), cofacteur de l'enzyme permettant la transformation de phénylalanine en tyrosine. Certains patients sont traités par le cofacteur avec un apport de phénylalanine normal. Cette alternative thérapeutique ne concerne qu'un petit nombre de patients mais les expériences de ce traitement à moyen et long terme sont en cours d'évaluation.

La galactosémie¹⁸

La galactosémie est caractérisée par des déficiences enzymatiques dans le métabolisme du galactose, et plus fréquemment par la déficience en galactose-1-phosphate uridyl transférase (GALT), qui donne lieu à une accumulation de galactose-1-phosphate. Cette maladie atteint environ un nouveau-né sur 35 000 en Europe. Les signes cliniques, qui apparaissent dès les premiers jours de vie, sont le refus de boire, les vomissements, un ictère, un état léthargique, une hépatomégalie, un œdème et une ascite. Non traitée, l'affection évolue rapidement vers la défaillance hépatocellulaire et rénale avec septicémie à gram- (*Escherichia coli*) en quelques jours. Une cataracte nucléaire apparaît en quelques jours ou semaines et devient rapidement irréversible. La galactosémie est une maladie de transmission autosomique récessive, due à des mutations ponctuelles. Trois déficits enzymatiques sont associés à la voie métabolique du galactose (voie de Leloir) : le déficit en galactokinase (GALK), en uridine diphosphate (UDP) galactose-4-épipimérase, et le déficit en galactose 1 phosphate uridyl transférase (GALT), le plus fréquent. Le gène de la GALT est localisé en 9p13. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de l'accumulation de galactose-1-phosphate érythrocytaire (spot test), sur la démonstration du déficit enzymatique de l'une des enzymes de la voie métabolique du galactose et sur la confirmation des mutations du génome. Dans certains pays, le diagnostic postnatal est systématique. Les parents galactosémiques peuvent bénéficier de tests in utero. À l'exception d'un régime alimentaire sans galactose, il n'existe actuellement aucun traitement. En dépit de ce régime, des complications neurologiques (quotient intellectuel qui diminue avec l'âge, dyspraxie verbale, perturbation de la myéline) et un hypogonadisme hypergonadotrophique (dysfonctionnement ovarien, taux de FSH et de LH fortement élevés) apparaissent au cours du développement de l'enfant. Une déficience en uridyldiphosphate-galactose et/ou une accumulation de galactose-1-phosphate in utero sembleraient être responsables de la galactosy-

17. Source : Orphanet, notice de maladie rédigée par le Pr Feillet en mars 2006.

18. Source : Orphanet, notice de maladie rédigée par le Dr Petry en avril 2006.

lation déficiente des glycoprotéines (notamment de la FSH et de la transferrine) et des glycolipides (notamment ceux de la myéline contenant le galactose), ce qui pourrait expliquer l'apparition de ces complications. À ces glycosylations déficitaires s'ajoutent des glycosylations aberrantes qui peuvent contribuer aux altérations du bon fonctionnement des molécules glycosylées. Le régime alimentaire permet une récupération partielle de la biosynthèse des chaînes de carbohydrates pour certaines glycoprotéines. La recherche dans la pathogénie de la galactosémie classique vise essentiellement à mettre en place des stratégies thérapeutiques afin d'éviter l'apparition des troubles neurologiques et endocriniens par une limitation de galactose et de ses dérivés dans l'organisme, et à rechercher un traitement qui pourrait stimuler des voies secondaires du métabolisme afin de métaboliser les dérivés toxiques du galactose et d'augmenter le taux de l'UDP-galactose, nécessaire à la galactosylation des protéines et des lipides.

*Porphyrie*¹⁹

Les porphyries constituent un groupe de huit maladies métaboliques héréditaires caractérisées par des manifestations neuro-viscérales intermittentes, des lésions cutanées ou par la combinaison de ces deux manifestations. La prévalence dépend du type de porphyrie. Les manifestations cliniques apparaissent surtout à l'âge adulte, mais certaines porphyries affectent les enfants. Les porphyries sont classées en deux groupes, hépatique et érythropoïétique, selon le tissu dans lequel prédomine l'anomalie métabolique. Les porphyries hépatiques chroniques et les porphyries érythropoïétiques se manifestent par la présence de lésions cutanées bulleuses ou par des sensations douloureuses aiguës des parties exposées au soleil (lésions photoallergiques). Elles ne s'accompagnent pas de symptômes neurologiques. Au contraire, les porphyries hépatiques aiguës peuvent s'accompagner de crises neuro-viscérales se manifestant par des douleurs abdominales intenses (très souvent accompagnées de nausées, vomissements et constipation), des troubles neurologiques et des troubles psychiques. Deux des porphyries hépatiques aiguës (porphyrie variegata et coproporphyrine héréditaire) peuvent également présenter une photosensibilité cutanée. Chaque porphyrie est la conséquence d'un déficit d'une des enzymes intervenant dans la biosynthèse de l'hème. Ces déficits entraînent, dans le foie ou la moelle osseuse, une accumulation de porphyrines et/ou une accumulation de ses précurseurs (acide delta aminolévulinique, ALA, et porphobilinogène, PBG). Les précurseurs PBG, mais surtout ALA, sont à l'origine des manifestations neurologiques (neurotoxicité directe ou indirecte). Les déficits enzymatiques résultent de mutations des gènes codants correspondants. La transmission des porphyries héréditaires est autosomique et soit dominante à pénétrance faible, soit récessive à pénétrance complète. Le diagnostic repose essentiellement sur les dosages des porphyrines et de ses précurseurs dans les milieux biologiques (urines, selles, sang). Le diagnostic différentiel inclut, lorsque le patient présente des crises aiguës, le syndrome de Guillain-Barré et toutes les causes de douleurs abdominales, et, lorsqu'il présente des signes cutanés, les photodermatoses. Un conseil génétique doit être proposé aux familles affectées pour identifier les individus susceptibles de développer ou transmettre la maladie. Les crises aiguës sont une urgence thérapeutique et doivent être traitées par injection d'hémine humaine et/ou par perfusion d'hydrates de carbone. Le traitement des manifestations cutanées repose essentiellement sur les phlébotomies et/ou la prise de chloroquine à faible dose. Le pronostic dépend du type de porphyrie.

*Maladie de Fabry*²⁰

La maladie de Fabry est une pathologie héréditaire du métabolisme des glycosphingolipides, de transmission récessive liée au chromosome X, due au déficit en une enzyme lysosomale : l'alpha-galactosidase A. Le défaut enzymatique conduit à l'accumulation du substrat non dégradé dans les tissus et le plasma. Dans sa forme classique, l'affection touche plus sévèrement les hommes hémizygotés, chez qui les signes cliniques débutent dans l'enfance par des douleurs des extrémités et des signes dermatologiques (angiokératomes). Par la suite se développe une maladie de surcharge multiviscérale avec des symptômes cardiaques (hypertrophie ventriculaire gauche), neurologiques (accidents vasculaires cérébraux), ORL (hypoacusie) et rénaux (protéinurie, insuffisance rénale). Des formes variantes dont les symptômes sont limités au cœur ou aux reins ont été plus récemment décrites. Les femmes hétérozygotes, conductrices de la maladie, sont souvent symptomatiques mais de façon plus variable et généralement moindre que les hommes. Le diagnostic est définitivement confirmé par le dosage de l'activité enzymatique pour les hommes et la recherche de la mutation du gène GLA pour les femmes. Le gène GLA a été localisé en Xq22, cloné, et plus de 200 mutations ont été caractérisées. Outre les mesures thérapeutiques symptomatiques classiques, plusieurs essais cliniques ont récemment démontré l'efficacité et la bonne

19. Source : Orphanet, notice de maladie rédigée par le Pr Deybach en février 2009.

20. Source : Orphanet, notice de maladie rédigée par le Dr Germain en septembre 2002.

tolérance de l'enzymothérapie recombinante substitutive, qui est désormais disponible comme traitement spécifique de la maladie de Fabry.

Autres maladies

*Syndrome de Sapho*²¹

L'acronyme Sapho a été défini pour désigner un ensemble de pathologies du système ostéo-articulaire associé à des manifestations cutanées. Il s'agit de : la synovite, l'acné (acné conglobata ou fulminans), la pustulose palmo-plantaire souvent psoriasique, l'hyperostose et l'ostéite. La prévalence du Sapho est inconnue. Néanmoins, 1/2 500 personnes dans la population générale est atteinte d'OMCR (ostéomyélite multifocale chronique récurrente), qui est une des fréquentes manifestations du Sapho. Comme défini par Kahn et al. en 1994, les critères diagnostiques du Sapho sont au nombre de trois : 1) la présence d'une ostéomyélite multifocale stérile, avec ou sans lésions cutanées ; 2) une atteinte articulaire aiguë ou chronique associée à une pustulose palmo-plantaire, à un psoriasis pustuleux palmoplantaire, à une acné sévère, ou à une hidrosadénite (de Verneuil) ; 3) une ostéite mono ou polyostotique stérile associée à une pustulose palmoplantaire, à un psoriasis pustuleux palmoplantaire, ou à une acné sévère. La présence d'un seul de ces critères suffit pour le diagnostic. L'apparition des signes dermatologiques n'est pas nécessairement concomitante à celle des signes osseux. L'évolution clinique se fait le plus souvent sur un mode chronique, néanmoins les symptômes peuvent parfois régresser spontanément. Il n'y a jamais de lésions malignes ou septiques. Les causes du syndrome Sapho sont encore pratiquement inconnues. Compte tenu de la diversité du syndrome, il apparaît évident qu'il ne peut y avoir une seule étiologie. Le diagnostic est confirmé par imagerie par résonance magnétique (IRM), par scintigraphie osseuse ou par histopathologie. Il n'existe pas de traitement codifié pour le syndrome Sapho. Le traitement symptomatique est basé sur les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) ou les sulfamides comme la sulfasalazine. La calcitonine ou les biphosphonates peuvent être proposés du fait de leur tropisme osseux. Les antibiotiques ne sont pas efficaces contre l'ostéomyélite multifocale chronique récidivante. Par analogie avec la spondylarthrite ankylosante, quelques essais menés avec différents traitements immunomodulateurs, dont les anti-TNF-alpha, ont été effectués récemment. Dans la plupart des cas, le méthotrexate est administré. Les résultats sont difficiles à évaluer, faute d'étude contrôlée. L'association d'anti-inflammatoires et/ou d'immunomodulateurs (azithromycine) avec des hormones ostéotropes (calcitonine) devrait être recommandée. Un suivi pluridisciplinaire est nécessaire. Le traitement chirurgical est exceptionnel.

*Rhombencéphalosynapsis*²²

Le rhombencéphalosynapsis (RS) est une malformation rare du cervelet caractérisée par l'association d'une agénésie (complète ou partielle) du vermis et d'une fusion des hémisphères cérébelleux. Sa prévalence exacte est inconnue. Quatre cas sur 3 000 IRM pédiatriques ont été rapportés dans une étude et environ 50 cas ont été décrits dans la littérature. D'autres anomalies cérébrales sont souvent associées au RS : fusion des noyaux dentelés, déformation du 4^e ventricule, fusion des pédoncules cérébelleux et à l'étage supra-tentorial : hydrocéphalie, fusion des thalami, anomalies du corps calleux, dysplasie septo-optique. Des anomalies extra-cérébrales sont parfois présentes : dysmorphie discrète, anomalies des mains et/ou pieds, ophtalmologiques, cardiaques, rénales, utéro-anales, maladie de Hirschprung. Une association syndromique est connue : le syndrome de Gomez-Lopez-Hernandez (ou dysplasie cérébello-trigémino-dermique, voir ce terme), RS avec alopécie bilatérale temporo-pariétale, anesthésie dans le territoire du trijumeau et craniosténose. Aucune étiologie n'est pour l'instant identifiée de façon formelle. Le pronostic neurologique est variable, allant d'un quotient intellectuel normal à un retard mental plus au moins sévère avec ataxie, dysarthrie, strabisme et/ou nystagmus, troubles du comportement (troubles obsessionnels compulsifs, autoagressivité...). La prise en charge est symptomatique : médicale, éducative, psychologique et sociale.

21. Source : Orphanet, notice de maladie rédigée par le Pr Schilling en octobre 2004.

22. Source : Orphanet, notice de maladie rédigée par le Pr Odent en septembre 2006.

Annexe 6

Synthèse de l'analyse des questionnaires d'autoévaluation des 35 centres de référence labellisés en 2004

Gil Tchernia
15 décembre 2008

Introduction : remarques préliminaires

- Les progrès de la génétique moléculaire, de la physiopathologie et donc de la recherche thérapeutique ont été constants et majeurs durant les dernières décennies, y compris pendant la période du Plan. Ces progrès ont modifié radicalement le suivi de certaines maladies rares (MR) : diagnostic présymptomatique, enquêtes familiales entraînant la découverte de formes modérées ou silencieuses, reconnaissance de formes cliniques atypiques, réunion parfois inattendue de MR de spécialités différentes (cytopathies mitochondriales, maladies du ribosome...), dépistage, diagnostic prénatal, diagnostic préimplantatoire... Ceci suppose une plasticité des centres de référence (CR) et entraîne une évolution dans le temps, souvent rapide, parfois inattendue, des collaborations avec les groupes de recherche ou des techniques utilisées. Pour les malades, les bénéfices diagnostiques ou thérapeutiques de ces avancées scientifiques sont parfois rapides, plus souvent lentes ou encore à ce jour absentes. Les progrès du diagnostic sont en général obtenus par des unités de recherche rattachées de près ou de loin aux CR. Dans un premier temps, ces unités acceptent un travail permettant de valider leurs découvertes. Mais rapidement doit se poser le problème du transfert des technologies de la recherche vers les laboratoires hospitaliers. Ce transfert a dès lors un coût en réactifs, parfois en équipement, toujours en moyens humains qu'il convient d'intégrer dans les budgets des laboratoires hospitaliers. Les transferts des laboratoires de recherche vers les laboratoires de routine doivent être prévus dans le développement du Plan.

Ces progrès entraînent des modifications parfois profondes dans les prévisions de programmes, voire dans les prises en charge. Le PNMR se doit de les accompagner et de s'adapter. Cette souplesse du PNMR nous semble un élément capital de ses succès et se doit de transcender les rigidités administratives. Les avancées scientifiques doivent être régulièrement expliquées aux malades et aux associations. Dans l'ensemble, la valence biologique du PNMR nous semble insuffisamment prise en compte.

- La recherche fondamentale et clinique sont la seule garantie de la permanence des collaborations nationales et internationales (donc du niveau des CR) et de leur stimulation. La prise en charge de malades graves ou s'aggravant au fil des ans est un travail difficile, parfois désespérant, toujours angoissant. Il est impossible de le poursuivre pendant des années sans un investissement intellectuel que je qualifierais de compensateur. Un espoir dans les résultats des recherches auxquelles les CR participent leur permettant de se projeter dans un futur plus ensoleillé, et à plus court terme une satisfaction par la reconnaissance des pairs à travers les publications et les congrès scientifiques sont autant d'éléments qui sont garants de la pérennité de la qualité des équipes. Les médecins des CR se doivent aux soins, à la recherche, à l'information et ne peuvent en être détournés que d'une façon raisonnable par les tâches administratives qu'impose la gestion du CR.

- De l'amélioration de la prise en charge et des progrès thérapeutiques a émergé progressivement un espoir de vie beaucoup plus important pour les individus atteints de certaines MR. De nouveaux problèmes médicaux ont alors mis en lumière l'ignorance ou nous étions des problèmes à affronter chez l'adulte comme l'insuffisance des structures d'accueil. La prise en charge familiale s'amenuise forcément avec l'âge du sujet atteint. Les services d'adultes n'étaient pas tous préparés à cette prise en charge. Le transfert enfants/adultes est rapidement devenu un problème à résoudre et il est satisfaisant de constater que plusieurs CR axés sur les mêmes maladies réunissent des spécialistes d'adultes et des pédiatres et que le problème de la transition d'un monde médical à l'autre est pour la plupart une préoccupation. Ce vieillissement de la population a un coût.

NB : ce rapport ne porte que sur les 35 dossiers d'autoévaluation des CR créés en 2004. L'autoquestionnaire peut être consulté sur le site de la HAS (http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_679275/grille-d-auto-evaluation-des-centres-de-maladies-rares).

Il est complété par l'étude du questionnaire simplifié adressé par le HCSP aux 98 CR labellisés entre 2005 et 2008.

Méthodologie

Nous avons revu attentivement les 35 réponses aux questionnaires d'autoévaluation. Notre propos n'était ni de noter, ni de classer les CR mais de dégager à travers les récurrences certaines idées

force illustrant les motifs de satisfaction, les succès ou surtout les difficultés rencontrées. L'analyse de ce questionnaire nous a également permis de rédiger un questionnaire ouvert, beaucoup plus simple, que nous avons adressé aux 98 centres labellisés après 2004.

Généralités

Très long, à la fois précis et ambigu, le questionnaire pose plusieurs fois la même question et a visiblement pris un temps considérable aux responsables des CR pour y répondre. Plusieurs questions entraînent des réponses redondantes. L'irritation est manifeste dans de nombreux dossiers et me semble en grande partie justifiée.

Nous avons suivi les chapitres successifs des demandes de l'autoévaluation, en omettant ceux qui entraînaient des redondances à un point tel que beaucoup des coordinateurs ont procédé par coupé/collé pour répondre à différentes questions, ou refusé de répondre lorsqu'ils estimaient l'avoir déjà fait.

«Je terminerai en soulignant la lourdeur de ce dossier [d'autoévaluation] et le travail considérable qui nous a été demandé pour sa rédaction alors que nous ne sommes pas formés à ce type de travail...»

«J'espère que ce rapport sera jugé conforme... sa rédaction a été extrêmement consommatrice de temps... beaucoup plus que les sept heures [annoncées] lors de la réunion de juillet à l'HAS.»

Labellisation et autoévaluation

La labellisation des CR a été décidée, d'après le président du CNCL, en tenant compte du niveau scientifique de l'équipe candidate, des qualités humaines et scientifiques du futur coordinateur, qui non seulement se doit d'avoir en son domaine une stature nationale et internationale reconnue, mais doit également être capable de mettre à jour et de diffuser ses connaissances, et de coordonner les efforts de plusieurs équipes, parfois en des sites éloignés les uns des autres. La qualité du dialogue et du travail avec les associations de malades a été le deuxième critère déterminant dans les décisions de labellisation. Ces deux éléments pouvaient être appréciés sur les dossiers de demande de labellisation. (Chapitre III, § 1 à 8 et chapitre IV § 3 et 8.)

Il est surprenant que le questionnaire d'autoévaluation mette aussi peu en exergue l'activité recherche (critère 10), au point que de nombreux centres ont omis d'envoyer la liste de leurs publications, qui ne leur a pas été demandée ultérieurement. Il faut donc recourir à Pub-Med ou aux documents du GIS/maladies rares pour avoir une idée du travail scientifique des équipes des CR. Cette discordance illustre l'absence d'harmonisation dans le suivi et l'évaluation du PNMR, malgré la bonne volonté et le travail accompli par les différents services. En l'occurrence, pour l'exemple choisi, le formulaire de demande de labellisation a été rédigé par la DHOS et le CNCL et le questionnaire d'évaluation par l'HAS.

Activité du centre

Le nombre de malades dans la file active est le plus souvent approximatif en l'absence d'informatisation du suivi de la population. Ce problème capital souligne l'insuffisance criante des compétences nécessaires pour créer et suivre une file active. Cette insuffisance porte à la fois sur les outils : les logiciels sont inexistantes ou insuffisants ou jugés peu adaptés à cette tâche (c'est notamment le cas de Cemara, que beaucoup considèrent seulement comme un logiciel de suivi financier et des coûts) et sur les moyens humains : les centres qui ont créé un outil avaient des compétences informatiques particulières ou se sont alliés avec des services de biostatistique (en particulier le service de Paul Landais, à Necker) ou de santé publique de leurs établissements ; de toute façon les besoins en secrétariat et en assistants de recherche clinique (ARC), personnels indispensables pour le suivi des cohortes, ont été sous-estimés, souvent au profit de demandes de postes médicaux, ce qui finit par aboutir à un glissement des tâches. On regrette l'absence de demandes mutualisées en ce domaine : plusieurs CR vivant dans le même établissement hospitalier pourraient utiliser les mêmes outils et les mêmes personnels. Une réflexion s'impose sur ce thème. Elle est déjà amorcée par plusieurs CR, mais le temps a manqué pour que l'outil puisse servir à l'évaluation de 2008.

«La période 2005-2007 a été nécessaire pour la mise en place d'un outil performant d'enregistrement de l'activité, le logiciel Cemara. Le retard à la mise en route s'explique par plusieurs facteurs (le coordinateur précise ensuite les huit étapes de cette réalisation).»

« Une des premières tâches du CR a donc été d'envisager la mise en place d'une banque de données... Nous avons donc établi un premier cahier des charges... Le développement de cette base s'est effectué progressivement entre fin 2005 et 2006... Plus de vingt autres CR ayant en commun une problématique génétique nous ont rejoins sur ce projet [Cemara] ».

Il est demandé une répartition par type de consultation (premier avis, second avis, urgence, programmée, avis à distance, suivi par le centre...) mais la plupart des établissements hospitaliers sont dans l'impossibilité de fournir une activité de consultation par diagnostic. De ce fait, ou bien les CR ont institué dès la labellisation ou en amont de celle-ci un recueil précis de ces données et peuvent les fournir, ce qui est rare, ou bien ils ont tenté un recueil rétrospectif toujours long et fastidieux et souvent approximatif au reçu du questionnaire, ou bien ils ne répondent pas sur cette activité qui, dans la plupart des cas, est la plus importante et la plus révélatrice de l'activité globale.

L'activité hospitalisation de jour est par contre saisie dans la plupart des CR et constitue pour beaucoup d'entre eux un reflet de l'activité.

L'activité hospitalisation classique entraîne une réponse simple si le CR est un service. La situation est plus complexe si le CR regroupe des équipes dans plusieurs hôpitaux (certains CR sont composés de six à huit sites différents) ou si le responsable du CR ne dispose pas de secteur d'hospitalisation propre, ou si les malades doivent être hospitalisés dans différents services de spécialité, en fonction de la nature des complications. Dans cette mesure, le nombre de lits est une très médiocre indicateur.

La situation se complique encore plus lorsque le CR a en charge plusieurs maladies rares et tente de les distinguer ou lorsque des populations adultes et pédiatriques sont prises en charge. Les réponses dans ce cas sont pratiquement ininterprétables, malgré un effort évident de la part des centres.

Dans l'ensemble, l'augmentation d'activité, si elle a pu être appréciée, est flagrante, et semble un bénéfice du PNM. Il est impossible de savoir si elle a été rendue possible par des moyens supplémentaires en médecins ou par une notoriété accrue grâce à la création du CR, ou par la conjonction de ces deux faits. Ainsi un centre de référence des vascularites nécrosantes et sclérodermies systémiques fait état entre 2002 et 2006 d'une augmentation des hospitalisations de 50 à 250/an pour les maladies de Behcet et de < 5 à 100 pour les sclérodermies systémiques. Parallèlement, pour ces deux diagnostics, les hospitalisations de jour croissent de < 10 à 320 et 150, respectivement. Le centre de référence pour les dermatoses bulleuses annonce une augmentation, répartie sur plusieurs sites, de 73 % pour les nouveaux patients atteints de dermatose bulleuse toxique et de 53 % pour le nombre de patients suivis.

« L'évaluation des pratiques repose actuellement sur le codage MSI qui ne reflète que très imparfaitement l'activité, ne prenant en compte ni les consultations, ni les avis extérieurs. Un autre système de quantification est nécessaire. Il n'est pas possible d'évaluer le nombre de consultations dédiées au CR. Il est encore moins possible en l'absence de standard et de secrétaires dédiées d'évaluer les délais de RV de consultation. »

« Nous voudrions souligner l'intérêt que représente pour nous la labellisation (lisibilité, renforcement de la structure...) mais aussi les difficultés rencontrées dans l'évaluation précise de notre centre. Les raisons sont les suivantes : un budget obtenu insuffisant... pour recruter une personne dédiée à cette mission d'évaluation... Une structure multi-site (six sites APHP), une structure pluridisciplinaire (médicale, chirurgicale, génétique), une prise en charge de multiples pathologies... difficultés à identifier l'activité relevant spécifiquement de la labellisation... des codes PMSI inexistant pour nombre de pathologies concernées. Nous nous sommes attachés à développer des indicateurs et des méthodes permettant d'aboutir à une évaluation objective. »

Ce CR souligne que les fonds n'ont pu être débloqués qu'en juillet 2005 et que l'évaluation est demandée en 2007.

Activités non comptabilisées : de très nombreux centres font état, eu égard à leur notoriété nationale ou internationale, d'un temps important passé par les médecins (ce qui suppose le plus souvent une première étape qui passe par les secrétaires) à donner des avis diagnostiques ou thérapeutiques par téléphone ou par courrier électronique. Ce temps passé peut aboutir à des économies substantielles pour le système de santé quand, par exemple, il évite des transferts de malades, diminue la fréquence des consultations et permet des suivis à distance. Ce problème s'aggrave avec le temps et la facilité accrue des communications (portables, e-mail...). Il exige une tenue de registres par les médecins pour ne pas oublier les appels ou égarer les noms des correspondants. Dans certains CR ce registre, tenu par les secrétaires, demande un travail de plusieurs heures par semaine. Ce problème posé depuis des années par de nombreux services spécialisés n'a jamais

reçu de réponse satisfaisante mais une tentative test de relevé du temps passé par certains CR mérite d'être tentée. Ainsi un service estime le temps téléphone global des médecins de l'équipe à > 20 h/semaine. Le centre qui dirige EPNET (European Porphyria Network) est un des seuls CR français à avoir été sélectionné par la CEE dans le cadre du programme «Community of action in the field of public health». Il fait état de 2600 appels téléphoniques en 2006.

«Le temps passé au téléphone n'est pas enregistré. Il concerne les médecins et les secrétaires. Cette activité qui fait partie intégrante de notre travail de soignant n'est ni valorisée ni comptabilisée.»

«Tous les e-mails qui ont entraîné une réponse du médecin coordinateur sont gardés. On en estime le nombre (d'après une période test) à 205 par an.»

D'autres activités spécifiques ne sont pas prises en compte : ainsi un CR souligne que «l'activité de nutrition clinique et thérapeutique transversale qui mobilise des médecins, des diététiciens et un secrétariat et qui a pour but la restauration d'un état nutritionnel optimal et... d'une amélioration de la qualité de vie» n'est ni «prise en compte, ni dotée de moyens».

La participation aux réunions associatives ou l'organisation par les CR eux-mêmes de groupes de parole avec soit un partage d'expériences soit l'exposé des données scientifiques aux familles n'apparaissent pas dans le temps médical.

Les délais d'attente pour les consultations sont le plus souvent acceptables, compte tenu que des procédures de consultation d'urgence sont généralement mises en place. Cependant certains centres, notamment pédiatriques, font état d'un délai pour obtenir une première consultation qui peut atteindre six mois. Sans que l'on puisse savoir s'il s'agit d'un défaut d'organisation ou d'une insuffisance en moyens médicaux, ces délais semblent inacceptables pour des parents qui attendent un avis spécialisé.

«L'activité de recours du centre comprend les consultations avec un délai d'attente de cinq à six mois. Les consultations d'urgence (exemple : grossesse à risque) sont programmées avec un délai d'attente beaucoup plus court, réduit à moins de deux semaines. Les avis urgents pour des enfants en état critique dans des services de néonatalogie ou de réanimation pédiatrique sont effectués dans les plus brefs délais, dans la journée.»

Les difficultés pour créer ou développer des activités communes au sein des CR multisite ne sont évoquées qu'en cas de problèmes graves : éclatement des colabellisations, départ d'un des partenaires... ces situations extrêmes traduisent les difficultés pour coexister et partager les moyens. Le ministère ou des établissements tels que l'APHP ont à juste titre exigé des regroupements avant la labellisation. Passée la période de trêve politique, certains de ces regroupements se sont avérés ingérables ou tout simplement le regroupement n'a été que théorique et, une fois les moyens répartis, aucune politique réelle de mise en commun des savoirs et des recherches n'a été élaborée.

Citations : «La décision initiale de 2004 [de colabellisation] a été et reste aujourd'hui un élément qui a perturbé la collaboration prudente qui existait auparavant entre les deux services. Elle a été un frein à l'élaboration de projets communs que ce soit dans l'organisation d'une filière de soins ou dans celle de la formation.»

Ressources humaines

Qualification et nombre d'ETP consacrés à l'activité du centre

Selon les centres, la réponse ne concerne que les médecins ou l'ensemble du personnel.

Le temps passé des personnels (médecins ou autres) recrutés avant la labellisation est parfois donnée sous forme de pourcentage de temps passé. On connaît l'imprécision et les limites de ces évaluations et, s'agissant parfois de multisite, il devient absurde et fastidieux d'additionner ces pourcentages.

Ce fait joint au tronçonnage des postes, surtout dans les centres multisite, aboutissant à des quantités parfois minimes d'équivalent temps plein (ETP) rend l'interprétation encore plus difficile.

- Nombre de postes alloués par l'ARH au moment de la labellisation

L'écart entre la demande et l'obtention n'apparaît pas. Beaucoup de demandes ont probablement été irréalistes ou inadaptées, parfois volontairement minorées de crainte qu'une demande trop ambitieuse ne risque de faire refuser la labellisation. Les besoins en assistants sociaux, secrétaires et attachés de recherche clinique ont été souvent sous-estimés. L'administration n'est pas intervenue lors de cette première vague de labellisation pour préciser ou moduler les demandes. Elle semble l'avoir fait progressivement pour les dossiers suivants car on assiste à une montée

en charge de ce type de demandes à partir de 2005. Les postes alloués apparaissent sur le document fourni par la DHOS.

- Part des postes pourvus ou vacants

Peu de postes sont restés vacants et les plaintes viennent plutôt du retard à la création, posant des problèmes individuels difficiles pour les personnels en cours d'engagement. En outre le PNMR étant considéré au départ comme un plan limité dans le temps sans certitude de pérennité, beaucoup de DRH ont refusé d'engager des CDI. Il semble également que les salaires prévus aient été calculés sur des débuts de carrières. Ces deux éléments ont freiné les recrutements de personnel déjà formé et compétent. Dans la mesure où il semble maintenant acquis que le Plan va s'inscrire dans la pérennité, il conviendrait d'en avertir les DRH des hôpitaux. Pour le moment le Plan est déclaré pérenne par les politiques mais le personnel est souvent contractuel.

L'érosion des moyens entre la décision de dotation et l'impossibilité de leur utilisation au niveau des centres a été très fréquente et fait l'objet de plaintes récurrentes qui seront mieux précisées par le deuxième questionnaire, où la demande de renseignements en ce domaine est explicite. Indiscutablement il a existé de très grandes disparités, liées surtout à des cultures d'établissement et au vécu variable des labellisations par les directeurs d'établissement hospitalier ou les directeurs financiers : amputation de leur territoire et de leurs prérogatives par des décideurs en amont de l'ARH ou valeur ajoutée pour la réputation de l'établissement. Ainsi, en l'absence de ligne budgétaire autre que celle dédiée au personnel supplémentaire, certains directeurs devant des retards de recrutement ont autorisé en fin d'année budgétaire, essentiellement la première année, une utilisation des crédits par les CR pour l'achat de matériel en particulier informatique ou scientifique (ce fut en particulier le cas de plusieurs hôpitaux de l'APHP), d'autres au contraire ont intégré vers d'autres destinées ces crédits inutilisés qui ont ainsi concouru, déviés de leurs trajectoires, à atténuer des déficits globaux. Certains CR évoquent une érosion de plus de 30 %. Une vigilance accrue sera nécessaire pour mettre en péréquation les moyens accordés et les moyens obtenus. Il serait important de pouvoir comparer trois données : postes demandés par le CR, postes acceptés par la DHOS, postes créés au sein du CR sans suppression d'autres moyens humains présents ou prévus. Il est impossible de le faire avec les moyens dont nous disposons pour ces dossiers. Le recours à un arbitrage sera parfois nécessaire si on veut éviter des rigidités et des confrontations locales.

« Lors de l'appel d'offres initial, le centre a commis l'erreur de ne pas demander de moyens médicaux, pensant qu'une demande de moyens réduite favoriserait l'obtention du label... Le coordinateur plaide coupable pour sa mauvaise appréciation de la charge de travail requise pour l'animation du centre. »

« D'une manière générale, les crédits de fonctionnement sont très difficiles à identifier dans les services car ils n'ont pas de ligne budgétaire spécifique. Ceci peut se concevoir dans la mesure où les centres utilisent des ressources du service... Le budget 2005 a été grevé du fait du retard de son attribution et donc d'un retard aux embauches... L'administration s'est heurtée à des difficultés pour réaliser des embauches spécifiques, ce qui explique qu'un certain nombre de postes n'aient pas été pourvus et que des crédits aient été perdus... L'un des problèmes restant à résoudre est la non-identification du personnel dédié, ce qui augmente la masse salariale du service auquel le centre est rattaché et le coût par patient. Ces postes devraient être codés d'une manière spécifique au centre, à la direction du personnel hospitalier... La gestion des crédits est difficile en multisite... la différence entre somme attribuée et somme dépensée n'ayant été obtenue ni pour tous les postes, ni pour toutes les dépenses, ni pour toutes les années. »

« Le budget alloué à notre CR n'a été que de 110 000 euros/an, soit cinq fois inférieur à ce qui avait été demandé. »

De l'utilisation des moyens humains découlent des adaptations diverses et intéressantes : mobilité du personnel de site en site ou du CR vers les structures de soins régionales, sage-femme utilisant le langage des signes présente en consultation et lors de l'accouchement pour les malentendantes avec l'aide de CD et de documents utilisant le langage des signes.

« Les deux secrétaires du centre se déplacent dans tous les sites (six) et collectent les appels téléphoniques et les fax dédiés au centre (lignes spécifiques), les mails adressés par les médecins, les patients et les autres acteurs de santé. Les médecins sauvegardent les mails en rapport avec l'activité du centre sur leurs disques durs et fournissent une fois par an la comptabilité de ces mails aux secrétaires. »

« La filière de soins est complétée par la réalisation d'accompagnement des malades dans les structures locales de prise en charge (hôpital de proximité, unité d'hospita-

lisation à domicile). Ainsi lors du transfert du patient du CR vers la structure locale, une infirmière l'accompagne lors de sa première prise en charge de façon à assurer la continuité et à sensibiliser l'équipe locale aux particularités du patient.»

Ainsi on peut regretter que les questions posées sur l'activité et les moyens obtenus aient consommé autant de temps médical et de secrétariat pour y répondre et que, du fait de la diversité des situations et de la multiplicité des sites, les renseignements fournis soient le plus souvent inutilisables. Concernant le nombre de postes créés et l'activité en hospitalisation, l'administration avait déjà la réponse. Elle aurait dû la suggérer pour qu'elle soit comparée au vécu du terrain.

- Part de l'activité du CR contractualisée en Migac dans le contrat pluriannuel d'objectifs et de moyens (CPOM) signé avec l'ARH (question posée telle quelle!)

Peu de CR ont compris la question, qui est un paradigme des difficultés de communication entre administratifs et médecins.

Recours (critère 4), prise en charge de l'urgence (5-5) et critère 6-6

Cette partie de l'évaluation a entraîné des réponses variables selon les CR et ne semble pas avoir été comprise de la même façon par tous. D'ailleurs le questionnaire à partir de ce stade piétine dans les redondances. Les répercussions de l'activité de recours sont en pratique impossibles à évaluer, en tout cas par les CR.

Presque tous les CR ont rédigé des protocoles de soins qui ont dans de nombreux cas abouti à des PNDS (17 PNDS validés et 14 en cours en novembre 2008); beaucoup d'entre eux ont publié des référentiels de diagnostic ou de traitement et participé ou initié des *guidelines* internationaux. Cette rédaction des PNDS semble avoir donné à l'HAS un travail supplémentaire pour lequel le personnel compétent était insuffisant. La méthodologie de la bibliographie et de la présentation (différents niveaux d'évidence...) était en effet loin d'être familière à toutes les équipes des centres. La mise à jour régulière de ces PNDS sera à l'évidence indispensable.

Lorsque nécessaire, les circuits d'appel en urgence sont bien établis, soit par un accueil local permanent, soit plus souvent par un portable accessible 24h/24 et confié à l'un des seniors responsables. Cette astreinte clinique est dans plusieurs CR doublée d'une astreinte d'un biologiste, voire en outre d'une diététicienne.

La prise en charge des malades en fin de vie est détaillée par plusieurs centres qui doivent faire face à des détériorations progressives des patients. Cette prise en charge semble un souci profond avec des solutions variables selon les centres et les pathologies.

Pratiquement tous les centres ont participé à la création ou à la mise à jour de l'information pour Orphanet. On ne peut que souligner la très grande valeur ajoutée d'Orphanet pour le PNMR et les centres de référence et espérer que le deuxième Plan lui apporte des éléments rassurants sur sa pérennité et celle de ses équipes où dominent des CDD, entraînant une formation réitérée des personnels.

Des cartes de maladies rares ont été établies par certains CR avec l'aide de la DHOS (18 cartes faites ou en cours). En fait il existe certains doublons : cartes établies par les associations, cartes européennes qui préexistent parfois au PNMR, cartes d'urgence. Il serait bon d'en faire l'inventaire et d'enquêter sur l'utilisation réelle des cartes MR du ministère : il leur est en effet reproché de mélanger des renseignements diagnostiques pour les médecins amenés à recevoir des malades en consultation ou en urgence et des conseils aux malades. Un effort de synthèse des messages est sans doute nécessaire.

«Aucun des deux sites de référence, que ce soit l'activité adulte ou pédiatrique, n'est en mesure de quantifier précisément l'activité de recours qu'il assure sur l'ensemble de son activité. Ces difficultés sont liées à l'absence d'outils de recueil spécifique et à la diversité des moyens de communication utilisés.»

«L'impact des référentiels et PNDS peut reposer sur des enquêtes de pratique qui nécessitent un investissement supplémentaire à l'aide de méthodologistes... L'influence sur les pratiques des CC et CR... nécessite une évaluation externe à l'aide de paramètres qui doivent être définis par des spécialistes de l'évaluation dans le domaine de la santé.»

Expertise

Pour beaucoup, « les modalités de diffusion des bonnes pratiques » et les « recommandations et/ou protocoles de soins » sont des champs qui se recoupent.

L'importance donnée aux procédures d'annonce du diagnostic et au dépistage familial varie beau-

coup avec les diagnostics. Dans tous les cas d'annonce de maladie grave, familiale ou non, les procédures semblent remarquablement bien établies dans le respect du secret professionnel et avec si besoin l'aide de psychologues. Le CR synthétique est envoyé aux correspondants médicaux et aux malades. Tous les CR fournissent les coordonnées des associations de malades.

Délai diagnostique. Cette question aurait mérité d'être précisée. Un long délai peut aussi bien traduire une errance jusqu'au centre de référence que le temps de maturation de l'outil diagnostique. Toutes les MR ne sont pas génétiques et parmi les MR génétiques, la majorité n'a pas encore de signature moléculaire.

« Dans plus de 13 % des cas, le diagnostic nécessite plus de cinq ans. »

Structuration et animation de la filière de prise en charge sanitaire et médico-sociale

Critère 5-1, 5-2 (réseau, contacts avec les autres CR)

La plupart des CR répondent à ce critère en évoquant la constitution récente ou en cours du réseau de centres de compétence (CC). Le recul manque pour connaître l'efficacité de ce réseau et son vécu par les différents partenaires.

Quand d'autres CR ayant le même objet ou des CR complémentaires existent, des contacts réguliers sont établis et des réunions ont lieu plusieurs fois par an.

Critère 5-3 (filière nationale et européenne)

Ce critère a été diversement compris. S'agissant de la filière nationale, on peut considérer que la question a été déjà posée. S'agissant de la filière européenne, beaucoup ont une action déterminante dans l'élaboration de documents internationaux en Europe. On regrette l'absence de questions sur d'autres pays : États-Unis, Amérique du Sud, Asie, Afrique... Certains centres ont développé une collaboration active en dehors de l'Europe.

De la même façon, la collaboration avec des pays francophones du Sud (Maghreb, Afrique subsaharienne) qui sont des grands pourvoyeurs de MR en France ne fait pas partie des questions posées mais est évoquée par certains CR.

Il est clair que les questions sur la valorisation internationale du travail ont été mal posées et que le concept de collaboration en matière de MR doit dépasser les frontières de l'Europe.

Critère 5-5, 5-6 (relations avec professionnels de santé extrahospitaliers, animation et constitution d'une filière de prise en charge)

De nombreuses réponses sont approximatives. La part dévolue à l'information/formation du personnel non médical semble insuffisante dans de nombreux cas.

Critère 5-7 (continuité des soins enfants/adultes)

Pour les maladies rares qui concernent l'âge pédiatrique aussi bien que les adultes, l'accompagnement dans la continuité semble un souci constant avec des solutions variables : prise en charge par la même équipe, consultations communes lors du relais, présentation des malades au médecin d'adulte par le pédiatre.

Des contacts transversaux pédiatrie/adulte sont institués. Beaucoup de CR réunissent les deux structures, souvent géographiquement séparées. Des consultations communes enfants/adultes ont été créées ou développées de même que des consultations pluridisciplinaires. Cependant la pénurie des structures d'accueil pour adultes lors du passage enfants/adultes est soulignée par certains. Ce problème devra être soumis à la commission « handicaps rares » récemment mise en œuvre.

Critère 5-8 (filière spécifique avec les acteurs médico-sociaux (MDPH, médecins scolaire ou du travail))

Critères 5-5, 5-8, 6-1, 6-2, 6-3, 6-4 (prise en charge médico-sociale, relations avec les acteurs médico-sociaux, relations avec les MDPH)

Les MDPH, au moment des réponses au questionnaire, venaient de naître (loi de 2005) et très peu de CR semblent interagir avec elles ou même se soucier de leur existence. L'approfondissement du problème révèle une méconnaissance réciproque des CR et des MDPH et une formation irrégulière ou insuffisante du personnel des MDPH par les CR. Cependant certains CR font état d'une collaboration déjà régulière avec les MDPH.

«Le gros problème est de trouver des interlocuteurs à l'échelon national avec lesquels on puisse discuter des aspects généraux de la prise en charge de nos types de pathologies, par exemple pour expliquer aux médecins du travail ou aux médecins conseil des caisses d'Assurance maladie les conséquences des maladies neuromusculaires sur l'exercice professionnel... Un partenariat avec les MDPH est indispensable pour aider au mieux les familles et trouver le bon interlocuteur local qui assurera sur place l'évaluation ainsi que la mise en place des moyens nécessaires... »

«Le centre a développé des relations avec l'ensemble des acteurs médico-sociaux : MDPH, SIVA 06 [Site pour la vie autonome] géré par la MDPH... SAVS/SAMSAH [service d'accompagnement à la vie sociale, service d'accompagnement médico-social pour adultes handicapés]... centre SLA... médecine du travail.»

«Contacts constants avec MDPH. 26 interventions pour le droit au travail.»

«Il existe certaines difficultés dans les relations avec la MDPH, liées à la disparité du circuit des dossiers et aux différences de fonctionnement d'un département à l'autre, au degré de qualité des renseignements donnés par la MDPH, à la saturation des lignes téléphoniques... qui permettent rarement un contact direct avec les interlocuteurs.»

«Des relations étroites existent avec les médecins de la MDPH permettant des contacts réguliers et personnalisés pour chaque enfant.»

«Une formation des membres de plusieurs MDPH a été dispensée sur les particularités du double handicap visuel et auditif et la nécessité d'une prise en charge intégrée.»

Critère 6-3 (collaborations avec le milieu éducatif)

Tous les pédiatres sont attentifs à ce problème et les différentes options sont évoquées (contacts avec les médecins scolaires, PAI, centres médico-éducatifs, école à l'hôpital, Intégrascal...). Les problèmes d'adolescents (formation professionnelle, aide au cursus universitaire, difficultés de suivi) sont moins souvent évoqués. Adolescence et MR est une thématique qui doit à l'évidence être développée.

Critère 6-4 (relations avec Assurance maladie, mutuelles, etc.)

Ce critère est une source pratiquement unanime de plaintes sur le temps passé pour que soit reconnu le droit des malades, sur les complexités des circuits pour obtenir ALD, ATU, et remboursement des médicaments «déboursés» (ex : crème solaire et lupus). L'absence totale d'équité géographique est flagrante. On ne peut que regretter que temps et énergie des médecins se consomment en ce genre de combats.

«Il a été rencontré des difficultés dans les relations avec l'Assurance maladie : impossibilité d'identifier un contact, nombreux litiges concernant la prise en charge des malades, principalement pour les frais de transport.»

«Les médecins des CMR, par définition extrêmement spécialisés pour ces pathologies, ont été partiellement dessais de leurs possibilités d'établir un protocole ALD : ils rédigent le document... de validité très limitée dans le temps [qui] doit être contre, reconduit par le médecin traitant. Dans ces conditions, il est difficile de simplifier ou d'améliorer les conditions de remboursement des patients.»

«La prise en charge ALD de la plupart des affections osseuses responsables de nanisme ou de handicap moteur ne va pas toujours de soi et apparaît très dépendante de l'origine géographique des patients.»

«Il est malaisé et coûteux en temps de négociations avec les médecins de la CPAM de faire reconnaître les besoins de prise en charge en ALD pour ces patients porteurs de maladie rare dont le diagnostic est long à poser... Trouver une IDE [libérale pour soins à domicile] acceptant de prendre en charge ces patients qui nécessitent des temps de soins non reconnus par la nomenclature actuelle est compliqué.»

«La prise en charge médicosociale des patients impose un temps d'assistante sociale majeur dans la mesure où la plupart des patients laissent évoluer leur situation administrative d'une manière catastrophique. Le centre bénéficie d'une assistante sociale à mi-temps dont le poste n'a été occupé que 11 mois sur les 36 prévus et par trois assistantes sociales successives... la première raison [en] est le retard des crédits, la seconde le mode de recrutement... centralisé sur l'hôpital, la troisième [tient] au fait que les assistantes sociales se sentent rapidement en échec. La dernière raison...

tient aux dysfonctionnements institutionnels de la prise en charge des patients dépendants en France... autant d'obstacles que nous devons contourner : séparation des caisses gérant les différentes structures aboutissant à une concurrence plus qu'à une complémentarité, absence d'organisation centralisée pour les demandes aboutissant à leur multiplication, surcharge administrative et médicale du fait de l'absurdité de certains modes de fonctionnement (renouvellement et mise en place de l'ALD par les médecins traitants, nécessité de dérogation pour les structures d'accueil, absence de centralisation des informations par les organismes sociaux... hétérogénéité des compétences en fonction des structures régionales, difficultés de faire comprendre aux différentes caisses qu'elles doivent rembourser les prises en charge sur le centre... »

« Le gros problème est de trouver des interlocuteurs au niveau national avec lesquels on puisse discuter des aspects généraux de la prise en charge de nos types de pathologies... par exemple difficultés de déplacement, pénibilité de la station debout... fatigabilité. »

« Le suivi est particulièrement lourd pour la mise en route de l'ATU nominative... Nous sommes particulièrement impliqués dans les demandes de remboursement exceptionnel de médicaments. »

« Certaines affections [nécessitent] des soins lourds....certaines caisses refusent la prise en charge des transports voire des surcoûts... si l'enfant est traité au niveau des CR... Pour d'autres affections... il est nécessaire de mettre en place des soins externes... La prise en charge ALD est souvent refusée sous prétexte qu'il y a peu de soins et ne peut être accordée parfois qu'après plusieurs demandes de recours par le CR (temps médical important de notre part...)... certaines caisses refusent que les enfants soient vus en dehors des médecins de proximité... De plus [la demande d'ALD] doit être établie par le médecin traitant... il est difficile de croire que le médecin traitant pourra statuer seul sur la modification des traitements ou des rééducations... multipliant ainsi les consultations, les transports et les difficultés pour le patient. »

Dans le même ordre d'idées, certains soulignent les abus des ambulanciers et regrettent la disparition progressive des VSL, qui étaient moins coûteux et permettaient plus aisément le transport de matériel comme les fauteuils roulants.

« La difficulté d'accès aux véhicules adaptés et la disparition progressive des VSL restreignent l'accès aux consultations, aux soins et à l'école. Nous subissons de plus la pression des services de transport pour rédiger des demandes non justifiées de transport en ambulance, onéreux et privant l'enfant de son fauteuil. »

Critère 6-5 (banques, assurances, médecine du travail)

Cette question n'entraîne jamais de réponse globale. Les interventions ont lieu cas par cas, à la demande. Il ne semble guère possible d'envisager des procédures qui répondent à une grande diversité de situations individuelles.

Critère 6-7 (protocoles élaborés pour les professionnels de proximité) et Critère 6-8 (documents d'information sur la maladie, protocoles pour autres affections, site Internet, dossier partagé)

La plupart des centres ont rédigé des procédures de prise en charge, parfois de prise en charge en urgence, pour les médecins de proximité et organisent régulièrement des formations. Ce problème semble un souci pour tous et sera relayé par les CC.

Le problème des sites Web est discuté par certains. Il est clair que les CR n'ont ni la formation, ni le temps nécessaires pour animer un site. Le recours via Internet est donc le plus souvent Orphanet et les liens qu'il indique, qui sont garants du sérieux des autres sites à consulter. Cependant la multiplication des sites pour certains diagnostics pose problème, d'autant que les associations ne font pas l'objet d'un contrôle médical pour leur site (le Conseil scientifique n'est pas toujours consulté) et ne connaissent pas toujours les limites possibles de leurs réponses dans les blogs. On ne voit pas bien comment assainir le problème. Peut-être l'institution d'un label du ministère ou du CR serait possible. Ce problème devra être posé et l'analyse des données médicales (ou des réponses à une même question) fournies pour des maladies représentées par de multiples associations (mucoviscidose, drépanocytose...) pourrait faire l'objet d'une enquête. Le temps médical passé à aider les sites des associations et à rédiger des fiches pour Orphanet est parfois considérable.

« La gestion et la mise à jour d'un site Web a un coût et nécessite un investissement

en temps difficile à gérer... Au site du CR et des groupes de recherche s'ajoutent les demandes des associations et des membres de la plateforme des MR (Orphanet, Alliance) et le site de l'HAS... La création de liens vers les sites existants devra être envisagée...»

Information/formation du personnel de santé, des patients et famille

Critère 8 (actions réalisées)

Tous les CR participent à la formation et à l'information du public et des familles sur les maladies rares. Certains coordinateurs ont participé à des émissions de télévision ou de radio. L'impression est qu'il existe une réponse satisfaisante aux demandes, demandes souvent transmises par les associations de malades.

Critère 9 (relations avec les associations de malades, informations sur les ADM données par le CR, questionnaire QOL, vie associative)

Tous les CR s'accordent pour dire que le PNMR et par lui la reconnaissance officielle des CR a grandement resserré ou créé les liens entre les CR et les associations, voire suscité la naissance de nouvelles associations. Les CR animent régulièrement des réunions associatives et beaucoup sont parties prenantes dans la structure des associations, le plus souvent au sein du Conseil scientifique. Les associations de leur côté participent parfois à la recherche en organisant des enquêtes ou en incitant les patients à des prélèvements sans bénéfice direct mais néanmoins nécessaires à certains stades des recherches. On s'interroge cependant sur la capacité de résistance à venir des médecins des CR qui s'occupent de plusieurs maladies rares (maladies métaboliques ou malformations congénitales par exemple) et qui travaillent avec parfois plus de cinq associations spécifiques organisant toutes et séparément des réunions et des week-ends de discussion et d'information. Il faut saluer, là aussi, l'effort fourni.

Critère 11 (surveillance épidémiologique)

Il s'agit là de l'un des points fragiles des réponses de l'autoévaluation. Il est clair que les équipes des CR n'ont ni la formation, ni le personnel, ni le temps nécessaire pour mener à bien l'étude épidémiologique des maladies rares dont ils ont la charge. Ce problème majeur ne semble pas avoir pu être pris régulièrement en charge par l'InVS, qui n'a pas disposé des moyens supplémentaires nécessaires. Ce manque ne doit pas se pérenniser au long du second plan. Il faudra être inventif : structures et personnel transversaux, axés sur une région ? équipes nationales en missions géographiques ? mélange des deux ? Face à un échec flagrant, une réflexion s'impose.

Cette réflexion s'impose également pour la constitution et le suivi des files actives au sein du CR et de son réseau (cf. plus haut) mais aussi pour la conservation des échantillons (DNATHèques). Là aussi la multiplication des solutions individuelles augmente les coûts et diminue la qualité. L'impression est qu'il n'y aura pas de réponse possible centre par centre ; la mutualisation des moyens sera incontournable. Reste à savoir à quelle échelle elle pourra être efficace (CHU, région... ?). Des équipes de méthodologistes (statisticiens, épidémiologistes, informaticiens) devront pouvoir assurer une mise en place et un suivi en coordination avec les CR. La survie et la qualité du PNMR passent par une solution de ce type dont la création financière et le *modus operandi* doivent être rapidement discutés. Un des coordinateurs souligne l'indépendance nécessaire des registres de malades par rapport aux laboratoires industriels, qui proposent volontiers de participer aux essais thérapeutiques qui les concernent en prenant en charge une partie de la logistique. Il est très important de souligner cette remarque. Un laboratoire peut aider financièrement à la constitution d'un registre mais ne doit en aucun cas le tenir, ni surtout justifier par ce service rendu le surcoût d'un médicament orphelin.

«... ces registres qui doivent rester indépendants des laboratoires pharmaceutiques tout en organisant des partenariats avec eux.»

«La lourdeur d'études épidémiologiques de qualité n'est pas actuellement compatible avec la disponibilité du personnel médical du centre, orienté prioritairement vers le diagnostic et les soins.»

«La mise en place d'un observatoire national est une tâche très lourde qui ne devrait pas reposer uniquement sur le CR. Le soutien logistique de l'InVS serait utile... Le centre mène de façon isolée des études épidémiologiques sans aucun soutien extérieur.»

«Nous pourrions renseigner cette activité lorsqu'une base de donnée sera opération-

nelle... En attendant nous ne pouvons pas consacrer du temps à assurer cette activité qui prend elle-même beaucoup de temps.»

Critère 10 (recherche thérapeutique et fondamentale, études multicentriques)

Cette partie de l'autoévaluation est mal renseignée car les questions sont imprécises et dans la plupart des cas la liste des publications manque. Dans tous les centres, cette liste, qu'elle soit fournie ou récupérée par Pub-Med, est le reflet d'un travail clinique et fondamental intense avec des publications de premier plan dans des revues internationales à comité de lecture. Beaucoup de ces publications sont le fruit de collaborations nationales, internationales, européennes ou transatlantiques.

De nombreux CR participent aux travaux (ou les dirigent) d'unités de recherche fondamentale.

De nombreux essais cliniques nationaux ou internationaux sont publiés ou en cours. Les liens avec l'industrie sont peu détaillés

On consultera la liste des contrats de recherche et des publications établie par le GIS/maladies rares.

Cette partie du travail des CR, qui est essentielle, ne suscite qu'une approbation admirative sans réserve. Il faut autant qu'il est possible aider les médecins et les scientifiques des CR à libérer plus de temps et de liberté d'esprit à ces tâches, aussi importantes que les tâches de soins. Cela veut dire qu'il faut diminuer le temps administratif (et de réponses aux questionnaires), simplifier les démarches auprès des caisses, épauler les innovations comme les études épidémiologiques, faciliter la mise en œuvre de plateformes communes de recherche génétique et physiopathologique. Ces décisions doivent être appliquées en aval au niveau des établissements, des médecins conseils, des organismes de recherche. Un grand atout du PNMR et des espoirs thérapeutiques dont il est porteur réside dans le va-et-vient entre la clinique et le fondamental. Les enjeux sont la connaissance et l'avenir des malades.

«En raison des liaisons structurelles fortes entre les CLAD de la Feclad [la Feclad regroupe 30 CHU] et les laboratoires de génétique moléculaire et/ou cytogénétique, souvent réunis dans le même service, la transposition des avancées de recherche génétique en outils diagnostiques se fait de façon harmonieuse et rapide... »

Dépistages

Les dépistages sont les oubliés du PNMR et du questionnaire d'autoévaluation. Ils devront être mis en exergue par le Plan suivant en distinguant : le diagnostic présymptomatique (dont l'exemple le plus frappant est la chorée de Huntington), le diagnostic des transmetteurs sains (par phénotype biologique comme pour la drépanocytose ou par génétique moléculaire comme pour la mucoviscidose ou l'hémophilie), le diagnostic prénatal, le diagnostic néonatal, et le diagnostic préimplantatoire (qui rejoint ces préoccupations). Le dépistage est évoqué dans plusieurs dossiers. On retiendra le modèle des Lyonnais, qui ont créé un Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN).

Synthèse

Cette analyse est loin d'être exhaustive et s'est attachée à montrer les dysfonctionnements plus qu'à se féliciter des évidents succès du plan.

Les avancées indiscutables

- Reconnaissance des MR. Pour les malades, sortir de l'ombre. Pour les CR, voir leur activité valorisée et officialisée.
- Augmentation de l'activité des CR, grâce à une meilleure information sur leur existence et à des moyens supplémentaires.
- Meilleure cohésion CR/associations de malades et création de nouvelles associations de malades.
- Très bonne coordination entre les CR, entre clinique et recherche, et au niveau européen et international.
- Activité de recherche et de publications de premier plan.
- Bonne organisation des réunions et des supports d'information. Efforts constants d'Orphanet avec participation des CR.

Les points faibles

- Suivi des cohortes (files actives) peu ou mal organisé dans de nombreux CR.

- Études épidémiologiques pauvres ou absentes.
- Dépistages non valorisés.
- Érosion des crédits entre attribution et dotation.
- Difficultés de recrutement du personnel en fonction des critères imposés localement.
- Tracasseries administratives par les caisses d'Assurance maladie aboutissant à des disparités géographiques considérables et antinomiques de l'équité dans l'accès aux soins. Prise en charge sociale désorganisée, insuffisante, mal adaptée, complexe pour les malades, les CR et les travailleurs sociaux.
- Insuffisance de soutien local dans de nombreux hôpitaux (absence d'équité dans l'accès aux moyens par les CR).
- Mauvaise coordination ou insuffisance dans le suivi de l'activité des CR, brutalement confrontés à un questionnaire beaucoup trop lourd et maladroit.
- Peu d'études sociologiques sur les répercussions des MR et la qualité de vie.

Annexe 7

Questionnaire auprès des responsables des centres de référence n'ayant pas fait l'objet de l'autoévaluation HAS

Note à l'attention des responsables de centres de référence pour les maladies rares

Le Plan national maladies rares, mis en place en 2005, se termine à la fin de cette année.

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP), qui a pour mission de contribuer à l'élaboration et à l'évaluation des politiques sanitaires, a commencé son évaluation.

Dans le cadre de la mise en œuvre de l'axe 6 du plan qui vise à « améliorer l'accès aux soins et la qualité de la prise en charge », la labellisation de cent centres de référence était prévue.

Les centres labellisés en 2005 ont fait l'objet d'une autoévaluation selon un protocole défini par la HAS et nous avons pu bénéficier de ces travaux.

Pour compléter notre connaissance et pouvoir porter un jugement sur la mise en place de l'ensemble des centres de référence labellisés au titre du Plan maladies rares, nous demandons à l'ensemble des centres labellisés plus récemment de remplir un court questionnaire.

Nous vous serions donc très reconnaissants de bien vouloir remplir ce document pour votre centre et de le ré-adresser au HCSP avant le 3 septembre afin qu'il puisse être pris en compte dans l'évaluation.

Vous serez informés de la suite qui sera donnée à l'évaluation de l'ensemble du Plan.

Bernard Perret et Gil Tchernia, pilotes de l'évaluation du Plan maladies rares pour le HCSP

Questionnaire pour les centres de référence maladies rares

Intitule du centre :

Région :

Coordonnateur :

Sites :

Activité sur un an : 2006 ou 2007 (à préciser) :

Nouveaux malades :

Consultations (anciens et nouveaux malades) :

H. classique : N/malades : N/jours :

H d J : N/malades : N/jours :

Moyens mis à disposition par la labellisation :

Ressources humaines (ETP) :

Médecins :

Infirmières :

Secrétaires médicales :

Psychologues :

Travailleurs sociaux :
Assistant recherche clinique :
Techniciens labo :
Kiné :
Autres :
Matériel informatique ou scientifique :

Difficultés dans l'obtention des moyens accordés :

Oui Non

Si oui pour quels moyens et a quel niveau institutionnel?

Information éducation (IECC)

Existe-t-il des plaquettes/documents imprimés ou/Web informant sur les maladies prises en charge par le CR écrites ou revues par vous?

Nous les joindre si possible.

Avez-vous participé depuis la labellisation à des émissions radio/TV ou interviews journaux?

Si oui, lesquelles?

Avez-vous l'impression que la labellisation a favorisé l'information/sensibilisation sur la (les) maladie (s) prises en charge par le CR.

Cotez de 0 à 5*

Avez-vous animé (ou conduit) des enseignements sur la (ou les) maladies prise(s) en charge par le CR :

- Étudiants en médecine :
- École d'infirmières ou paramédicaux :
- EPU (généralistes ou autres) :
- Grand public :
- Autres :

*0 : Non 5 : très nettement

Rapports avec les associations

Êtes-vous en contact avec une ou des association(s) de malades en rapport avec la (les) maladies prise (s) en charge par le CR?

Intitulé et adresse :

Une ou plusieurs association(s) a (ont)-t-elle(s) été créée(s) après la labellisation?

La labellisation a-t-elle resserré vos liens de travail avec les associations?

Cotez de 0 à 5*

Les acteurs du CR interviennent-ils dans les réunions des associations?

Avez-vous des remarques à faire sur vos relations avec les associations?

Situez brièvement les travaux en cours dans votre CR dans les domaines suivants :

- Épidémiologie;
- Recherche thérapeutique;

- Essais thérapeutiques ;
- Recherche Fondamentale ;
- Recherche en sciences humaines et sociales.

En indiquant vos principaux partenaires et en précisant les financements obtenus (PHRC, aide des régions ou des universités, contrats de recherche nationaux ou internationaux, laboratoires...).

Joignez la liste des publications du CR depuis sa labellisation.

Centres de compétence

Quels sont les obstacles ou les difficultés rencontrées pour la création des centres de compétence ?

Quels moyens supplémentaires avez-vous obtenus pour le CR à cette occasion ?

Comment allez-vous les employer ?

Collaboration internationale

Rapportez très brièvement vos collaborations :

À l'échelle européenne (essais thérapeutiques, registres communs, financements...)

Avec d'autres pays : États-Unis, Canada, Japon, Chine, Amérique latine, etc.

Avec des pays francophones d'Afrique subsaharienne, du Maghreb ou autres

Annexe 8

Synthèse de l'enquête auprès des centres de référence labellisés entre 2005 et 2007

Gil Tchernia
Agnès Charlemagne
23 décembre 2008

Le questionnaire adressé par le HCSP était plus simple que le premier questionnaire d'autoévaluation HAS et centré sur des aspects plus spécifiques, choisis en raison des difficultés des CR apparues lors de l'analyse des questionnaires de ceux qui avaient été labellisés en 2004.

Il a été reçu par certains centres en même temps que le nouveau questionnaire d'autoévaluation, ce qui a suscité, à juste titre, une nervosité de leur part. Néanmoins le taux de réponses est honorable : 83/98. Certains centres de référence (CR) dont la labellisation était récente n'ont pas pu répondre à toutes les questions.

L'impression globale reste la même : les CR font un travail remarquable et difficile. Il leur est demandé de prendre en charge les malades, de délivrer l'information aux différentes catégories de professionnels et au grand public, de participer aux réunions et activités des associations, de créer des centres de compétence, de mener à bien une recherche épidémiologique, clinique, thérapeutique et fondamentale, de participer à des réseaux européens et internationaux, de publier... En plus de ces activités multiples et justifiées, ils doivent faire face à des tâches administratives de gestion du CR et être sans cesse sur le qui-vive pour récupérer ou garder les moyens accordés avec une aide des directions des établissements hospitaliers très variable et trop souvent contre-productive. Les plaintes essentielles se situent dans ce champ : **comment « sanctuariser » et pérenniser les moyens ? Comment assouplir les procédures de recrutement ? Comment transformer les budgets/emplois non utilisés pour les utiliser à d'autres fins si les recrutements n'ont pu être faits à temps ?** Il apparaît indispensable de changer la culture des établissements pour que la gestion des centres de référence cesse d'être une guerre de tranchées où finiront par s'user les coordinateurs, sans victoire pour personne.

Activité

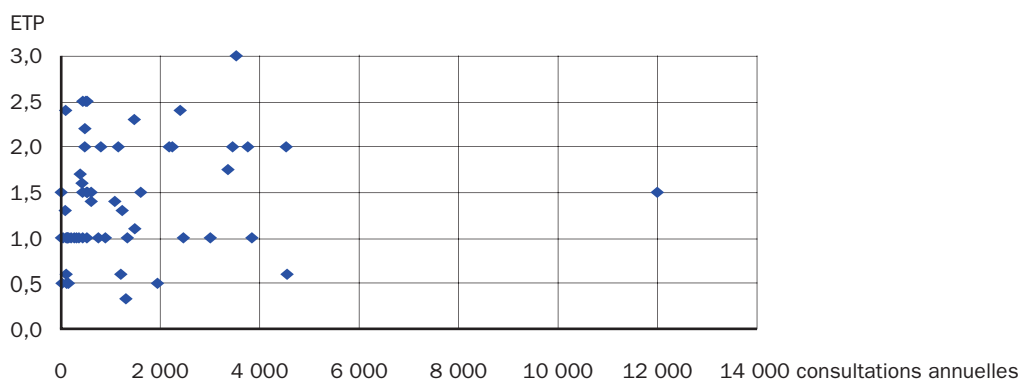
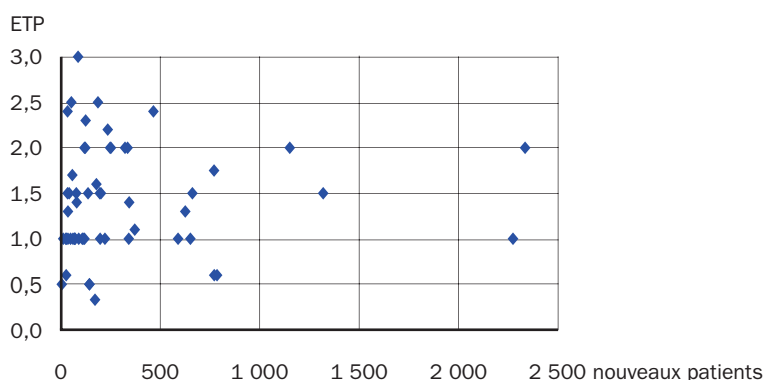
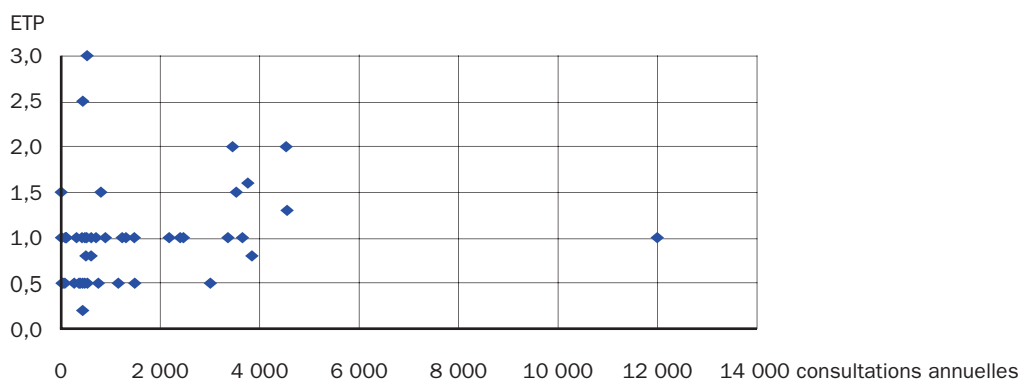
L'activité reste très difficile à apprécier et à comparer, surtout pour les centres multisites. Le nombre de nouveaux malades vus en 2007 varie de 3 à 1500 (1500 pour quatre sites d'un même CR). Le nombre de consultations pour la MR prise en charge varie de 16 à 8000 (8000 pour 7 sites d'un même CR) voire 11993 (mais s'agit il vraiment seulement de MR ?). Un des centres a plus de nouveaux malades que de consultations !

En bref **les indicateurs d'activité sont défailants** et ne peuvent être saisis par les centres, qui le font mal, en dépit du temps médecin ou secrétaire consommé aux dépens d'autres activités. Il faut créer ou renforcer dans les établissements une cellule administrative de gestion et de suivi de l'activité des CR, qui devra être transversale pour les multisites. Il faut trouver des indicateurs pertinents.

Moyens accordés par la labellisation

On ignore quels critères ont été choisis pour l'attribution des moyens. Peut-être était-il nécessaire de soutenir des activités débutantes et certains centres déjà très actifs disposaient-ils avant la labellisation de moyens déjà relativement satisfaisants. Néanmoins on est frappé par l'absence évidente de corrélation entre l'activité et les moyens accordés : par exemple 1 ETP médecin, 1 IDE, 1 SM pour 59 nouveaux malades et 9 hospitalisations de jour en 2007 *versus* 1,5 médecin ETP et 1 SM pour 1318 nouveaux malades et 1922 hospitalisations de jour. Ce type d'exemple pourrait être multiplié. Il faudrait réadapter certaines situations, tout en vérifiant que des moyens non PNMR existants ou promis localement n'ont pas été repris ou annulés par les établissements.

Les graphiques ci-après illustrent l'absence de lien entre le temps médecin alloué (en ETP) et le nombre de consultations réalisées ou de nouveaux patients par an, ni entre le temps de secrétariat (en ETP) et le nombre de consultations réalisées par an.

ETP médecin alloué en fonction du nombre de consultations par an**ETP médecin alloué en fonction du nombre de nouveaux patients par an****ETP secrétaire alloué en fonction du nombre de consultations par an**

Lorsque l'on compare les demandes de postes faites par les CR labellisés en 2004 et les suivantes (2005-2007), il apparaît assez nettement une évolution : les ARC, les ingénieurs de recherche, les coordinateurs, les secrétaires sont plus demandés qu'auparavant. Les postes de techniciens de laboratoire, de conseillers en génétique, les postes partiels, indices d'une mutualisation locale, de psychologues, kinésithérapeutes, ergothérapeutes, orthoptistes apparaissent eux aussi plus souvent. Les postes médicaux sont moins prioritaires, ou moins nombreux. Cette évolution traduit une adaptation par rapport aux besoins, probablement née de l'expérience des CR plus anciens ou peut-être une plus grande intervention des administratifs.

Les moyens autres qu'en emplois sont mal renseignés. Beaucoup de CR ont décrit leur parc informatique ou leur matériel scientifique qui vraisemblablement n'avaient pas été achetés, ou pas entièrement, par les crédits du Plan. Néanmoins on constate que plusieurs établissements ont accepté en fin d'année budgétaire de transformer en matériel informatique ou scientifique, voire en consommables (réactifs) des crédits ressources humaines non utilisés en raison de délais dans les recrutements. (Mais beaucoup l'ont refusé et les crédits ont été perdus par le CR et non par l'établissement.)

Difficultés dans l'obtention des moyens

Plus de la moitié des centres font part de difficultés majeures dans l'obtention des moyens accordés. On peut donc parler d'absence d'équité dans l'accès aux moyens accordés. Dans la plupart des cas, il s'agit de retard à la création budgétaire des postes, d'inadéquation entre les règles du recrutement local et les candidats choisis, de grilles de salaire rigides.

Les difficultés citées concernent aussi bien le personnel médical que non médical. Ce sont :

- des suppressions de postes dans le service (notamment des vacations) en contrepartie des postes accordés dans le cadre du CR ;
- la difficulté de recruter du personnel sur des postes pérennes et les critères administratifs rigides des statuts, pour certains recrutements ;
- des difficultés particulières pour les centres multisites, notamment pour le recrutement de personnel multisite ;
- la difficulté de recruter des ARC, notamment en raison de grilles de salaire non adaptées ;
- les retards dans les recrutements et les procédures de recrutement très lourdes ;
- le non-remplacement de personnel en longue maladie.

«Au total, activité en augmentation avec la labellisation mais risque réel de voir les moyens humains offerts dilués dans la gestion d'une politique de restriction du personnel médical et non médical.»

«Le centre n'a été pleinement opérationnel que plus de deux ans après l'attribution des moyens financiers.»

Quelques centres citent également des difficultés et le temps passé sur des aspects techniques liés aux équipements informatiques : difficultés pour obtenir le matériel informatique et l'installer, problèmes de connexions, problème de disposer des outils statistiques...

Enfin le problème du coût du développement de la biologie est souvent cité : il faudra être attentif aux transferts de technologies de la recherche vers les laboratoires hospitaliers et aux moyens techniques supplémentaires (appareils, réactifs) que supposent ces transferts avec les problèmes habituels de BHN. Les laboratoires de recherche se doivent de se défaire des techniques innovantes, dès qu'elles sont validées. Encore faut-il les accueillir ailleurs dans de bonnes conditions.

«Pour l'activité de biologie, il apparaît nécessaire, de pouvoir disposer d'une ligne budgétaire de fonctionnement, pour l'achat d'anticorps spécifiques (également indispensables pour le diagnostic de l'amylose AL et des autres maladies de dépôts d'immunoglobuline monoclonale), ou des explorations ciblées.»

Relations avec les directions des hôpitaux

De nombreux centres font état de relations difficiles avec la direction de leur hôpital pour la gestion des moyens accordés.

Les difficultés sont :

- le manque d'aide de la part de l'administration, le manque d'un référent dédié entraînent une lourdeur des démarches administratives : démarches récurrentes et peu contributives pour l'utilisation des moyens alloués à la labellisation, informations parcellaires, réponses discordantes... ;
- la difficulté de gérer le budget alloué, malgré de nombreux allers-retours et la nécessité de négocier pour obtenir l'attribution effective des budgets, et leur « sanctuarisation » ;
- le manque de transparence dans la gestion des crédits au niveau de l'hôpital. Il est le plus souvent impossible d'avoir une parfaite lisibilité du budget ;
- l'absence de report des crédits non utilisés d'une année sur l'autre ou en fin d'année sur des orientations budgétaires différentes ;
- les grilles de salaires sous-évaluées (salaires moyens alors qu'il faut du personnel qualifié et expérimenté).

Plusieurs centres expriment l'impression qu'une partie de leur budget sert à combler le déficit de l'hôpital.

«Les ressources humaines allouées au centre de référence en 2006, 2007 et 2008 par le Plan maladies rares n'ont pas pu être respectées et les postes effectivement pourvus sont en pratique beaucoup moins nombreux que la dotation ministérielle (ceci en dépit des demandes réitérées du coordinateur auprès de la direction de l'établissement).»

«De façon tout à fait anormale, la direction des finances de l'établissement a confisqué à deux reprises (2006 et 2007) le budget non utilisé au 31 décembre de chaque année faute d'accompagnement des recrutements (100 000 euros en 2006 et 40 000 euros

en 2007) au lieu de l'attribuer à l'acquisition de matériels et d'équipements diagnostiques.»

«Pressions à différents niveaux pour enlever des vacances médicales au service (dans le cadre d'une politique de restriction budgétaire de l'APHP relayée par le pôle...)... poste de secrétaire a été annulé par la politique actuelle de notre hôpital... [de non] remplacement d'un long arrêt maladie.»

«Nous n'avons pas pu... recruter du personnel sur des postes pérennes, contrairement aux deux autres sites qui ont recruté des PH. Nous n'avons pas pu... affecter ces crédits à des dépenses hors coûts de personnel.»

«Difficultés pour recruter une ARC. Problème pour la mise en adéquation des grilles de l'APHP avec la personne à recruter.»

«Les services économiques ont quelques réticences à pratiquer la sanctuarisation des crédits maladies rares... La création d'une ligne budgétaire bien identifiée faciliterait la gestion... »

«Nous avons subi des pressions insistantes pour que ces crédits soient gérés par le cadre administratif du pôle, qui déciderait seul de leur ventilation et de leur répartition... »

«Nous n'avons pu utiliser la somme allouée en 2007... De même en 2006 nous n'avons pu utiliser les crédits réservés à l'achat d'anticorps monoclonaux... nous ne savons pas du tout ce que sont devenus ces crédits non utilisés mais il est clair qu'ils n'ont pas été reportés sur l'année suivante.»

«Pour le recrutement de la secrétaire, une réelle difficulté existe, car l'administration impose des recrutements en CDI, ce qui nous oblige à recruter une secrétaire médicale titulaire [NDLR : C'est souvent l'inverse!] ce qui réduit énormément le choix des candidats. Nous sommes donc dans une impasse.»

«Il reste très difficile d'obtenir un suivi financier du budget qui nous est alloué... Concernant le recrutement du personnel, il est impossible d'obtenir des réponses claires et définitives.»

«L'impression est que les fonds attribués aux CR servent en partie à combler le déficit de l'APHP.»

«Pour les premiers six mois d'exercice, il existait un reliquat budgétaire significatif, compte tenu du délai entre la labellisation et le recrutement des personnels, ce reliquat malheureusement est passé dans la comptabilité générale de l'établissement.»

«Difficultés de financement des activités multisites gênant l'activité de coordination, l'emploi d'un ARC multisite... »

«Il paraît particulièrement important de bien préciser – rappeler – aux directions générales des CHU la pérennité effective des postes attribués lors de la labellisation.»

«... peu d'aide pour la gestion et les recrutements, cadres infirmiers des services non disponibles pour cette nouvelle charge de travail... On s'est sentis très seuls... »

«Notre problème a été d'aller à la pêche aux réponses à toutes les questions techniques concernant la gestion, les recrutements, le fonctionnement... Beaucoup de réponses discordantes entre ce qui est dit au siège et ce qui est dit localement au niveau des hôpitaux. Beaucoup d'énergie aux dépens de la mise en route réelle du centre.»

«En conclusion, si nous pouvions faire gérer l'argent (sauf celui servant à payer les PH) par des structures type Urcest [Unité de recherche clinique de l'Est parisien] (comme nous faisons pour les PHRC maintenant, car les problèmes sont les mêmes), les centres de référence seraient gérés avec grande rigueur et souplesse propice aux travaux de recherche et aux réunions de réseau.»

Certains, cependant n'affrontent pas ces problèmes :

«Une unité administrative spécifique a été dédiée au centre de référence facilitant l'administration du budget.»

«Nous tenons également à souligner le soutien obtenu auprès de la direction de notre hôpital qui a toujours cherché à simplifier et à accélérer les démarches administratives parfois lourdes.»

Cependant, dans certains établissements, la direction a été un facteur facilitant, soit en dédiant du personnel administratif spécifique, soit en simplifiant et en accélérant les démarches administratives.

Les souhaits des centres qui ont éprouvé des difficultés est de pouvoir suivre une ligne budgétaire spécifique et que soit rappelé aux directions des hôpitaux que les postes créés dans le cadre des CR sont pérennes.

Information, sensibilisation, IECC

Cette activité est très bien décrite par les centres et dans ce domaine, ils semblent tous remplir leur mission auprès des écoles de formation de paramédicaux, des étudiants en médecine, des généralistes (EPU, réunions...). La grande majorité des CR a édité des plaquettes d'information pour les malades et rédigé des fiches pour Orphanet. Certains ont participé à des forums de discussion radiodiffusés ou télévisés ou présenté la (ou les) MR dans des journaux grand public. La plupart des centres considèrent que la labellisation a amélioré la connaissance de la maladie auprès des généralistes, des paramédicaux, voire du public.

« Nous pensons que la sensibilisation est plus nette auprès des médecins que des patients. »

Sur une échelle d'amélioration de 1 à 5 (pas du tout à très nettement), cette amélioration varie de 1 (une fois/67) à 5 (8 fois/67) avec une moyenne de 3,5.

Rapports avec les associations de malades

Là encore une certaine satisfaction naît de la lecture des réponses : tous les centres interagissent avec une ou plusieurs associations. Dans certains cas (maladies malformatives ou métaboliques, par exemple), ceci peut signifier que plusieurs associations (jusqu'à huit) peuvent demander le concours des médecins du CR pour animer des réunions et y développer des informations médicales ou scientifiques. Mais le gain est partagé et des coordinateurs insistent sur les progrès qu'ils ont faits dans la connaissance du vécu de la maladie, par le biais de cette interaction. Certaines enquêtes cliniques sont menées en synergie avec les associations. Quelques associations ont vu le jour après (grâce à) la labellisation.

« La labellisation a permis de renforcer la communication entre l'équipe du centre et l'association, entraînant une reconnaissance de l'expertise de vécu des patients et des familles par l'équipe médicale... Certaines pathologies ont fortement bénéficié des liens étroits établis aussi bien avec les associations qu'avec les familles... »

« L'association de patients... a été créée en 2004. Cette association est extrêmement active. Elle met en place un panel important d'outils d'aide aux patients : un site Web, des brochures d'information, la présence mensuelle sur place, une aide à la recherche et des bulletins semestriels d'information sur la recherche scientifique. Elle a réalisé en 2006 une étude sur la qualité de vie auprès de ses adhérents. Les résultats de l'étude constituant un premier état des lieux a fourni... des pistes d'amélioration sur la prise en compte des besoins des patients. »

« La création d'un CR a permis de faire prendre conscience à ces patients qu'ils ne sont pas isolés et les a sensibilisés à la nécessité de créer une association. »

« Avant la labellisation, chaque association évoluait pour son propre compte, sans échanges réels; le centre était alors sollicité ponctuellement. Actuellement, des rencontres ont été organisées avec des échanges et une volonté de faire aboutir des projets sur le long terme. »

« C'est clairement le label « centre de référence » qui nous a donné cette responsabilité et ce dynamisme. Incontestablement. Après avoir pris contact avec elles [les associations] pour les inviter à une première réunion de notre centre de référence, nous avons établi ensemble un programme de travail; la plupart des associations sont venues à chaque réunion de travail (au rythme de deux par mois), ainsi que des membres de centres de compétence et des membres d'autres centres de référence de la même spécialité ou d'autres maladies. »

« La labellisation a permis d'améliorer les contacts entre les associations et le centre de référence, nous pensons que ces relations sont indispensables et permettent à ces différentes structures de travailler dans le même sens pour le bien des patients et de leurs familles. »

« Ce sont des relations de partenariat très privilégiées qui se développent chaque année un peu plus avec toujours l'objectif d'améliorer la prise en charge globale des malades et leurs familles. »

Il y a quelques notes moins enthousiastes :

« Il est apparu une difficulté inattendue. Au sein de l'association de malades, quelques membres ont fait de la publicité pour une intervention chirurgicale très contestée. Cette intervention n'a que quelques indications tout à fait exceptionnelles. Quelques rares patients ont délibérément été se faire opérer en Espagne, ayant... demandé l'appui du centre de référence pour que ces interventions faites en privé, et a priori non fondées, soient prises en charge par la Sécurité sociale. Le CR a bien entendu émis un refus catégorique. »

« Le rôle du CR est confus à leurs yeux [des associations. Elles]... ont tendance à se décharger sur le CR des problèmes de logistique et à s'immiscer dans notre mission d'expertise médicale et médicosociale. Méconnaissance par les associations du secret médical. »

Ce problème rejoint celui de l'absence fréquente de contrôle scientifique pour le matériel d'information imprimé ou par le Web offert par les associations.

Sur une échelle de 0 à 5, l'amélioration varie de 0 (une fois/68) à 5 (19/68) avec une moyenne à 4,5.

En guise de conclusion :

« Cependant, il apparaît encore nécessaire de rappeler que :

« – chaque partenaire doit rester dans le rôle qui lui revient pour l'amélioration de la prise en charge des patients ;

« – les associations ne sont pas les adversaires mais les partenaires des professionnels de santé.

« Ceci doit rester une préoccupation permanente. »

Organisation des centres de compétence

Il est trop tôt pour juger de l'efficacité de la création des réseaux des CC, qui n'étaient pas prévus au départ du Plan. La demande semble avoir été portée par les associations dans le but de reconnaître les compétences de proximité et de ne pas multiplier les transports vers le CR. Il est certain que la création de ces réseaux a consommé beaucoup de temps, a créé des situations diplomatiques difficiles et, dans certains cas, a déséquilibré des réseaux préexistants. Les centres labellisés les derniers, qui ont dû en même temps mettre en œuvre l'organisation des CR et construire le réseau des CC, sont particulièrement amers. Il est possible qu'avec le temps cette expérience devienne positive. Mais un minimum d'encouragement financier semble nécessaire pour favoriser déplacements, réunions, etc. Tout doit être fait pour encourager la mobilité des personnels (ARC surtout) à l'intérieur du réseau et pour tenter de mutualiser les moyens. Du point de vue des centres de référence, la labellisation des centres de compétence a été compliquée sur le plan administratif et a constitué une charge de travail importante.

Dix-sept centres déclarent n'avoir pas eu de difficulté pour la création des centres de compétence.

Dans certaines pathologies, le réseau était déjà largement constitué : mucoviscidose, SLA, leucodystrophie, hémophilie, hypersomnie, hématologie pédiatrique à travers une société spécifique. Il y a éventuellement un problème de statut pour les centres de ces réseaux, qui n'ont pas été labellisés centre de compétence, alors qu'ils ont une file active et une expérience reconnue. Sont-ils devenus incompetents ?

Parmi les difficultés citées, les premières sont d'ordre administratif : manque de clarté des informations attendues, lourdeur du cahier des charges, définition floue de ce que devait être un centre de compétence, ambiguïté des statuts lorsque le centre de référence comportait plusieurs axes non toujours tous partagés par les CC, difficulté de joindre le ministère ou l'ARH.

La deuxième difficulté est le temps passé par les coordinateurs de centres de référence pour mobiliser et aider les médecins de centres de compétence potentiels (neuf CR). Il a été parfois difficile d'identifier un coordinateur de centre de compétence (cinq fois), lorsque la prise en charge fait appel à des services différents et notamment lorsque la pathologie touchent les adultes et les enfants (trois fois).

La troisième difficulté citée est l'absence de financement spécifique.

Deux centres signalent l'hétérogénéité des centres de compétence et deux l'absence de centres de compétence dans certaines régions.

Aucun financement n'a été obtenu, sauf pour un centre qui monte un registre mais ne précise pas l'origine du financement.

«[Pour les CC, il est difficile de] trouver une stratégie santé publique nationale sans heurter les particularismes locaux.»

«La création de CC a été vue non pas comme une aide au diagnostic et à la prise en charge mais comme un frein potentiel à l'accès vers les CR.»

«La liste [des CC transmise par l'ARH] peut poser problème si elle est utilisée telle quelle pour l'information des malades et des familles... Le CC PACA pour la neurofibromatose comprend les CHU de Nice et de Marseille mais seule Marseille apparaît sur le tableau... En effet, le Pr L. ne pouvait pas être à la fois responsable d'un CR sur les épidermolyses bulleuses et d'un CC... Les compétences de l'équipe niçoise sont ainsi totalement gommées.»

«Flou de la définition des CC.»

«Limitation par le CNCL du nombre des CC alors qu'il existe une grande diversité de maladies endocriniennes... manque de lisibilité des candidats souhaitant être CC.»

«Manque de clarté des informations données par le ministère.»

«Les quatorze centres de compétence créés sont hétérogènes dans l'éventail de leurs équipes et donc de leurs niveau de compétence et d'expérience. La difficulté rencontrée est double. Elle concerne la prise en charge chirurgicale des ADS (anomalies du développement sexuel) les plus sévères d'une part, d'autre part la problématique du choix du sexe d'éducation à la naissance des ADS lorsqu'elle se pose. Les centres de compétence ne sont pas tous d'un niveau équivalent. L'encadrement de la démarche diagnostique à la naissance (protocole) et les progrès de la biologie moléculaire rendant plus accessible l'analyse de gènes rarement impliqués devraient l'un et l'autre contribuer à améliorer cette situation. C'est vers cet objectif que nous travaillons. La compétence et l'expérience du premier spécialiste impliqué restera toujours le facteur limitant.»

«La circulaire [concernant les CC] est peu claire pour les non initiés. Il existe un enjeu d'affichage pour les centres candidats et des difficultés relationnelles sont attendues. La constitution des dossiers pour les centres de compétence a demandé un travail supplémentaire important à ces centres alors qu'il ne leur était proposé aucun moyen ni autre forme de retour positif.»

«[Nous avons passé un] temps considérable à monter les dossiers, rencontres multiples, diplomatie... Difficultés de concilier le souhait de limiter le nombre de CC avec la nécessaire proximité géographique en cas d'urgence.»

«Complexité du dossier par rapport à l'ensemble de moyens donnés aux CC candidats.»

«Le choix des CC communs entre plusieurs CR exclut certains centres de haut niveau dans notre thématique alors que des centres moins experts sont labellisés.»

«Le réseau de centres de compétence proposé par notre centre n'a pas été accepté, et seuls les centres de compétence proposés par le centre sur les maladies osseuses constitutionnelles ont été agréés. La collaboration avec ces centres, qui souvent n'ont aucune expérience dans la prise en charge des dysplasies fibreuses des os (car ce sont des centres avec des compétences dans les maladies génétiques, dont les problématiques sont différentes de la dysplasie fibreuse des os, dont la révélation est souvent assez tardive) est cliniquement artificielle.»

«Nous aurions préféré que la création des CC intervienne après une structuration plus importante de nos six centres associés.»

Dans certains cas, les CR ont refusé les CC :

«Nous n'avons pas demandé de CC en pédiatrie... Cela compliquait les bonnes relations qui existent entre tous les centres d'hémo-oncologie pédiatrique.»

«Nous pensons que les patients devaient pouvoir bénéficier d'avis d'experts et qu'un réseau de médecins ayant cette expertise désignés par le centre de référence était préférable à la constitution de centres de compétence anonymes.»

«[Il existe une] opposition des sociétés savantes de chirurgie pédiatrique à la création de centres de compétence.»

Épidémiologie, essais thérapeutiques, recherche clinique et fondamentale¹

L'épidémiologie proprement dite reste un des parents pauvres, faute de moyens (InVS mal doté pour le PNMR), de compétence et d'outils appropriés. Cependant le paysage est un peu moins désertique que celui de l'autoévaluation des 35 premiers CR labellisés. Des travaux sont initiés à l'échelon régional, national, voire Européen, mais dans ce dernier cas à l'initiative d'autres pays que la France (Danemark, par exemple).

En revanche, la création et le suivi de cohortes ont indiscutablement progressé, de même que l'utilisation de Cemara, qui suscitait beaucoup de réticences au début. L'équipe du Pr Landais (Necker, Paris) est citée par de nombreux CR qui se sont appuyés, sur ses compétences. Les centres de la Feclad (Fédération des centres labellisés pour les anomalies du développement) sont sûrement les pionniers en la matière.

Les essais thérapeutiques sont nombreux, financés par les PHRC, l'industrie ou d'autres crédits de recherche. En ce domaine, les CR remplissent parfaitement leurs missions et il est inutile d'en détailler les aspects, aussi divers que les thématiques des CR.

La recherche clinique et fondamentale est menée de front par la plupart des CR et les liens scientifiques, institutionnels et financiers entre les CR et les unités de recherche Inserm ou universitaires sont étroitement tissés, assurant une synergie qui est l'âme même du Plan.

Cette zone d'excellence doit être soutenue et favorisée.

Beaucoup de ces recherches se font à l'échelle européenne ou transatlantique.

Certains réseaux européens ont été initiés et soutenus par des CR français.

«À l'échelle européenne : (essais thérapeutiques, registres communs, financements...). De 2002 à 2005, un réseau thématique européen (EN-Vie)... groupant neuf centres de référence européens, financé par le 5^e programme cadre de la Commission européenne (QLG1-CT-2002-01686), a permis de créer un réseau d'expertise européen et la mise en place d'une véritable filière de soin que la labellisation est venue prolonger. La labellisation a également permis de poursuivre les collaborations au niveau européen :

« - d'assurer une prise en charge de proximité de qualité en assurant assistance individuelle et dissémination de recommandations de bonne pratique homogène pour des patients migrants ou voyageant fréquemment dans ces neufs pays;

« - de faire progresser l'expertise des centres européens de plus petite taille;

« - d'augmenter les connaissances dans ces domaines en collectant des données cliniques et épidémiologiques et des échantillons biologiques à large échelle permettant la réalisation de deux études prospectives majeures et de cinq études publiées dans des revues internationales à facteur d'impact élevé. Cette filière s'est élargie récemment à l'Autriche et à la Suède, qui participent à des projets collaboratifs.»

Divers

Il faut ajouter d'autres activités, en particulier humanitaires des CR : ainsi un CR signale une forte activité humanitaire par l'intermédiaire de la Chaîne de l'espoir avec nombreuses missions annuelles en Afrique et en Asie, et une politique d'accueil et de formation de médecins et paramédicaux hors UE très active.

Publications

La liste des publications et parfois les TAP ont été fournis par les CR. Ces publications sont soit des travaux originaux de niveau international, souvent dans des revues prestigieuses, soit des revues générales en anglais demandées par des revues internationales (éditoriaux), soit des revues en français à des fins d'information et de formation. On est là aussi frappé par l'excellence de cette production et par sa variété, qui illustre à la fois des travaux fondamentaux (physiopathologie, génétique, création de modèles animaux), des recherches clinico-biologiques qui sont souvent des recherches à partir des cohortes sur les relations génotype/phénotype, des résultats d'essais thérapeutiques. Dans quelques cas (12/83), des publications ou des travaux en cours concernent les sciences humaines et sociales. On souhaiterait voir ce champ favorisé lors du prochain Plan. Les sciences humaines et la psychiatrie restent dans la brume au sein du paysage des CR.

1. Voir aussi document du GIS-Institut des maladies rares.

Conclusion

L'analyse des dossiers des CR, qui permet un aperçu global sur les effets du plan est un travail enrichissant et roboratif. Le Plan vu sous cet angle est un succès évident, en ce qui concerne les progrès dans la prise en charge, l'information, la recherche. Il est clair qu'une infrastructure solide a été construite, avec bien entendu, des imperfections qu'il faudra gommer et des axes qu'il faudra affermir ou moduler. Il faut continuer à construire sur ce socle. Il faut favoriser les initiatives plurielles (fédération des CR à Bordeaux, Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal à Lyon...). Il faut aider les coordinateurs en allégeant et en soutenant la partie administrative de leur mission, en assouplissant l'utilisation des moyens. Il faut veiller à ce que les CR soient acceptés et intégrés dans les politiques des établissements, aussi bien par les équipes de direction que par les médecins non concernés par les CR. Au prix de quelques ajustements, les CR existants et à venir pourront continuer leur mission. Ils ont clairement montré leur capacité à le faire et justifié dans leur majorité les décisions de labellisation.

Annexe 9

Rapport de la Conférence d'évaluation des 8 et 9 janvier 2009

Cemka-Eval

19 mars 2009

Introduction

Le Comité d'évaluation (Codev), chargé, au sein du Haut Conseil de la santé publique, de l'évaluation du Plan national maladies rares (PNMR) a organisé une conférence d'évaluation qui s'est tenue à Paris les 8 et 9 janvier 2009.

Les objectifs de cette conférence étaient :

- d'étayer les réflexions du Codev ;
- d'approfondir certaines questions et y apporter des réponses ou des compléments de réponse ;
- de discuter des propositions qu'il sera amené à formuler pour l'avenir.

Cette conférence a réuni plus de 200 participants issus de centres de référence, d'associations de malades, de partenaires institutionnels, qui ont participé à cinq ateliers sur les thèmes suivants.

Atelier I : épidémiologie (Axe 1)

- Présidente : Anne Tursz (HCSP, Cermes)
- Rapporteur : Christine Cans (Registre des handicaps de l'enfant de l'Isère)

Atelier II : dépistage (Axe 5)

- Président : Gil Tchernia (Codev, Centre d'information et de dépistage de la drépanocytose, Paris)
- Rapporteur : Ashveen Peerbaye (Latts — CNRS/École nationale des ponts et chaussées/université de Marne-la-Vallée)

Atelier III : la prise en charge (Axes 6 et 2)

- Présidente : Bernadette Roussille (Codev, IGAS)
- Rapporteur : Jean-Claude Roujeau (Centre de référence pour les dermatoses bulleuses acquises toxiques et auto-immunes, Créteil)

Atelier IV : formation des professionnels et informations des malades (Axes 3, 4 et 8)

- Présidente : Dominique Le Bœuf (HCSP, Saint-Joseph)
- Rapporteur : Christel Nourissier (Eurordis)

Atelier V : médicament, recherche, partenariats nationaux et européens (Axes 7, 9 et 10)

- Président : Fernand Sauer (HCSP, EMEA)
- Rapporteur : Jean-Hugues Trouvin (HCSP, Ageps)

Le présent document rapporte la synthèse des discussions qui ont eu lieu dans chaque atelier.

Atelier I. Épidémiologie

L'atelier a rassemblé 36 participants représentant tous les secteurs impliqués : 18 représentants de centres de référence, 6 membres d'associations, 2 directeurs de registres, 3 professionnels de l'InVS, 5 professionnels de l'Institut de santé publique (ISP) de l'Inserm et 2 divers. Le groupe ne comportait que 6 épidémiologistes.

Les constats concernant l'axe « épidémiologie » (axe 1), dressés par le HCSP dans le cadre de l'évaluation du PNMR, ont été rappelés, ainsi que les mesures prévues dans l'axe 1.

Les mesures

1. Mettre en place et coordonner la surveillance épidémiologique des maladies rares, en :
 - développant une nomenclature et une classification adaptée aux maladies rares, en collaboration avec les instances internationales : l'Organisation mondiale de la santé et les instances européennes, notamment avec la Rare Disease Task Force ;
 - mettant en place une concertation avec les différents partenaires (instances internationales,

professionnels de santé, notamment les centres de référence de maladies rares et les associations de malades) afin :

- d'établir un ordre de priorité des maladies à suivre en termes d'incidence, de prévalence, de gravité, de morbidité, de handicap et de mortalité ;
- de définir des outils de surveillance épidémiologique adaptés ;
- élaborant, avec les professionnels concernés et les associations de malades, un cahier des charges épidémiologique des centres de référence ;
- apportant une expertise méthodologique aux centres de référence pour leur permettre de remplir leur mission de surveillance épidémiologique par :
 - un soutien pour la mise en place d'un recueil de données homogènes et pertinentes, de bases de données, de méthodes statistiques adaptées, avec la collaboration des services de santé publique des centres hospitaliers ;
 - une organisation adaptée de la remontée d'informations ;
 - une aide logistique pour l'analyse et la synthèse des données recueillies ;
- mobilisant l'ensemble des bases de données existantes :
 - l'enregistrement des certificats de décès, géré par l'Inserm (le CépiDc) ;
 - les déclarations d'affections de longue durée (ALD) qui permettent d'identifier clairement quelques maladies ou groupes de maladies rares ;
 - le programme médicalisé des systèmes d'information (PMSI), les fichiers des commissions départementales d'éducation spéciale (CDES), des commissions techniques d'orientation et de reclassement professionnel (Cotorep) et les bases de données des laboratoires (suivi des médicaments orphelins ou traceurs, données d'exams de diagnostic des laboratoires de génétique...);
- poursuivant le développement des registres de maladies rares avec :
 - le maintien de la politique d'appel d'offres pour la mise en place des registres de maladies rares, initiée par le Comité national des registres (CNR) en mai 2004 ;
 - la création d'un sous-comité du CNR permettant de qualifier les registres de maladies rares selon une procédure adaptée (modification de l'arrêté définissant les missions du CNR et son règlement intérieur) ;
- mettant en place une étude épidémiologique sur la mortalité due aux maladies rares, à partir des certificats de décès ;
- recueillant des données sur le handicap et sur l'insertion sociale, scolaire et professionnelle des malades ;
- élaborant une synthèse sur l'épidémiologie des maladies rares et en assurant une large diffusion, notamment auprès de l'ensemble des partenaires institutionnels, professionnels, associatifs et du grand public.

2. Favoriser les projets de recherche, pour développer :

- des outils génériques d'épidémiologie (ex. : questionnaires de bases de données) ;
- des projets de recherche clinique, y compris des essais thérapeutiques à partir des centres de référence ou des registres.

Toute la partie 1 de ce programme a été confiée à un opérateur unique, l'Institut de veille sanitaire (InVS) et la partie 2 à la structure de coordination de la recherche sur les maladies rares, née de l'actuel groupement d'intérêt scientifique Maladies rares (GIS-Institut des maladies rares).

Il a été rappelé que l'InVS devait recevoir 500 000 euros par an, soit 2 millions d'euros sur la durée du Plan (ce qui n'a finalement pas été le cas) et souligné que, par rapport aux autres ateliers, l'atelier 1 devait faire porter ses travaux sur un unique objet aux contours relativement bien cernés (l'épidémiologie) et que les discussions devaient donc porter sur ce seul sujet, sans digressions vers des sujets connexes quel qu'en soit l'intérêt.

Les constats faits par le Codev du HCSP sur l'axe 1 peuvent se résumer en un point très simple : face à une difficulté de base majeure (le nombre considérable de maladies rares) et à un investissement financier insuffisant, l'excès d'ambition de l'axe 1 est évident, mais on peut également noter des réalisations importantes, notamment la mise en place d'une politique de registres.

L'atelier a donc tenté de répondre aux questions suivantes : Comment valoriser l'acquis ? Que développer ? Avec quel(s) opérateur(s) ?

Après une présentation par l'InVS des travaux qu'il a réalisés dans le cadre du Plan, les discussions de l'atelier ont été structurées en deux parties :

- la surveillance épidémiologique en général ;
- le suivi d'indicateurs spécifiques, études, recherche.

Pour chaque problématique abordée, il était convenu de réfléchir au contenu précis de la problématique, aux données (existantes ou à créer), aux méthodes et outils, aux opérateurs et partenariats et à l'organisation future.

Les travaux réalisés par l'InVS

En préalable aux discussions, un état des lieux des travaux réalisés par l'InVS dans le cadre du PNMR, sur la période 2005-2008, a été présenté par le Dr Juliette Bloch, responsable du département des maladies chroniques et des traumatismes à l'InVS.

Contexte

Juliette Bloch a tout d'abord rappelé que l'InVS est une structure créée sur le modèle des CDC américains, plus tournée vers la réaction face aux crises sanitaires que vers la recherche, et qu'aux États-Unis les problématiques liées aux maladies rares sont abordées par les NIH.

Seul un financement partiel a été reçu dans le cadre du PNMR. Le travail a dû être fait avec un nombre insuffisant d'équivalents temps plein (ETP) :

- monitrice d'études cliniques (1 ETP depuis novembre 2006);
- médecin épidémiologiste (0,3 ETP de juin 2005 à février 2007, puis 0,8 ETP de février 2007 à janvier 2008).

Travaux menés

Priorisation des maladies rares : le rapport est en cours de finalisation. Il s'agissait de trouver des indicateurs pour classer les pathologies selon un ordre de priorité pour le suivi, en termes d'incidence, de prévalence, de gravité, de morbidité, de handicap et de létalité.

- La première étape a consisté en l'interrogation d'experts selon la méthode Delphi.
- Ce travail a conduit à l'élaboration de deux scores : score de poids sur la santé publique (PSP) et score de possibilité d'intervention (SPI).
- Environ 400 pathologies ont pu ainsi être classées selon ces scores.
- Cette priorisation n'est pas toujours bien vécue par les associations de patients.

Élaboration d'un questionnaire centré sur le retentissement social.

- Il enregistre en particulier le délai au diagnostic, la lourdeur de la prise en charge et le retentissement de la maladie sur le patient et sa famille.
- Il a été testé dans un centre de référence.
- Il doit être adapté aux spécificités des pathologies étudiées.
- Pour 2009, il est prévu que des enquêtes ponctuelles soient réalisées dans les centres de référence, via l'outil mis en place par l'InVS, sur un certain nombre de pathologies retenues par l'InVS.

Collaboration de l'InVS à deux groupes de travail pilotés par la CNSA sur la remontée d'information des maisons départementales des personnes atteintes de handicap (MDPH) : « données locales-partage des informations territoriales » et « handicaps rares ».

Études sur la mortalité : plusieurs études (drépanocytose, déficit immunitaire, mucoviscidose) ont été menées à partir des données du Cépi-DC.

Fiches de mortalité et/ou études du PMSI : il s'agit de documents en cours de rédaction sur les pathologies sélectionnées par le travail de priorisation et pour lesquelles il existe un code CIM-10 spécifique.

Mise en place du Comité national des registres des maladies rares fin 2007.

- Secrétariat assuré conjointement par l'InVS et l'Inserm.
- À la suite du premier appel à qualification de 2008, 26 projets ont été soumis, 11 ont été présélectionnés et 6 registres ont été labellisés (mais non financés).

Pour l'InVS, l'axe épidémiologie du PNMR correspond davantage à des travaux de recherche qu'à de la surveillance épidémiologique au sens classique du terme, d'où un manque de coordination des acteurs qui auraient été les plus pertinents, et notamment l'absence d'articulation entre les parties 1 et 2 de l'axe 1. Par ailleurs J. Bloch a noté que, par rapport à l'objectif d'apport d'une expertise méthodologique aux centres de référence, il y a eu très peu de demandes spontanées.

La surveillance épidémiologique en général

Afin de cadrer les discussions du groupe, on lui a proposé les questions suivantes :

- Peut-on « surveiller » les maladies rares ?
- À partir de quel système d'identification (classification, nomenclature, thésaurus...)?
- Que surveiller : la fréquence ? l'émergence (notion de vigilance) ? le recours aux soins ?
- La « priorisation » des maladies rares est-elle un objectif utile ?
- Quel est le bon opérateur ? l'InVS ? un ou plusieurs autres ?

Des discussions, il est ressorti les points suivants.

Peu de sources de données médico-administratives sont utilisables pour la surveillance des maladies rares

- Les certificats de décès (CépiDc) : ils représentent la seule source statistique sanitaire exhaustive en France, mais il existe des erreurs dans la certification des causes de décès.
- Le PMSI permet d'identifier les malades pour une pathologie donnée lorsqu'il existe un traitement spécifique.
- Les ALD : il s'agit d'une source peu pertinente car les ALD sont agrégées et donc peu spécifiques.
- Les données des MDPH : ces dernières sont de création récente et le recueil de données y est balbutiant (notamment par manque de moyens).

Les difficultés du dénombrement

Une des principales difficultés du dénombrement via des bases telles que celle du CépiDc ou du PMSI est l'absence de code spécifique dans la CIM-10. Seules 150 pathologies ont un code spécifique.

Lorsqu'il est réalisable, le dénombrement, ou du moins une approche raisonnable de la fréquence d'une pathologie, nécessite une collecte multisource, avec recoupement, technique longue et souvent difficile.

L'exhaustivité est parfois impossible à obtenir : diagnostics tardifs, multiplicité des formes d'une même pathologie, patients suivis seulement par un médecin généraliste (impossibles à identifier s'ils ne prennent pas un traitement traceur spécifique).

Toutefois, le dénombrement apparaît important aux yeux des patients, qui se sentent plus « visibles » lorsque leur nombre est connu, pour les professionnels, voire pour l'industrie pharmaceutique. Cet objectif ne doit donc pas être abandonné.

Une estimation du nombre total de patients atteints de maladie rare semble également importante pour le pilotage du PNMR, en particulier dans la discussion sur l'adéquation des moyens aux besoins.

Un certain niveau de dénombrement doit être atteint et le pourcentage de cas probablement manquants estimé, afin de ne pas lancer des études à partir de données trop entachées de biais de sélection.

Toutefois il faut admettre que le dénombrement n'est pas un objectif obligatoire et nombre de participants de l'atelier ont estimé qu'il faut « savoir en faire son deuil », et non pas une obsession. Le réalisme et les problèmes de faisabilité sont à mettre en balance.

Plusieurs participants ont insisté sur le fait qu'il était possible et souhaitable de mieux connaître une pathologie, même si on ne peut estimer sa fréquence. Il a été rappelé que de nombreux travaux épidémiologiques concernent des pathologies dont la prévalence est très mal estimée.

Les formes du dénombrement

Les registres tels que définis réglementairement n'apparaissent pas adaptés à la problématique des maladies rares : l'exhaustivité est le plus souvent impossible, la base géographique nécessaire est souvent difficile à définir et à délimiter, et l'enregistrement en continu, et surtout en temps réel, est complexe du fait des diagnostics tardifs. Finalement on reste attaché à la notion de registre surtout parce que c'est la seule collection de données sur les maladies rares qui soit actuellement reconnue et « labellisable », notamment par l'Inserm.

Mais il est apparu important de dire qu'il faut pouvoir sortir du « carcan registre » et recommander la mise en place d'enquêtes épidémiologiques ponctuelles ou de cohortes, plus pertinentes dans certains cas.

La priorisation des maladies rares

Les objectifs de la priorisation ont été longuement discutés. Dans la discussion, il est bien apparu que, théoriquement, on doit pouvoir distinguer :

- l'établissement de priorités pour la surveillance épidémiologique ;
- et l'identification de maladies qui seraient prioritaires pour le traitement et la prise en charge.

En pratique, la définition de secteurs prioritaires en épidémiologie et l'aide à la décision politique sont tellement liées qu'il y a nécessairement un risque de dérapage de l'une vers l'autre. D'ailleurs les intitulés même des scores élaborés par l'InVS (score de poids sur la santé publique, score

de possibilité d'intervention) traduisent bien l'impact de la priorisation en termes de politique de santé (ce qui relève d'ailleurs du rôle de l'InVS).

Tous les participants de l'atelier se sont accordés pour affirmer qu'un des buts de la priorisation doit être d'aider les politiques à prendre des décisions afin d'assurer une meilleure équité à tous les patients atteints de maladie rare.

L'InVS n'est pas le bon opérateur

Tous les participants, à commencer par les représentants de l'InVS, ont convenu que cette institution n'est pas le bon opérateur, en tous cas pas l'opérateur unique, pour l'ensemble de cet axe, dont les objectifs et les projets relèvent, pour la plupart, davantage de travaux de recherche.

Le suivi d'indicateurs spécifiques, les études et recherches

Les questions posées étaient les suivantes :

- Quels thèmes aborder/privilégier ? La prise en charge thérapeutique ? La vie sociale ? L'insertion scolaire et professionnelle ? Le recours aux structures spécialisées (médicales, sociales, psychologiques...) ? La mortalité ?
- Comment créer et faire vivre les bases de données nécessaires à ces études et à la recherche ?
- Comment répondre à cette question en termes d'opérateurs, de méthodes, de protection des personnes... ?
- Comment apporter un soutien méthodologique aux centres de référence pour la création de bases de données ?
- Quels outils, logiciels pour la création de ces bases de données ? Doit-on labelliser ces outils ?
- Quel est le rôle de ces bases de données : recherche clinique et thérapeutique ; recherche en épidémiologie génétique ; articulation avec la recherche fondamentale ?
- Comment mettre les bases en réseau, en France, et au-delà ?
- Quelles articulations entre les registres et les bases de données et cohortes des centres de référence ?
- Comment mutualiser les petits registres ?
- Quel rôle pour l'Inserm ? Pour l'université et les départements de santé publique des hôpitaux ? Les départements d'information médicale et le PMSI ?
- *In fine*, peut-on « inventer » un système permettant de fonder les études épidémiologiques, en sciences humaines et sociales, la recherche thérapeutique et la recherche fondamentale sur les mêmes bases de données, de grande taille car mutualisées (au niveau national, européen, voire international) ?
- Comment organiser cette mutualisation ? Doit-on imaginer la création de structures centralisées ? Quel rôle pour l'Institut de santé publique de l'Inserm ?

Ces multiples questions tournaient en fait autour de trois grandes problématiques, qui ont été au cœur des débats : la création des bases de données, les aspects techniques (mode de recueil des données, ARC...) et les partenariats.

Les bases de données des centres de référence

Elles apparaissent comme essentielles aux centres de référence. Leur dénomination (registres, cohortes, base de données...) n'est pas un problème très important ; on l'a vu, les registres ne sont pas véritablement des registres classiques dans le cas des maladies rares et ce qui importe vraiment c'est de constituer des bases comportant un nombre de cas suffisants pour « brancher » différents types de recherche, et de pouvoir suivre ces cas de manière longitudinale. Comme précédemment indiqué à propos des difficultés du dénombrement, on doit avoir, dans ces bases de données, une idée bien étayée du niveau d'exhaustivité afin d'éviter les études prenant appui sur des données biaisées.

Peut-on envisager un socle commun ?

L'idée de disposer d'un socle commun (ou *minimum data set*) a séduit tous les participants, mais des questions concrètes se posent.

- Pour quels objectifs construire un socle commun ?
- Le nombre de variables communes apparaît relativement limité : caractéristiques des parents, délai au diagnostic, aides, insertion à l'école, hospitalisations, QI...). Les autres variables sont spécifiques à chaque pathologie. Certaines, souhaitées par les chercheurs en épidémiologie génétique, portant sur les apparentés, sont complexes à recueillir et ne sauraient être enregistrées de façon systématique.
- Il est à noter que l'InVS a déjà réfléchi à une remontée d'informations sur le principe d'un socle commun, mais a abandonné cette idée pour le moment.

- L'InVS a envisagé un système de déclaration obligatoire anonyme des maladies rares, ce qui pourrait permettre de constituer le socle commun. Ce système devrait être prévu avec un identifiant unique et un système de décryptage et d'identification des doublons comme cela a été fait pour le VIH. Ce choix repose sur une décision politique et il ne faut pas oublier que l'exhaustivité est loin d'être atteinte pour beaucoup de maladies à déclaration obligatoire.
- Quelle que soit sa forme, le socle commun constituerait une source de données intéressante, mais il faut être conscient que l'exhaustivité ne serait pas garantie.
- Différents « pétales » doivent être prévus autour du socle commun, pour les différents types de données qu'on souhaite recueillir : information familiale pour l'épidémiologie génétique par exemple... Il apparaît pertinent d'associer les différentes disciplines contributives de la santé publique, dont les sciences humaines et sociales.
- Les problèmes d'articulation de ce socle commun avec le dossier médical existant dans certains CHU ont été évoqués.

Les problèmes techniques de recueil de données, les outils

Avec les problèmes de financement, ils constituent l'obsession des centres de référence.

On observe, au niveau des centres de référence, une multiplicité d'outils pour la gestion des bases de données.

Même si chaque centre de référence défend son outil, la pertinence de disposer d'un outil unique est ressentie.

La réflexion sur le choix d'un outil commun soulève divers problèmes, en particulier :

- le choix d'une base française *versus* la nécessité de se caler d'ores et déjà sur une base européenne, pour ne pas multiplier les recueils en cas de travaux à l'échelle européenne (échelle pertinente compte tenu de la faible fréquence de certaines maladies rares) ;
- la nécessité d'avoir un outil multilingue ;
- le choix des indicateurs à recueillir via cet outil, les centres de référence et l'InVS ayant des attentes différentes ;
- le coût de l'outil qui doit être pris en compte (grande variabilité pour les logiciels existants).

Différents outils/logiciels existants ont été décrits :

- notamment le logiciel Cemara (adossé à un pôle universitaire), qui est utilisé par différents centres de référence (une trentaine actuellement et une quinzaine en cours d'adhésion) et qui aurait vocation à « s'europaniser ». Il apparaît nécessaire de dresser un bilan des centres l'utilisant et des données produites en les agrégeant. Les avis sont partagés sur ce logiciel. Il fournit des indicateurs très utiles aux centres de référence mais peu d'informations utiles pour l'InVS ;
- d'autres outils, dont le logiciel mis en place à l'hôpital Trousseau, qui intègre la gestion au quotidien de la file active du centre (gestion des rendez-vous...) et apparaît pour certains davantage concilier les attentes des centres de référence et celles de l'InVS ;
- l'existence d'outils différents au sein des centres de référence implique une multiplicité d'outils à gérer pour les centres de compétence, qui travaillent avec différents centres de référence, donc sur différentes maladies rares et bases de données, avec des conséquences négatives (charge de travail, redondances...).

Les participants de l'atelier ont surtout mis l'accent sur le côté pratique du recueil de données et en particulier le caractère très chronophage de ces recueils. Or les centres de référence n'ont pas les moyens d'assurer ce monitoring. Ils insistent sur le besoin d'assistants de recherche clinique recrutés spécifiquement pour ce recueil.

Ils insistent surtout sur la nécessaire pérennisation de ces postes et des crédits alloués pour cette tâche.

L'exemple de l'organisation testée pour les cancers de l'enfant a été donné : un pool d'assistants de recherche clinique a été constitué pour recueillir les données dans toutes les régions et cette expérience a été une réussite. Il apparaît également intéressant de pouvoir mutualiser la formation et le travail des assistants de recherche clinique sur différentes pathologies, en trouvant des articulations.

Le temps nécessaire pour analyser les données semble occuper une place importante au niveau des centres de référence.

Les centres de référence estiment qu'ils sont très souvent sollicités pour répondre à différentes évaluations, sans que leur soient forcément posées les questions qui les intéressent et pour lesquelles ils souhaiteraient disposer d'informations agrégées au niveau national (cette demande recoupe en partie le bilan souhaité par rapport au logiciel Cemara).

Enfin, curieusement, face à tous ces problèmes liés à la collecte et aux outils de recueil, qui ne

peuvent que retentir sur la qualité des données, on note une très faible demande en termes de soutien méthodologique.

Les partenariats, la mutualisation

Le souhait exprimé par beaucoup de travailler avec un outil commun ou le concept de socle commun sont révélateurs de ce besoin de travailler en partenariat. Par ailleurs, un directeur de centre de référence a suggéré de rassembler tous les acquis et toutes les expériences des centres de référence dans l'optique d'une entraide mutuelle et d'une mutualisation des idées les plus productives et des outils et techniques les plus performants.

Propositions

À l'issue du séminaire, une synthèse a été faite dont ont émergé les propositions suivantes.

- Faire le bilan des réalisations des centres de référence et réfléchir à la pertinence de proposer un logiciel commun à tous les centres de référence dans le cadre d'une Conférence de consensus des centres de référence, ou d'une réunion annuelle plus informelle. Ce projet a fait l'objet de deux propositions quant au mode d'organisation : réunion sous l'égide de la DHOS, de la HAS, de l'InVS et de l'ISP-Inserm, ou organisation émanant du « terrain », effectuée par les centres de référence eux-mêmes.
- Mettre en place une structure de soutien méthodologique à la recherche : ce rôle pourrait être confié à l'ISP-Inserm en association avec l'InVS.
- Lancer, à partir de l'exemple des maladies rares, une dynamique de Health System Research, qui permettrait d'associer les différentes disciplines contributives de la santé publique (épidémiologie et sciences humaines et sociales) et de recueillir à la fois des données quantitatives et qualitatives. Ceci paraît d'autant plus justifié que les études en sciences humaines et sociales sont particulièrement à développer dans le domaine des maladies rares.
- Recommander l'utilisation de la nomenclature Orphanet (traduite en six langues) et qui est à la base de la révision de la CIM-10 (contact : Ana Rath).
- Utiliser des outils de collecte multilingues et créer des bases de données multilingues (en anglais en tous cas).
- Mettre en place une instance, autre que le Comité national des registres, qui pourrait donner des labels de qualité à des structures/outils autres que les registres, mais adaptées à la problématique des maladies rares. Cette instance pourrait être l'ISP-Inserm ou le GIS-Institut des maladies rares. Il a été rappelé que ce type de label permettait de solliciter divers types de financements et était donc très important.

Enfin, le groupe a insisté sur :

- la nécessité de conserver un axe « épidémiologie » dans le prochain Plan ;
- le besoin de formation compte tenu de la relative pauvreté des ressources en épidémiologie dans le domaine des maladies rares. À ce titre, des pistes doivent être envisagées comme la création de postes d'internes de santé publique dans les centres de référence ou les registres ;
- son rôle de garant que des indicateurs d'évaluation du PNMR 2 seront mis au point dès l'élaboration de ce prochain Plan.

Atelier II. Dépistage

Cet atelier a rassemblé 25 participants représentant des centres de référence, des associations, des structures de recherche en sciences sociales, l'Agence de biomédecine, l'Association française pour la prévention et le dépistage des handicaps de l'enfant (AFDPHE) et Orphanet.

L'atelier s'accorde sur un constat : un retard français très important en matière de dépistage

L'axe 5 (dépistage) est l'un des points faibles du PNMR. La France, en dépit de sa stature de leader européen pour les maladies rares, accuse un réel retard en matière de dépistage en comparaison avec d'autres pays européens tels que l'Autriche, la Suisse, le Royaume-Uni, les Pays-Bas et avec les États-Unis.

En France, il existe des freins quant à une politique organisée de dépistage.

L'exemple de la surdité congénitale est représentatif des difficultés françaises dans ce domaine. Alors que le comité d'éthique était sur le point de se prononcer en faveur du dépistage néonatal

systématique de la surdité congénitale, une association de sourds a fait pression et la conclusion rejetant pour le moment le dépistage systématique est en contradiction avec le reste du rapport. Certains pays ont considérablement élargi le champ du dépistage néonatal des maladies métaboliques grâce à la spectrométrie de masse : des automates très puissants permettent la réalisation de plus de trente tests diagnostiques par nouveau-né. Il faut néanmoins préciser que les machines de spectrométrie dépistent les maladies métaboliques et ne dépistent, pour le moment, ni la drépanocytose, ni la mucoviscidose.

Les appareils de spectrométrie de masse sont c teux, mais accessibles, et pourraient être davantage importés par la France et utilisés par les services hospitaliers. Le problème n'est cependant pas tant le c t des machines que celui de l'organisation raisonnée du dépistage néonatal à l'échelon national.

Une réflexion sur les facteurs de blocage en matière de dépistage en France

L'atelier évoque plusieurs facteurs freinant les politiques de dépistage.

- Insuffisance des moyens alloués aux politiques de dépistage.
- Coût estimé d'un dépistage systématique (ex : 20 millions d'euros pour le dépistage de la surdité congénitale) qui appar it élevé aux responsables de santé publique.
- Insuffisance de propositions de financement spécifique et de projets fléchés dans le cadre du PNMR.
- Résistances et réticences à l'ouverture d'un débat sur le dépistage en France : de la part des politiques, des professionnels de santé, des associations.
- Controverses autour, de l'utilité de certains dépistages (rapport c t-bénéfice, insuffisance de fiabilité des techniques dans certains cas ; il faut prendre en compte le c t financier et psychologique des faux positifs).
- Problèmes organisationnels et institutionnels dans la réalisation et le suivi des actions (instances et indicateurs). Marc Brodin évoque la difficulté de mise en place d'un comité de réflexion pérenne et efficace sur les questions de dépistage.

Présentation du groupe de travail sur les tests de dépistage

Marc Brodin, président du Comité national consultatif de labellisation, expose aux participants de l'atelier les trois échecs de la mise en place d'un comité de réflexion sur les questions de dépistage.

La première tentative, qui n'a pas été au-delà de la constitution d'un groupe de travail, succédait à une commande de la DGS.

Une commande de l'HAS a été, elle aussi, interrompue en cours de route.

La troisième tentative est une commande conjointe de la DGS et de la CnamTS. L'objectif était, sans réinventer les critères de dépistage, d'établir un processus explicite pour juger de l'opportunité de la promotion de nouveaux tests ou programmes de dépistage dans une logique de consensus. Les conclusions n'ont jamais été rendues publiques.

Une quatrième tentative de réflexion sur ce thème a abouti à la formation d'un groupe de réflexion qui doit formuler des propositions en mars 2009. Ce groupe de travail mandaté par la DGS et l'Assurance maladie regroupe six personnes d'appartenance diverse : CNCL, IGAS, Collège des biologistes, Agence de biomédecine, AFDPE, Inserm, et s'inscrit dans un contexte où le marché tente de favoriser la commercialisation de nouveaux tests de dépistage récemment disponibles. Le groupe de travail est chargé de réfléchir à la définition d'un mode opératoire de l'entrée sur le marché, à l'utilisation dans les laboratoires du service public, en passant par l'Agence de biomédecine.

Il souligne l'urgence de réfléchir au niveau opérationnel à des repères juridiques, techniques, économiques et éthiques pour encadrer les pratiques de dépistage et l'urgence de la réflexion dans le cadre de la révision prochaine des lois de bioéthique.

Questions soumises à la réflexion des participants

Quel contrôle de qualité des dépistages ?

Il existe un comité national de contrôle de qualité organisé par l'Afssaps et suivi par l'AFDPHE pour les quatre dépistages néonataux (hyperplasie congénitale des surrénales ; phénylcétonurie ; mucoviscidose, hypothyroïdie congénitale) mais pas pour la drépanocytose.

L'atelier insiste sur les points suivants.

- Problèmes organisationnels : tout le monde peut acheter un spectromètre de masse mais tout dépistage, en dehors d'enquêtes expérimentales, doit s'insérer dans une politique nationale.

- Nécessité de mettre en route des études pilotes sur les différents dépistages qui ne sont pas encore organisés (contrôle de qualité, intérêt, coût...).
- Nécessité d'instaurer la centralisation des résultats (au niveau national) par la création d'un observatoire central permettant de dépister rapidement des dérives (excès de faux positifs ou négatifs, disparités régionales inexplicables...).

Quelle attitude adopter vis-à-vis des hétérozygotes ou porteurs sains repérés dans le cadre de dépistages systématiques, en particulier néonataux ?

Le constat est un manque d'harmonisation des pratiques entre services hospitaliers ou régions, ce qui va à l'encontre (entre autres) des principes d'équité.

Lorsqu'un dépistage aboutit au diagnostic d'hétérozygotie pour une maladie sans expression clinique chez les hétérozygotes, mais avec risque génétique pour la descendance, deux attitudes divergentes existent.

- Ne rien dire : l'enfant n'est pas et ne sera pas malade. Il n'a pas à supporter l'éventuelle stigmatisation que peut provoquer cette information. Cette attitude aboutit à la non-transmission de l'information aux parents qui, dès lors, n'apparaît pas sur le carnet de santé.
- Avertir les parents du risque qu'ils soient hétérozygotes tous les deux et les dépister car ils risquent dans ce cas d'avoir un enfant homozygote, malade, lors d'une prochaine grossesse. La plupart des participants considèrent qu'on ne peut pas garder une information médicale de cette importance sans la transmettre aux intéressés.

Les stratégies d'informations même lorsque l'option d'information des parents est choisie diffèrent également : certains laboratoires envoient l'information directement aux parents, en leur demandant de prendre un contact médical pour explication, alors que d'autres l'envoient aux pédiatres des maternités, leur laissant ainsi le choix de l'information et de ses modalités.

D'autres questions se posent.

- Quand informer les mères du dépistage néonatal ? pendant la grossesse ? à la maternité après la naissance ? Les mères de famille présentes considèrent qu'elles ont été peu ou pas informées des prélèvements et que le consentement informé n'est pas signé en connaissance de cause.
- Pour les membres de l'atelier, une réflexion concertée sur les pratiques d'information, sur les choix et les principes est nécessaire et urgente. Il apparaît difficile de dissimuler une information sur des données médicales qui peuvent avoir des répercussions sur la descendance.

Faut-il étendre le dépistage ciblé de la drépanocytose ?

Le brassage des populations et l'augmentation des populations issues de l'immigration posent le problème de l'insuffisance du dépistage ciblé. Il est difficile d'évaluer le nombre annuel des nourrissons atteints nés en France, non dépistés, pour lesquels le diagnostic sera porté en PMI ou à l'occasion d'une première complication.

Le dépistage ciblé de la drépanocytose est proposé à plus de 54 % des nouveau-nés en Île-de-France. En revanche, en Bretagne, seulement 3 % des nouveau-nés sont dépistés. Ainsi le dépistage systématisé se justifierait à l'évidence en Île-de-France, mais pas forcément en Bretagne. Il ne semble cependant pas justifié de créer en la matière des disparités régionales.

En Grande-Bretagne, le dépistage systématique de la drépanocytose est pratiqué sur tout le territoire compte tenu de la diversité des populations.

En France, compte tenu des évolutions sociales liées aux mouvements migratoires et à la mixité des populations, la question du dépistage systématique généralisé se pose.

Compte tenu de la notion du principe d'égalité dans l'accès aux soins sur tout le territoire et pour des raisons historiques de centralisation, l'atelier exclut un dépistage différent selon les régions, et se prononce en faveur d'un dépistage généralisé. Cette politique aura un coût, qu'il convient d'évaluer.

Dans quelles situations faut-il proposer la mise en œuvre du dépistage individuel en cas de maladie familiale ?

L'atelier note l'insuffisance des moyens alloués, qui affecte à la fois les familles, les professionnels et les centres de référence.

- Le remboursement des tests ne peut être demandé que si ceux-ci sont positifs, ce qui affecte le budget des familles et ne les incite pas à se faire dépister (cela pose également des problèmes d'équité dans l'accès au dépistage), et retentit sur la qualité et les conditions de travail des professionnels et des centres de référence.
- Le coût du transfert des échantillons vers les laboratoires de référence, souvent uniques ou

peu nombreux à l'échelle nationale voire européenne pour certaines maladies très rares, n'est pas pris en charge.

- Les consultations multidisciplinaires d'annonce diagnostique sont longues et coûteuses avec absence de reconnaissance du temps passé.
- Pour délivrer une information pouvant aboutir à une prévention, il faut davantage de moyens de rencontrer, d'écouter et de transmettre les informations car les familles sont souvent dans le déni de la maladie.
- Les participants soulèvent le problème de la prise en charge des patients encore asymptomatiques : comment les prendre en charge ? Les informer sans alerter ? Les prévenir sans dramatiser ? Comment informer lorsque ce sont des maladies qui ne se révéleront que tardivement, parfois après l'âge pédiatrique ? Chacun s'accorde pour reconnaître que la question de la communication d'information de ce type doit être encadrée par des spécialistes. Les personnes doivent être accompagnées et être en mesure d'intégrer cette information sans trop de dommages mais avec une prise de conscience suffisante pour entraîner des décisions raisonnées concernant leurs choix de vie, en particulier professionnels.
- La question de l'errance diagnostique est également abordée par les associations, qui notent que cela reste un problème dans le parcours de soins et le traitement d'un malade. L'insuffisance de formation des médecins généralistes est aussi mentionnée.

Quelle attitude adopter concernant la mise à disposition de tests génétiques ou biologiques vers le grand public ? Quelles mesures législatives ?

Les tests génétiques accessibles au grand public (disponibles sur Internet), allant des tests de paternité à des tests pour l'autisme, se multiplient. Le test de dépistage de l'autisme est proposé sur Internet par un grand laboratoire pharmaceutique, malgré plus de 90 % de faux positifs. Ce fait apparaît comme scandaleux pour l'ensemble des participants.

Ces tests posent un ensemble de problèmes : atteinte à l'équité, problèmes de contrôle de la qualité et de la fiabilité de ces tests, surcoûts liés aux faux positifs (qui risquent de déborder les centres de référence), absence de recours juridiques et réglementaires par rapport à ces pratiques non encadrées.

Ce problème est considéré comme urgent et va se poser dans un futur proche avec une acuité grandissante, ce qui nécessite de réfléchir sur :

- la possibilité de mise en place d'un système d'alertes par les autorités de santé publique (information du grand public sur les risques et les problèmes liés à ces tests, notamment par des spots télévisuels ou des liens d'alerte sur Internet).
- l'atelier indique qu'il est important d'aller voir dans les autres pays (plus avancés que la France) ce qui est mis en place pour lutter contre la prolifération de ces tests de dépistage vendus en ligne, coûteux et peu fiables.

Comment développer les études en sciences humaines sur le dépistage ?

L'atelier note une insuffisance d'études en sciences humaines et sociales dans le domaine des maladies rares.

Il est donc nécessaire tant pour les professionnels que pour les malades et les pouvoirs publics d'avoir des études de terrain approfondies.

Des pistes de réflexions et des objets de recherche sont donc proposés par les participants de l'atelier :

- Étude sur le vécu des « dépistés » (trajectoires) mais aussi des « dépisteurs » (analyses concrètes des pratiques professionnelles). Ces études peuvent être menées par pathologie mais l'atelier insiste aussi sur la nécessité d'études comparatives entre pathologies, démarche qui peut éclairer les points communs et les particularités de chacune.
- Réflexions sur la définition pragmatique des concepts tels que : l'« équité » dans le cas du dépistage, et comment est-elle mise en œuvre concrètement mais aussi notions de « dépistage » et « diagnostic » (contours, frontières et effets sur les trajectoires des patients).
- Réflexions sur les nouveaux métiers : conseillers en génétique, coordinateur de soins (rôles, activités, missions dévolues, conditions de pratique professionnelle).
- Études sur un accompagnement plus adapté de l'ensemble de la cellule familiale et sur le processus d'annonce de la maladie : l'annonce de la maladie est décrite par les participants comme un processus qui nécessite des redites, des explications, du temps, et surtout un accompagnement (d'où la nécessité de multiplier les moments où les informations sont données).

Des appels d'offres aux sciences humaines et sociales émanant des institutions médicales et des professionnels de la santé, visant à répondre à leurs besoins, devraient être associées à

des incitations aux organismes de recherche en sciences humaines et sociales à élaborer leurs propres problématiques dans ce domaine, objets d'appels auprès de leurs chercheurs. Seule cette démarche pourra permettre des recherches portant sur des objets tels que les politiques de santé, leur mise en œuvre, les choix éthiques et leurs implications, l'attitude des professions de santé, l'organisation des institutions médicales. Les appels d'offres pourraient donc être élaborés par des commissions composées de chercheurs appartenant aux deux secteurs, particulièrement au niveau de l'Agence nationale de la recherche. Une suggestion serait aussi d'associer les associations de malades dans l'élaboration des appels d'offre, émanant des institutions médico-scientifiques. Elles auraient ainsi la possibilité de faire avancer des questions qui les concernent ; elles sont souvent sensibles aux aspects sociaux, sociétaux, politiques et psychologiques des pathologies rares.

Atelier III. Prise en charge

L'atelier a rassemblé 43 participants, dont 16 représentants de centres de référence et 15 représentants d'association. Il a concerné la prise en charge financière (axe 2) et la prise en charge des patients (axe 6).

La prise en charge financière

ALD

La HAS a rejeté le principe d'une ALD maladie rare, au motif que l'ALD repose sur des critères médicaux d'admission et que l'argument de la prévalence ne pouvait pas justifier en soi de l'ouverture de droits à une prise en charge à 100 %. Les associations, qui étaient demandeuses de cette ALD, ont bien compris l'argument et recentrent leurs attentes sur les protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS).

Les associations estiment qu'il y a encore trop de refus d'ALD ou d'ALD attribuées pour des périodes trop courtes.

Les coordinateurs des centres de référence font une demande temporaire et le médecin traitant la demande définitive.

PNDS

C'est sur l'élaboration de ces PNDS que le travail de la HAS s'est centré, en partenariat avec les centres de référence. Les centres de références établissent les PNDS et la HAS leur propose une aide méthodologique. L'implication des centres de référence apparaît variable : le calendrier de l'HAS n'est pas toujours compatible avec les acteurs de terrain ; la multiplication des acteurs institutionnels a été source de confusion ; la rigueur de la méthode et le calendrier est mis en cause par les centres de référence.

Les associations sont satisfaites de la mise en place des PNDS, qui répondent à leur attente de disposer de référentiels de bonnes pratiques. Mais ils sont encore trop peu nombreux.

À l'heure de l'évaluation du Plan, 17 PNDS sont disponibles en ligne sur le site Internet de la HAS, 10 ont démarré en 2008 et 14 sont en cours de formalisation.

La charge de travail est lourde tant du point de vue de la HAS, ou le chef de projet a passé beaucoup plus de temps que ce qui était prévu au niveau budgétaire, que du point de vue des centres de référence. Le délai prévisionnel d'élaboration d'un PNDS ne semble pas réaliste en regard des difficultés rencontrées ; l'élaboration d'un PNDS prend beaucoup de temps, alors qu'il est rapidement obsolète étant données les avancées dans le domaine de la prise en charge. Normalement, ils devraient être révisés tous les trois ans. Les centres de référence peuvent envoyer des mises au point.

Les PNDS portent sur la prise en charge globale de la maladie, intégrant une analyse bénéfice/risque des différentes prises en charge possibles, la liste de ce qu'il ne faut pas faire. Une hiérarchisation des traitements est présentée, lorsque c'est possible.

Du point de vue des centres de référence, exprimé lors de la conférence d'évaluation, la charge de travail est très importante, et il se pose un problème de redondance du travail lorsque les coordinateurs de centres de référence participent ou ont participé à l'élaboration de recommandations européennes ou internationales. L'existence de telles recommandations ne permet pas actuellement de simplifier la procédure d'élaboration du PNDS.

Par ailleurs, les coordinateurs de centres de référence s'interrogent sur le caractère opposable des PNDS et précisent que c'est un outil qui définit la prise en charge optimale, les examens et traitements à rembourser, mais ne doit pas devenir une référence opposable. Dans le même

ordre d'idée, ils s'interrogent sur leur responsabilité dans le cadre des prescriptions hors AMM, lorsqu'il n'y a pas de PNDS.

Article 56 du PLFSS 2007

Les traitements évoluent vite et la plupart des produits prescrits le sont hors AMM. Dans la plupart des cas, il n'y aura jamais d'AMM, faute d'essai clinique et de soumission des dossiers réglementaires par les laboratoires.

Les mesures ayant pour but d'assurer aux patients atteints de maladie rare un accès aux médicaments hors AMM et aux autres produits, considérés comme indispensables à la bonne prise en charge, reposent sur l'article 56 de la loi de financement de la Sécurité sociale pour 2007 (du 21 décembre 2006). Le décret d'application de cette loi n'est intervenu qu'en 2008 (décret du 3 mars 2008), qui précise les modalités concrètes de la prise en charge de ces prestations par les caisses d'Assurance maladie. Il s'agit d'une procédure claire, mais complexe, puisqu'elle repose sur un arrêté ministériel, à prendre pour chaque produit après saisine de la HAS. Les délais de réponse ne devraient pas dépasser six mois. Au niveau de l'Assurance maladie, une lettre-réseau de mai 2008 rappelle les dispositions du Plan pour la prise en charge des maladies rares par l'Assurance maladie. Mais ces lettres-réseaux n'ont pas de valeur obligatoire et les caisses d'Assurance maladie restent indépendantes quant aux modalités d'application. Le groupe de travail « accès aux soins » du Comité de suivi a travaillé essentiellement sur ce point. La procédure est en place, mais ces effets ne sont pas encore sentis. En effet, la HAS a été saisie par le ministère pour vingt indications hors AMM de la thalidomide et pour six maladies, dont cinq maladies rares. Les premiers avis devraient être rendus en février 2009. La HAS procédera à des autosaisines pour les produits concernés inscrits dans les PNDS.

La DGS et l'Assurance maladie ont lancé une étude auprès des centres de référence pour connaître les médicaments et dispositifs prescrits et non remboursés, et certains centres de référence ont relayé l'enquête auprès des familles. Les résultats de cette enquête sont en attente.

Il en résulte des disparités de remboursement des prestations d'une caisse à l'autre et une charge de travail lourde pour les centres de référence, ainsi que pour les associations, afin d'obtenir le remboursement de certaines prestations. Certains centres de référence font des courriers aux caisses pour appuyer les demandes, mais ils manquent souvent d'un interlocuteur connaissant le problème des maladies rares. Un médecin de centre de référence dans le domaine des maladies métaboliques indique que même dans ce domaine, où le circuit a été facilité depuis 1996, il passe encore des heures au téléphone pour négocier le remboursement de certains produits.

L'arbitrage des conflits est du ressort de la Cellule nationale maladies rares de la CnamTS, mais celle-ci a été mise en place tardivement (2008) et est difficilement accessible.

Du point de vue des associations, la prise en charge des frais de transport semble avoir été améliorée, mais ils persistent des inégalités entre caisses et des inquiétudes quant à la règle qui prévaudra avec la nomination des centres de compétence.

Accès aux prestations sociales

Certains centres de référence ont également mentionné les difficultés d'obtention des prestations auprès des maisons départementales des personnes handicapées (MDPH), malgré le guide édité par la DGAS, et la surcharge de travail qui en résultait pour eux. Les maladies rares représentent une faible partie de l'activité des MDPH.

Conclusion

La conclusion de ces différents points est le constat d'une difficulté à respecter le principe d'équité, en l'absence d'homogénéité des prestations prises en charge par l'Assurance maladie (remboursement de médicaments orphelins, des médicaments hors AMM, de dispositifs médicaux ou de frais de transport) ou par les MDPH, entre les départements ou les caisses. Les centres de référence et les associations passent beaucoup de temps à négocier ces prestations, avec de nombreuses caisses différentes, vu la dispersion des malades.

La prise en charge des malades

Dispositif des centres de référence

Le CNCL a été créé très rapidement au début du Plan et des centres ont été labellisés dès les premières réunions. La réflexion en amont a peut-être un peu manqué, notamment sur le rôle du

CNCL en matière de validation des financements attribués. Le CNCL n'a pas été consulté sur les financements.

La couverture par les centres de référence est considérée comme assez complète par les associations et par Orphanet, si l'on exclut les cancers rares, les intoxications rares, les maladies mentales et les infections rares, et même s'il persiste quelques associations qui ne se retrouvent dans aucun centre. Tous les grands groupes de maladies sont pris en compte. Quelques centres pourraient faire l'objet d'extension de labellisation.

En revanche, les centres sont hétérogènes en termes de champ d'action, selon qu'ils couvrent une seule maladie ou un groupes de maladies, qui peut aller jusqu'à plusieurs dizaines de maladies différentes. La lisibilité est moins bonne, notamment pour les associations ou les malades, lorsque le centre couvre plusieurs maladies.

Pour les associations de malades, le dispositif des centres de référence et la structuration de la filière de soins à partir des centres de référence est l'axe phare du Plan.

Tous les interlocuteurs reconnaissent l'apport de ce dispositif, mais il reste encore difficile d'en mesurer les effets réels sur la qualité de la prise en charge et le service médical rendu, parce que c'est trop tôt et parce qu'on manque d'indicateurs. On manque de données de morbi-mortalité ou d'autres indicateurs permettant d'évaluer la qualité de la prise en charge. Il est difficile de comparer les données avant et après la mise en œuvre du Plan. De toute façon, certaines associations font le reproche que l'on évalue trop sur des critères quantitatifs, voire comptables, et pas assez sur des critères qualitatifs (satisfaction des malades et des familles). Beaucoup d'associations mentionnent un impact en termes de diminution de l'errance diagnostique, mais aucune ne présente de mesure précise et la présentation des discussions qui ont eu lieu dans d'autres ateliers fait parfois état d'une absence d'impact à ce niveau.

Les coordinateurs de centres de référence apparaissent un peu moins satisfaits du dispositif établi, en raison de la lourdeur de la tâche qui leur incombe, de l'insuffisance des moyens alloués, pour certains, alors qu'ils se sont senti obligés de mettre en œuvre l'ensemble du cahier des charges qu'ils avaient proposé.

Des discussions ont notamment porté sur le principe de lier complètement le centre de référence à son coordinateur et sur le fait que le centre disparaisse en cas de départ du coordinateur. Les règles mériteraient d'être assouplies pour mieux reconnaître l'expertise d'une équipe et pouvoir maintenir des centres en cas de départ du coordinateur si l'expertise est toujours présente.

La question de la coordination de certains travaux ou activités des centres de référence s'est posée, devant le manque de retour de certaines informations vers les centres, la lourdeur des tâches de négociation pour la prise en charge des prestations ou l'élaboration de protocoles et les possibilités éventuelles de mutualisation.

Partenariat avec les associations

Ce partenariat est cité comme le principal point fort du dispositif, tant du point de vue des associations que de celui des centres de référence. Cela conduit à une meilleure compréhension des difficultés de chacun, un apaisement des relations, une meilleure prise en compte des aspects sociaux par les médecins. Le dialogue porte même sur des projets de recherche ou de recherche clinique. Des coordinateurs de centres ont donné l'exemple d'essais initiés à la suite d'interpellations par des associations.

Financements

Au départ, les centres de référence ne s'étaient pas vraiment rendu compte de l'importance de la tâche qui allait leur revenir. Le travail est énorme et les budgets attribués ne sont pas suffisamment corrélés à l'activité, en raison, notamment, des difficultés d'évaluation de l'activité des centres de référence, dans le cadre de la tarification à l'activité (T2A) et des Migac. Le financement par la T2A n'a pas du tout avancé. Il ne prend pas en compte toutes les tâches autres que le soin (accompagnement, information, négociation de prestations...), ni la recherche ni l'épidémiologie. Il faudrait une T2A spécifique.

Au niveau de l'AP-HP, la direction de la Politique médicale suit le PNMR, mais n'a pas pour l'instant de visibilité sur les Migac. Pour l'instant, le choix a été fait de pérenniser presque tous les postes financés dans le cadre du Plan. Les postes médicaux sont pérennes, les postes de soignants relativement pérennes, mais les postes de psychologues le sont moins, en raison du statut particulier de ces personnels. L'AP-HP s'est posé la question de l'opportunité de regrouper les centres de référence, afin de mutualiser certaines ressources, mais le principe de l'ancrage dans les services a prédominé.

La charge de travail, notamment administrative, devient tellement importante que les médecins

manquent de temps pour le soin. Les plans de financement n'ont pas prévu suffisamment de personnel administratif.

Les centres de compétence

Le PNMR inscrivait dans ces mesures la structuration de la filière de soins, sachant que l'on ne peut pas envoyer systématiquement tous les malades aux centres de référence. Le terme de centre de compétence à été retenu par la DHOS, mais il est très mal vécu par les centres, notamment pour ceux qui n'ont pas été désignés, car ne pas être retenu comme centre de compétence signifierait « être incompetent ».

Au-delà de la dénomination, le processus de désignation des centres de compétence à été très mal vécu par les centres de référence, en raison de la charge de travail administratif supplémentaire que cela leur a apporté et en raison des difficultés relationnelles que cela a provoqué.

L'objectif était d'améliorer le maillage territorial, mais il en résulte des problèmes de lisibilité du dispositif. Le cahier des charges était lourd, alors qu'il n'y a aucun financement à la clé.

Ces problèmes sont particulièrement nets dans les dispositifs qui étaient déjà organisés en réseau et dans lesquels certains centres considérés comme experts n'ont pas été désignés, soit parce qu'ils n'ont pas voulu faire la demande, en raison des contraintes administratives, soit parce qu'ils n'ont pas été désignés, faute de remplir certains critères. De plus, les centres qui étaient centres de référence pour une maladie ne pouvaient pas être centres de compétence pour une autre.

Il y a également une difficulté pour les internistes qui n'ont pas pu être reconnus comme centres de compétence pour les maladies auto-immunes.

Le retentissement juridique et financier, notamment pour la prise en charge des médicaments orphelins et des frais de transport, est important.

Cependant, ce volet du dispositif est encore en cours de structuration et il est trop tôt pour mesurer son impact.

Autres aspects de la prise en charge

En matière de prise en charge, deux aspects ne dépendant pas directement du dispositif des centres de référence ont été mentionnés au cours de l'atelier ou dans les interventions ou notes remises au décours de l'atelier.

Il s'agit tout d'abord du problème de l'hospitalisation de jour. En effet, des conditions très restrictives de prise en charge ont été mises en place par la CnamTS, alors que l'hôpital de jour est très adapté au suivi d'un certain nombre de malades.

Le deuxième point, mentionné par une association, est la difficulté de trouver des acteurs de proximité pour prendre en charge les patients à domicile, lorsque cela est nécessaire, notamment des infirmières. L'exemple donné est celui des pansements très longs à faire, chez des patients atteints de maladies bulleuses. Comme les infirmières ne peuvent pas facturer ces soins en proportion du temps passé (parfois plus d'une heure), elles ne veulent pas le faire et les patients doivent être hospitalisés.

Il semblerait également nécessaire de revoir la tarification à l'acte de certaines prestations.

Les participants ont également insisté sur l'importance des nouveaux métiers de conseiller génétique et de coordinateur de soins et sur la nécessité de valoriser ces métiers dans des grilles de salaires adaptées à leur formation.

Conclusions

Les points positifs sont :

- les relations suivies et fructueuses des centres de référence avec les associations au bénéfice de chaque partenaire ;
- la structuration de filières de soins ;
- l'amélioration de l'information (malades et familles) ;
- la prise en charge pluridisciplinaire qui conduit à une amélioration de la qualité des soins, même si on ne peut pas la mesurer à l'heure actuelle ;
- la couverture satisfaisante du champ des maladies rares ;
- l'amélioration du service médical rendu :
 - avis unanime des représentants des associations ;
 - plus nuancé de la part des responsables de centre ;
 - comment évaluer le service médical rendu ? Morbidité/mortalité (très prématuré, possible ?) ;
- la réduction de l'errance diagnostique ;
- la satisfaction des patients ;

- l'augmentation du pourcentage de cas d'une maladie rare pris en charge par le centre de référence concerné ;
- augmentation des ALD accordées.

Les points négatifs sont :

- il y a deux causes majeures de réticences des responsables de centres à une évaluation très positive du bilan :
- difficultés administratives : lourdeur des dossiers de demandes, de l'autoévaluation, de l'enquête HCSP, évaluations externes futures... ;
- financements : inférieurs aux besoins et au « cahier des charges », retards, pertes en ligne, difficultés de modifier le fléchage, pérennité des postes non garantie.

Les points en balance sont :

- la lisibilité des champs de compétence des centres de référence : groupes de maladies vs pathologies spécifiques ;
- la pertinence de la notion de centre de compétence (problème de la dénomination et de la désignation) ;
- la question de la prise en charge psycho-sociale et de l'articulation avec les MDPH (incompréhension des problèmes spécifiques aux maladies rares par les MDPH) ;
- l'absence de règles de « succession » des coordinateurs de centres de référence.

Les propositions du groupe

Le groupe a formulé un certain nombre de propositions pour améliorer la prise en charge médicale et financière, et pour faciliter le travail des centres de référence :

- ALD demandées par les centres de référence ;
- concertation nationale avec l'Assurance maladie (cellule spécifique maladies rares) pour une application homogène des règles de remboursement ;
- assouplissement des règles d'accès aux hôpitaux de jour ;
- simplifier les procédures d'élaboration des PNDS (reconnaissance mutuelle européenne ?) ;
- évaluation du service médical rendu :
 - pas uniquement quantitative (augmentation du recours) ;
 - pas uniquement les publications scientifiques ;
- critères qualitatifs proposés :
 - réduction des retards au diagnostic ;
 - satisfaction des patients ;
 - nombre d'ALD attribuées ;
 - autres critères ;
- dans leur état actuel d'organisation, les centres de référence ne peuvent pas répondre complètement aux attentes des associations :
 - plus de lisibilité du champ d'expertise ;
 - plus d'informations ;
 - plus de disponibilité ;
 - nouvelles tâches : par exemple expertise médico-légale ;
- les centres de référence ont besoin de plus de temps « non médical » : administratifs, secrétaires, conseillers en génétique... ;
- améliorer encore l'information auprès des malades et des médecins généralistes sur le dispositif des centres de référence et les maladies rares en général.

Atelier IV. Information et formation

Le rapporteur, en accord avec le président, a souhaité modifier le titre de l'atelier et l'intituler « Formation des professionnels et informations sur les maladies ». Ce choix n'est pas anodin. Il renvoie au fait, exprimé tout au long de l'atelier, que les malades ne sont certainement pas la seule cible de l'information mais que les maladies rares doivent faire l'objet d'une information auprès de cibles multiples.

Cet atelier a rassemblé 40 participants représentant de centres de référence, d'associations, du ministère de la Santé, d'Orphanet, de Maladies rares info services, d'Intégrascot, de maisons départementales des personnes handicapées et de structures de recherche en sciences sociales.

Cadre général de la réflexion

Les maladies sont rares mais nombreuses et les besoins immenses

Au minimum, 7 000 maladies rares ont été décrites à ce jour et de nouvelles pathologies sont identifiées régulièrement. Par ailleurs, 20 à 40 % des patients suivis par les centres de référence restent sans diagnostic, ce qui laisse penser que de nombreuses maladies rares restent à découvrir. Le sujet est donc vaste (ce qui pose évidemment un problème en matière de formation et d'information) et il peut concerner toute la population.

L'errance des familles reste importante

Le premier contact des familles et des patients reste le médecin généraliste (MG) et celui-ci est bien démuni. Il ne peut connaître toutes les maladies rares et encore moins poser les diagnostics.

Les spécialistes de ville ont une vision fragmentée « par organe » des symptomatologies, qui ne leur permet pas de reconnaître facilement le diagnostic de maladie rare (ces dernières étant souvent plurisymptomatiques).

Même lorsqu'elles sont prises en charge, les familles continuent à avoir des difficultés à obtenir des informations :

- 68 % des familles ont découvert par hasard le numéro de Maladies rares infoservices ;
- une partie significative de la population n'a pas d'accès à Internet ou n'est pas en mesure d'effectuer les recherches ou d'en comprendre le contenu.

En dépit des progrès observés, de l'action des associations et de la meilleure organisation des soins mises en place par le PNMR, l'isolement des patients et de leur famille demeure considérable.

Cet isolement est d'autant plus important que les populations directement concernées sont vulnérables médicalement, socialement, intellectuellement et psychologiquement.

La fracture entre le médical et le social persiste

Si des progrès sont observés, en particulier à travers l'action des centres de référence, les difficultés en matière de prise en charge sociale et d'Assurance maladie persistent. Les responsables restent peu au fait des problèmes spécifiques soulevés par les maladies rares et des inégalités sont constatées d'un département à l'autre ou d'une caisse d'Assurance maladie à l'autre. Les solutions trouvées localement ne sont pas partagées.

On arrive à un stade où les premiers succès acquis nécessitent de réexaminer la situation pour aller plus avant.

L'impact du Plan dans le domaine de l'information sur les maladies

Si la question de l'information et de la formation dans le domaine des maladies rares reste un défi, le plan a permis néanmoins plusieurs avancées.

Le développement d'Orphanet

Cette encyclopédie de langue française de qualité incontestée (2 500 maladies rares décrites) offre des informations à destination des professionnels de santé (aides au diagnostic ou à l'orientation dans le système de soins, conduites à tenir en situation d'urgence...), des malades et de leur famille et plus généralement du grand public. Orphanet contient également des informations adaptées aux besoins des malades et des professionnels (organisation système de soins, prise en charge sociale, bonnes pratiques de soins, développement thérapeutique...). Cette encyclopédie est de plus en plus connue et utilisée par les professionnels y compris par les médecins de ville : 25 % des MG consultent Orphanet contre 0 % il y a cinq ans, 50 % des SPE libéraux et 95 % des hospitaliers consultent aujourd'hui Orphanet.

Orphanet a été également à l'origine d'une nomenclature des maladies rares de référence utilisable dans le monde entier depuis six mois (et reconnue par l'OMS). Cette nomenclature devrait être intégrée dans un premier temps dans les systèmes d'information hospitaliers (PMSI) puis, à terme, dans les systèmes d'information de l'Assurance maladie, les MDPH, etc.

Le PNMR a permis la création d'Orphanet Urgences, une collection de recommandations pratiques pour la prise en charge des malades atteints d'une maladie rare et nécessitant des soins médicaux en urgence. Elle est destinée aux médecins urgentistes, qu'ils interviennent dans le lieu de l'urgence (à travers la régulation du Samu) ou dans les urgences hospitalières.

Orphanet Urgences est également en cours de reconnaissance internationale.

La conception et la distribution de cartes de soins et d'urgence par la DGS

Élaborées en 2006, avec la collaboration étroite des professionnels de santé et des associations de patients concernés, « des cartes personnelles de soins et d'information de maladies rares » ont été conçues afin d'améliorer la coordination des soins, notamment en situation d'urgence de différentes maladies ou groupes de maladies rares :

- la mucoviscidose,
- la drépanocytose (réédition 2007),
- l'hémophilie,
- l'ostéogenèse imparfaite,
- le syndrome de Marfan,
- les maladies neuromusculaires,
- les maladies rénales.

Ces cartes, sont conçues en format portefeuille avec un étui plastique afin d'être d'utilisation facile. Elles comportent un volet « soins », destiné aux professionnels de santé, et un volet « informations et conseils », destiné aux patients et, à leur entourage, et contiennent des informations sur la personne malade, la maladie et les modalités de prise en charge. La personne malade est invitée à présenter sa carte au professionnel de santé pour toute consultation ou soins urgents ou non afin de mieux coordonner ses soins.

Bien que jugées trop complexes (l'outil serait en cours d'évaluation), ces cartes sont très demandées par les malades et, par les professionnels de santé et la rupture des approvisionnements en 2008 pour des raisons techniques et financières a été critiquée lors de l'atelier.

Une professionnalisation de Maladies rares info-services

La plateforme téléphonique Maladies rares info services est financée par l'INPES. Elle a apporté en 2007 des réponses individualisées aux 7 000 demandes qui lui ont été adressées par les malades, leurs proches ou les professionnels. L'enquête de satisfaction réalisée en 2008 fait état de résultats très positifs. Les informations apportées concernent désormais :

- l'orientation vers le soin ;
- l'information sur la recherche ;
- l'orientation vers les associations (1 500/an) ;
- un soutien psychologique ;
- l'information sur les droits sociaux.

L'INPES n'a, par ailleurs, pas investi dans le développement de campagnes de communication auprès des professionnels de santé, des malades et du grand public.

Une multiplication des points d'accès à l'information

La structuration de l'offre de soins et la multiplication des centres de référence et des centres de compétence a permis une production et diffusion d'informations importante auprès des malades et de leur famille par des acteurs compétents en lien avec les associations. La contrepartie naturelle de ce travail d'information est une mobilisation importante des professionnels (ce qui pose la question des moyens).

Une dynamique nouvelle

Le Plan a permis l'émergence d'une dynamique de relations humaines et de travail en commun reconnue par tous.

Les expériences pilotes et les initiatives se sont multipliées bien qu'elles ne se soient pas toutes traduites par des succès (par exemple, certaines associations de patients ont sollicité les MDPH pour leur proposer des actions d'informations auprès de leurs équipes en lien avec la CNSA ; aucune MDPH n'a répondu positivement à cette proposition).

Il a été surtout regretté que ces expériences soient si peu partagées.

Recommandations de l'atelier dans le domaine de l'information sur les maladies

Les recommandations formulées dans l'atelier ont porté sur les points suivants.

- La pérennisation et la mise à jour régulière de la base Orphanet et le fonctionnement de Maladies rares info services sont des priorités essentielles.
- Les patients ont besoin d'être informés que le diagnostic est difficile et ne peut pas toujours

être établi immédiatement. Pour autant, ce n'est pas parce que le diagnostic n'est pas précisé que la prise en charge dans le centre de référence n'est pas assurée.

- Des supports simples, compréhensibles et concis (plaquettes) restent nécessaires surtout s'ils sont transmis au cours d'une consultation (ils sont moins utiles quand ils sont simplement mis à disposition dans les lieux de consultation).
- Des efforts particuliers restent à faire vers les adultes car ces derniers recherchent moins l'information que les parents d'enfants et ils se contentent plus souvent des conseils et avis exprimés par les professionnels de santé qu'ils rencontrent.
- Les professionnels de ville ont besoin d'informations à deux niveaux :
 - un niveau général : sur l'existence des maladies rares, la nécessité d'y penser et les sources d'information ;
 - un niveau spécialisé : face à une maladie rare, une information précise est nécessaire, élaborée par le centre de référence.
- Le contact direct entre les professionnels des centres de référence et les autres professionnels de santé/médico-sociaux est souvent indispensable, ce qui suppose, là encore, des moyens humains suffisants.
- Les informations doivent atteindre tout l'entourage des patients, ce qui n'est pas obligatoirement simple.
- En ce qui concerne le milieu scolaire : le site Intégrascop (40 000 consultations par mois) créé sans soutien financier du PNMR répond en partie à ce besoin. Il doit être développé en partenariat avec les centres de référence afin de rédiger des plans d'accueil individuels types par maladie et de diffuser les expériences pédagogiques.
- En ce qui concerne le milieu professionnel et l'environnement du malade, tout reste à faire.
- Plus généralement, l'information du grand public doit être assurée par des campagnes adaptées (INPES).

L'impact du Plan dans le domaine de la formation des professionnels

En ce qui concerne les médecins

La formation initiale des médecins prévoit déjà deux heures d'enseignement dans le cursus actuel mais il n'est pas certain que cet enseignement soit assuré dans toutes les facultés. Ces deux heures paraissent suffisantes pour le plus grand nombre car elles permettent d'apprendre quelques éléments de base : penser aux maladies rares, chercher l'information, orienter le patient. Certaines universités ont développé des modules optionnels beaucoup plus complets en partenariat avec les centres de référence et les associations.

La formation continue des médecins devrait permettre de rappeler régulièrement les éléments de base.

Les congrès scientifiques sur le thème des maladies rares constituent un support très utile permettant de parler et de faire parler des maladies rares au sein de la communauté médicale.

Les médecins-conseils de l'Assurance maladie n'ont généralement bénéficié d'aucune formation dans le domaine des maladies rares.

En ce qui concerne les paramédicaux

À l'heure actuelle, rien n'est mis en place pour la formation des paramédicaux aux maladies rares.

En ce qui concerne les professionnels travaillant dans les MDPH et les établissements médico-sociaux

Force est de constater que les situations locales dépendent largement des relations établies entre les centres de référence et les MDPH/établissements concernés. Les professionnels travaillant dans ces structures ne reçoivent aucune formation initiale sur les maladies rares et ils doivent donc être formés et accompagnés au cours de leur exercice professionnel. Inversement, les dispositifs d'aides financière et sociale accordées par les MDPH sont mal connus des professionnels de santé et des familles (et pas toujours adaptés aux besoins).

En ce qui concerne les aidants familiaux

Les formations en direction des aidants familiaux sont le fruit du travail des associations et des centres de référence. Cette activité nécessite des moyens humains qui ne sont pas toujours disponibles.

De nouvelles professions émergent

- Le conseiller en génétique

Environ 80 conseillers ont été formés. L'exercice de cette profession intermédiaire permet aux médecins généticiens de libérer une partie de leur temps et de le consacrer à des activités plus en rapport avec leur formation. Toutefois, aucune évaluation de l'action des conseillers en génétique n'a encore été réalisée.

- Le coordinateur de soins

Il s'agit souvent aujourd'hui d'infirmières expérimentées. Cette profession n'en est pas une actuellement car elle n'est pas définie statutairement, elle n'est pas reconnue par les autorités de santé et elle ne fait l'objet d'aucune formation. Par ailleurs, son exercice pratique se heurte à différents problèmes juridiques non résolus (déplacements à l'extérieur des établissements par exemple). Pour autant, le rôle de ces coordinateurs de soins est généralement jugé essentiel par les membres de l'atelier, associatifs ou professionnels de santé des centres de référence : « *Enfin quelqu'un qu'on peut avoir au téléphone et qui sait...* »

Les coordinateurs de soins ont également une fonction importante de lien avec le secteur médico-social, les paramédicaux et les prestataires externes.

Les recommandations de l'atelier dans le domaine de la formation des professionnels

En ce qui concerne les médecins

Il est essentiel que tous les médecins bénéficient des deux heures d'enseignement prévues dans le cursus actuel.

Il est nécessaire de soutenir le développement des cursus optionnels spécialisés en partenariat avec les centres de référence et les associations, et leur promotion auprès des étudiants.

La formation continue des médecins devrait permettre de rappeler régulièrement les éléments de base.

Les congrès scientifiques sur le thème des maladies rares doivent être soutenus.

La formation initiale et continue des médecins-conseils de l'Assurance maladie devrait intégrer un rappel des principaux éléments relatifs aux maladies rares.

En ce qui concerne les paramédicaux

Les mêmes deux heures de formation proposés aux médecins devraient être intégrées dans les programmes de formation, en cours de redéfinition, pour tous les paramédicaux (infirmières, kinésithérapeutes, orthophonistes, etc.).

Les kinésithérapeutes, orthophonistes et infirmières confrontés à un cas devraient pouvoir bénéficier de quelques heures de formation dans un centre de référence par un professionnel pair référent. Cette approche est jugée très intéressante mais nécessiterait d'être financée (temps passé par les professionnels de ville et par les formateurs au sein des centres de référence).

En ce qui concerne les professionnels travaillant dans les MDPH et les établissements médico-sociaux et les aidants familiaux

Les formations doivent être assurées et développées par les associations et les centres de référence. Les moyens humains doivent être dégagés.

Autres constats et recommandations

Les insuffisances en matière de suivi du Plan ont été évoquées.

- Après une première phase relativement active, le Comité de suivi ne s'est plus réuni régulièrement et il a peu communiqué.
- Il n'a pas été jugé pertinent de mettre en place un groupe formation et information dans le cadre du suivi du Plan.
- Les axes formation et information ont donc été perçus comme le « parent pauvre », faute de visibilité et, de pilotage des actions concernant cet axe.

Les actions existent mais restent, pour la plupart, hétérogènes, liées à la bonne volonté de chacun, sans visibilité ni sur les financements octroyés, ni sur le contenu des actions ni sur les résultats.

La mise en place de réunions régulières multipartenaires, sous forme d'ateliers, à l'image de la Conférence d'évaluation, permettrait un meilleur partage d'expérience et de gagner du temps. L'émiettement auquel conduit la maladie rare doit trouver une compensation dans une forme de transversalité.

La recherche d'une mutualisation des informations doit être poursuivie (base de données...).

Dans ce domaine, l'utilisation de la nomenclature définie par Orphanet devrait être généralisée (y compris au sein des MDPH).

Le développement de réponses adaptées aux besoins d'accompagnement spécifiques des personnes atteintes de maladie rare et de leur famille n'a pas fait l'objet d'actions coordonnées et connues dans le cadre du Plan :

- même si de réels progrès ont été accomplis grâce aux centres de référence, les relations avec le médico-social restent encore à développer pour éviter les ruptures de prise en charge ;
- les dispositifs d'aide sont mal connus ;
- il n'existe pas de complément social des PNDS (à l'exemple des *social guidelines* développés au Danemark) ;
- le soutien aux associations n'a pas fait l'objet de développement dans le cadre du Plan : formation et indemnisation des bénévoles associatifs.

Atelier V. Médicament, recherche et partenariats européens

Dans les trois heures imparties, l'atelier V s'est efforcé de couvrir trois axes du Plan national des maladies rares (PNMR) :

- axe 7 « Poursuivre l'effort en faveur des médicaments orphelins »
- axe 9 « Promouvoir la recherche sur les maladies rares »
- axe 10 « Développer des partenariats nationaux et européens »

Cet atelier a rassemblé 60 participants représentant de centres de référence, d'associations, du ministère de la Santé, des agences française (Afssaps) et européenne (EMEA) des médicaments, de l'Inserm, de l'industrie pharmaceutique, de structure de recherche et du GIS-Institut des maladies rares.

Compte tenu de la complexité des thèmes et du nombre élevé de participants, le président propose d'initier chaque thème par des interventions de personnalités, invitées à la tribune, suivies d'un débat général avec tous les participants. Sont invités à rejoindre le panel : Chantal Belorgey (Afssaps), Christian Duguet (AFM), Florence Butlen (EMEA), Catherine Lassale (LEEM), Jean-Pierre Duffet (DHOS/ministère de la Santé), Elizabeth Tournier Lassale, Frédéric Sicard (Affaires européennes/ministère de la Santé)

Durant la période du Plan, il y a eu des interactions constantes entre le PNMR et les programmes européens de santé et de recherche. La France a été à l'origine d'initiatives européennes majeures telles que :

- règlement 141/2000 du Parlement et du Conseil sur les médicaments orphelins ;
- base de données Orphanet ;
- financement de la recherche sur les maladies rares, via le projet ERA-NET E-Rare ;
- création des Réseaux européens de référence ;
- présidence de groupes de travail européens influents.

Remarques générales pour les axes 7, 9 et 10 du PNMR

Les activités sur ces trois axes ont débuté il y a une dizaine d'années, en Europe, et en France bien avant le PNMR. Le Plan a néanmoins permis de consolider et d'amplifier ces trois axes.

Pour les trois axes les débats ont permis de dégager :

- des bilans et constats partagés et globalement positifs ;
- des contributions attendues pour compléter le bilan ;
- des suggestions ou propositions sur la base de l'expérience acquise avec le plan national et les coopérations européennes.

Il conviendrait de formaliser, dans le prochain Plan, les liens avec les activités correspondantes de l'Union européenne.

Les médicaments orphelins

Les mesures

Axe 7 du PNMR « Poursuivre l'effort en faveur des médicaments orphelins »

- Vigilance de la France sur le dispositif européen sur les médicaments orphelins.
- Maintien des exonérations pour les laboratoires promoteurs de médicaments orphelins.
- Volet relatif aux médicaments orphelins dans l'accord sectoriel entre l'industrie pharmaceutique et l'État (Comité économique des produits de santé (CEPS)).
- Soutien des recherches par le Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC).

- Inscription des médicaments orphelins sur la liste des molécules innovantes et coûteuses dans le cadre de la réforme de la tarification à l'activité (axe « Améliorer l'accès aux soins »).
- Molécules de réserve hospitalière sans AMM pouvant être financées sur l'enveloppe hospitalière (Ondam hôpital).
- Prévention des arrêts de commercialisation intempestifs de certains produits de santé prescrits et utiles pour les maladies rares.
- Maintien du dispositif d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

Les constats

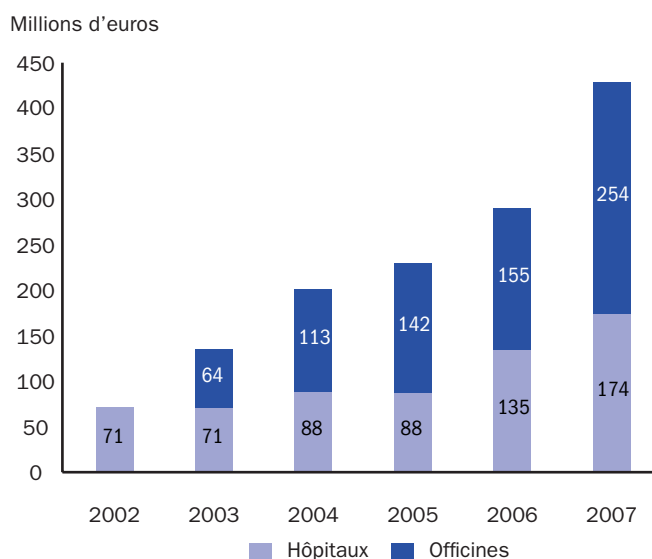
Depuis 2000, le règlement (CE) 141/2000 permet la désignation de médicaments orphelins pour les affections touchant moins d'une personne sur 2 000 pour lesquelles le coût de développement est normalement bien supérieur au retour attendu sur investissement. Cette désignation ouvre la voie à des mesures incitatives telles que l'assistance sur les protocoles de recherche, une exclusivité de dix ans sur le marché, des exonérations de taxes et de redevances et un accès privilégié à la procédure européenne d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Ces mesures sont gérées par l'EMA (Agence européenne des médicaments, Londres) et notamment par le Comité européen des médicaments orphelins (COMP), composé d'un représentant par État membre, de trois personnalités et de trois représentants d'associations de patients. Ce comité donne son avis sur les demandes de désignation, ainsi que des conseils scientifiques au développement de nouveaux produits. Le Comité des médicaments de l'EMA (CHMP) évalue ensuite les demandes d'autorisation de mise sur le marché.

En huit années, 900 demandes de désignation ont été reçues à l'Agence européenne. Le COMP a adopté près de 600 désignations, et à l'issue de leur développement, 50 autorisations de mise sur le marché européen ont été octroyées à des médicaments orphelins. Les classes les plus représentées parmi les 50 médicaments autorisés sont les suivantes :

- oncologie : 16,
- endocrinologie/métabolisme : 13,
- hématologie : 8,
- système cardiovasculaire et respiratoire : 6,
- système nerveux : 4.

Grâce aux mesures incitatives européennes, de nombreux médicaments orphelins sont en cours de développement et seront bientôt accessibles pour les patients atteints de maladie rare. Cependant, leur prise en charge relève de choix nationaux. En France, l'Assurance maladie en assure le financement, même avant mise sur le marché (AMM), au stade des autorisations temporaires d'utilisation (ATU). L'Afssaps a relevé une évolution rapide des dépenses de médicaments orphelins en France (en 2007 : près de 450 millions d'euros). Les maladies de Gaucher, de Fabry et de Wilson et les différents types de leucémies représentaient 75 % du montant des ventes de médicaments orphelins en France.

Le marché des médicaments orphelins



Source : Rapport sur les ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France. Chiffres-clés 2007. Afssaps,

novembre 2008

Les discussions de l'atelier ont surtout porté sur les différents aspects de la mise à disposition et la prise en charge des médicaments orphelins en France, avant ou après AMM.

1. Une prise en charge généreuse par l'Assurance maladie

La France est l'un des pays européens dans lequel l'accès et la prise en charge de l'innovation thérapeutique, ou de molécules anciennes redéveloppées en médicament orphelins, est probablement la plus favorable à travers l'ensemble des dispositifs suivants.

- Le dispositif des ALD (sur le fond, voir atelier sur la prise en charge) n'offre pas de visibilité sur les maladies orphelines rentrant dans le cadre d'une prise en charge dans le dispositif ALD : besoin de clarification et de suivi statistique.
- Le dispositif des ATU présente un grand intérêt mais aussi des limites :
 - le dispositif des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) permet l'accès aux médicaments orphelins très tôt, bien en amont de l'AMM et leur prise en charge par l'Assurance maladie¹ ;
 - c'est un compromis nécessaire entre les exigences de sécurité et de démonstration d'efficacité d'une part, et de rapidité de mise à disposition de nouveaux traitements d'autre part ;
 - un dispositif largement ouvert : plus de 200 nouvelles ATU nominatives par an ;
 - des effets pervers possibles de cette facilité d'accès précoce aux patients en termes de non incitation à la mise en œuvre d'essai clinique. Les patients français ont accès au traitement et les essais cliniques se font ailleurs.
- Le cas des préparations hospitalières : beaucoup de médicaments utilisables pour les maladies rares relèvent de ce régime, que l'on pourrait développer.

Cependant, la disparité de certains régimes non harmonisés en Europe (préparations hospitalières en France, *specials* au Royaume-Uni) soulève des questions d'accès au traitement pour les malades d'autres pays, lorsque ces médicaments ne sont pas officiellement reconnus.

- Le financement des molécules onéreuses hors GHS lève les freins économiques à la prescription des molécules onéreuses en milieu hospitalier.
- L'Article 56 et le reste à charge : une disposition complexe prévue pour la prise en charge de traitements ou de prestations échappant à l'ensemble des dispositifs de remboursement existants. Peu d'expérience actuellement d'utilisation concrète, grande complexité du circuit institutionnel de la prise de décision.
- Des procédures adaptées pour les médicaments orphelins ont également été mises en place en France pour diminuer les délais d'instruction des demandes de prise en charge.

2. La croissance des coûts de prise en charge des médicaments orphelins

Les données publiées par l'Afssaps dans son rapport d'activité 2007 sur l'évolution des coûts de remboursement des médicaments de ville et hospitaliers pour l'Assurance maladie contient un chapitre sur le médicament orphelin. Une forte croissance des coûts est montrée, qui, associée au constat des prix demandés (parfois très élevés) pour certains médicaments, a suscité des interrogations sur la légitimité de certains prix. Indirectement cette question renvoie à un problème d'équité en matière d'allocation des ressources entre groupes de pathologies rares ou non.

Les participants de l'atelier ont vivement réagi à ces remarques et ont évoqué la situation paradoxale d'une politique des médicaments orphelins « victime de son propre succès ». Après avoir mis en œuvre un ensemble de dispositions en matière de recherches et de subventions propres à assurer le développement, mais surtout une prise en charge rapide et complète du médicament orphelin en France, il serait paradoxal de considérer comme problématique la prise en charge par les systèmes de couverture maladie des coûts correspondants, alors que de nombreuses maladies rares ne disposent encore d'aucun traitement. Certains intervenants ont évoqué le fait que ces critiques ont pu intervenir à partir de cas de médicaments particuliers et qu'il ne fallait pas généraliser, voire stigmatiser l'ensemble du domaine des médicaments orphelins.

La discussion a abouti au constat que l'on ne disposait pas actuellement d'éléments de connaissance suffisants pour apprécier la réalité du problème, notamment en termes de « couverture » thérapeutique pour l'ensemble des maladies rares. Par ailleurs, il semble normal que le rythme de croissance d'une consommation soit soutenue lorsqu'elle démarre de zéro, comme c'est le cas du médicament orphelin.

2.1. Clarification nécessaire de l'offre thérapeutique et de sa prise en charge

Au niveau de la prise en charge des traitements médicamenteux et des coûts correspondants, il serait souhaitable de disposer d'un suivi statistique complet sur :

1. Selon l'Afssaps, 39 médicaments ont bénéficié d'une ATU avant exploitation sous AMM.

- le nombre de patients traités par indication;
- les coûts pharmaceutiques correspondants en distinguant l'usage des traitements pour les maladies orphelines uniquement dans les cas où les indications débordent ce cadre;
- une décomposition des coûts, selon que le médicament est en ATU ou dispose d'une AMM et d'un prix sur le marché français, se trouve dans la liste des médicaments en sus des GHS ou non, etc.;
- une indication sur le fait que la maladie est prise en charge en ALD ou non, sous le régime de l'article 56 ou non.

2.2. Détermination des prix des médicaments orphelins

Poursuivant l'analyse des prix déjà évoquée plus haut, plusieurs intervenants ont également suggéré que des catégorisations plus fines soient établies en termes de justification de ceux-ci.

- Il serait notamment utile de distinguer les cas où le développement du médicament orphelin ne serait considéré par la firme que comme une étape préliminaire avant des développements ultérieurs dans des indications non orphelines et d'autres situations où aucune extension d'indication n'est a priori attendue. Dans le premier cas, on pourrait considérer que si la firme a pu bénéficier des avantages du statut de médicament orphelin, il s'agit d'un « effet d'aubaine » et que le niveau de prix attendu pourrait en tenir compte.

- Dans la même logique, il importerait également de distinguer les cas où la molécule est déjà utilisée dans d'autres indications pour lesquelles on dispose déjà d'une bonne connaissance de ses propriétés cliniques, pharmacologiques et de sécurité d'emploi, et les cas où il s'agit d'une molécule nouvelle. Dans ce deuxième cas, les coûts élevés des études cliniques et précliniques justifient l'octroi d'un prix supérieur.

2.3. Maîtrise des dépenses de médicaments orphelins

Les suggestions ont porté sur les points suivants.

- Nécessité d'un suivi plus précis des dépenses (indications, nombre de patients...).
- Comment éviter certaines dérives en matière de prix sans stigmatiser l'ensemble du dispositif maladies rares ?
- Éviter le tronçonnage des indications ?
- L'idée de réduire le champ du dispositif des médicaments orphelins aux affections « très rares » (1/10 000 ou 1/50 000) a été fortement rejetée par l'ensemble des participants.

2.4. Suggestion d'une concertation européenne entre autorités du médicament.

Il a été suggéré qu'une concertation directe entre autorités du médicament au niveau européen pourrait faciliter ce genre d'analyse et aboutir à des classifications de produits permettant de négocier les prix avec les firmes sur des bases plus approfondies qu'actuellement. Une telle concertation ne remettrait pas en cause la souveraineté des États membres en matière de décision de prix et de remboursement.

Mais il apparaît nécessaire de mener des réflexions méthodologiques communes sur les critères de remboursement et sur des mesures communes de contrôle des prix, sans que cela ne conduise obligatoirement à une harmonisation législative en Europe. En effet, les États membres disposent déjà de multiples instances européennes de rencontres formelles ou informelles ou de réseaux financés par la Commission européenne. D'autres intervenants ont suggéré également que l'équivalent d'une cotation en termes d'ASMR pourrait être défini au niveau européen pour servir de base à la détermination des prix.

On pourra noter sur ce point la prise de position récente des autorités françaises à la consultation publique de la Commission européenne : « Les maladies rares : un défi pour l'Europe » :

«... La France souhaite favoriser les échanges entre autorités compétentes en ce qui concerne :
« – la méthodologie et les données nécessaires à une évaluation post-AMM avec pour objectif à moyen terme :

« – de conduire cette évaluation sur des données communes (des mécanismes de financement communautaires des études nécessaires à l'obtention des données d'évaluation en utilisation réelle seraient intéressants);

« – de converger sur des méthodologies communes d'évaluation. Des évaluations pourraient être conduites parallèlement de manière à favoriser des évaluations et des recommandations nationales plus homogènes;

« – les résultats des évaluations conduites et les recommandations nationales. »

3. Contribution des firmes françaises au développement des médicaments orphelins

Aucune information n'est disponible publiquement pour apprécier la part des firmes françaises parmi celles qui ont obtenu une AMM (50 produits à ce jour ont une AMM européenne et 32 médicaments orphelins sont sur le marché français en 2007) ou qui ont obtenu la désignation de médicaments orphelins (plus de 600 produits). Le LEEM s'est engagé à rechercher cette information

tout en soulignant les difficultés. En effet, le développement des médicaments est caractérisé par une certaine « fluidité » en ce qui concerne les firmes et la propriété des brevets associés aux médicaments orphelins (Start up, laboratoires de recherche, cession de molécules en cours de développement, etc.) et il n'est pas toujours possible de déterminer avec précision « la nationalité » et l'origine précise du candidat médicament qui finalement aboutit à l'AMM.

4. *Vigilance sur les arrêts de commercialisation*

C'était également un objectif du Plan. Il semble encore nécessaire de trouver des systèmes (financiers, réglementaires, etc.) pour permettre la reprise d'exploitation (ou assurer la pérennité de commercialisation) de médicaments que les titulaires d'AMM envisagent d'arrêter (pour motifs économiques le plus souvent), alors qu'ils sont indispensables dans le traitement de maladies rares (le plus souvent hors indications de l'AMM actuelle). C'est en effet souvent au hasard d'un arrêt de commercialisation que l'on découvre l'utilisation, hors AMM, pour traiter une maladie rare. Il est important alors d'éviter une rupture du service médical en signalant le cas à l'Affsaps pour inciter le titulaire actuel de poursuivre l'exploitation et permettre la reprise par un nouvel exploitant (exemple du Mexitil cité par l'association Bien vivre avec un QT long).

Résumé des discussions sur l'axe 7 : médicaments orphelins

Grâce aux mesures incitatives européennes pour les médicaments orphelins, de nombreux produits sont en cours de développement et seront bientôt accessibles pour les patients atteints de maladies rares (déjà 50 AMM octroyées, 600 désignations de médicaments orphelins). Cependant, leur prise en charge relève de choix nationaux.

Le dispositif des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) permet l'accès aux médicaments orphelins très tôt, bien en amont de l'AMM.

En France, l'Assurance maladie en assure le financement, même avant mise sur le marché (AMM), au stade des autorisations temporaires d'utilisation (ATU).

L'Affsaps a relevé une évolution rapide des dépenses de médicaments orphelins.

Limites du système des ATU :

- non adapté aux médicaments sans AMM (préparations hospitalières) ;
- délai possible entre AMM et commercialisation effective ;
- place de l'ATU dans le développement d'un médicament orphelin (substitution à des essais cliniques).

Un système fragile, victime de son propre succès ?

Les recommandations du groupe.

- Maîtrise des dépenses de médicaments orphelins.
 - Nécessité d'un suivi plus précis des dépenses (indications, nombre de patients...).
 - Besoin d'un bilan précis et actualisé sur :
 - les pathologies, les populations traitées et les pathologies non encore traitées,
 - les coûts des prises en charge,
 - la relation entre les coûts de développement et les prix proposés.
 - L'idée de réduire le champ du dispositif des médicaments orphelins aux affections « très rares » (1/10 000 ou 1/50 000) n'a pas été retenue.
 - Une simplification et une rationalisation des divers dispositifs de prise en charge permettraient également d'y voir plus clair.
- Trouver des systèmes pour assurer la pérennité de commercialisation de médicaments, alors qu'ils sont indispensables dans le traitement de maladies rares (le plus souvent hors indications de l'AMM actuelle).
- Renforcement possible de la coopération entre États-membres :
 - réflexions méthodologiques sur les critères de remboursement,
 - convergence des mesures de contrôle des prix.

La recherche sur les maladies rares

Les mesures

Axe 9 du PNMR – « Promouvoir la recherche et l'innovation »

- Renforcer la priorité « maladies rares » dans le Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC). À partir de 2005, les maladies rares sont une thématique prioritaire et spécifique du PHRC.
- Assurer la coordination des travaux de recherche sur les maladies rares au sein d'un programme pluriannuel de recherche, financé par l'Agence nationale pour la recherche, en lien avec l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) et en partenariat avec les acteurs institutionnels, associatifs et industriels.

- Permettre à ce programme d'engager des actions pluriannuelles sur appels d'offres concernant six domaines de recherche :
 - épidémiologie (réseaux pluridisciplinaires en lien avec les centres de référence),
 - caractérisation génétique et moléculaire des maladies rares,
 - physiopathologie,
 - mise au point de tests diagnostiques,
 - recherche thérapeutique,
 - évaluation des performances des systèmes de soins et des modes de prise en charge et des conséquences psychosociales des maladies rares.

Les constats

101 projets hospitaliers de recherche clinique ont été financés sur la période 2005-2008 pour un montant de 26,6 millions d'euros. Le montant du soutien aux laboratoires de génétique moléculaire a été de 16 millions d'euros sur la période 2005-2008.

Une évaluation de l'axe recherche du PNMR a été réalisée en octobre 2008 par le GIS-Institut des maladies rares portant principalement sur les projets financés dans le cadre de l'appel d'offres de l'Agence nationale de la recherche (ANR), qui a abouti aux constats suivants :

- Budget annuel global multiplié par trois entre 2002-2004 (environ 3,8 millions d'euros par an) et 2005-2008 (plus de 10 millions d'euros par an) ;
- Nombre de projets financés stable, mais montants financés multipliés par 3 et financement possible sur trois à quatre ans (au lieu de un ou deux ans avant le Plan).
- Les actions menées dans le cadre du volet recherche du PNMR 2005-2008 ont permis de donner une impulsion très forte à ce domaine.
- Les actions coordonnées de mise en place des centres de référence maladies rares et des laboratoires de diagnostic labellisés ont créé un socle solide pour la recherche translationnelle.
- Le développement de registres nationaux labellisés a permis de mettre en place les bases de recueil de données cliniques nécessaires pour la recherche en amont.

D'une façon générale, le PNMR et les outils et les financements mis en place avaient permis des avancées significatives dans ce champ de recherche et avaient contribué de façon décisive au soutien d'une dynamique de développement de recherches de grande qualité.

On peut noter cependant que la recherche ainsi subventionnée a servi essentiellement aux approches « fondamentales » et diagnostiques sur les maladies rares. Le retour sur investissement en termes de développement de médicaments orphelins n'est pas connu.

Les améliorations attendues pour le nouveau PNMR

Des retards français ont été constatés dans :

- l'accès aux outils technologiques (plateforme de séquençage à haut débit),
- accès aux plateformes pharmacologiques et aux modèles expérimentaux,
- accès aux centres de ressources (ingénieurs bio-informaticiens qualifiés).

Par ailleurs, force est de constater un certain déficit en recherche biomédicale :

- professionnalisation de la recherche nécessaire,
- besoins de structures et réseaux labellisés,
- besoin de registres nationaux « indépendants » des firmes pharmaceutiques (sans exclure les partenariats).

La complexité des dossiers de réponses aux appels d'offres (notamment européens) suppose le recours à des professionnels spécialisés pour faciliter la conception et la rédaction des projets. Si certaines structures (Inserm, CNRS, universités) disposent déjà de ce type de services, ce n'est pas le cas pour beaucoup de chercheurs. La mise à disposition d'un guichet unique faciliterait les démarches.

La France dispose de multiples institutions réalisant de la valorisation (Inserm, CNRS, universités), dont les rôles pourraient être mieux coordonnés et dont la multiplicité constitue une difficulté pour les chercheurs.

Le constat a été fait dans l'atelier qu'on ne disposait pas de données sur les résultats obtenus par la recherche s'exprimant concrètement en termes de services rendus aux patients : progrès thérapeutiques permettant des gains de survie ou de qualité de vie aux malades, nouveaux tests diagnostiques disponibles, etc.

En effet, les équipes de recherche sont jugées principalement par le nombre et la qualité de leurs publications et de tels indicateurs de résultats sont difficiles à apprécier. Il a été convenu toutefois qu'un effort devait être fait dans ce sens afin de permettre un retour d'information nécessaire

vers les pouvoirs publics, les financeurs et les associations afin de mesurer le chemin parcouru et de justifier les dépenses engagées pour soutenir et développer ce domaine de la recherche.

S'il est encore trop tôt pour espérer identifier les effets de la recherche en termes de progrès thérapeutiques, certains aspects de résultats de recherche (fondamentale ou physio-pathologique) ont des effets plus immédiats, notamment la découverte des gènes responsables de certaines maladies rares donnent lieu rapidement à la mise au point de tests diagnostiques, voire de modèles animaux pour étudier les cibles thérapeutiques. Ces données gagneraient à être répertoriées et communiquées.

Résumé des discussions sur l'axe 9 : recherche

Les constats

- 101 PHRC financés sur 2005-2008 pour un montant de 26,6 millions d'euros.
- Soutien aux laboratoires de génétique moléculaire : 16 millions d'euros pour 2005-2008.
- Évaluation en octobre 2008 par le GIS-Institut des maladies rares de l'axe recherche du PNMR, portant principalement sur les projets financés par l'appel d'offres de l'Agence nationale de la recherche (ANR) :
 - budget annuel global multiplié par trois entre 2002-2004 (environ 3,8 millions d'euros par an) et 2005-2008 (plus de 10 millions d'euros par an);
 - nombre de projets financés stable, mais montants financés multipliés par trois et financement possible sur trois à quatre ans (au lieu de un ou deux ans avant le Plan).
- Les actions menées dans le cadre du volet recherche du PNMR 2005-2008 ont permis de donner une impulsion très forte à ce domaine.
- Rôle des actions coordonnées de mise en place des centres de référence maladies rares et des laboratoires de diagnostic labellisés ont créé un socle solide pour la recherche translationnelle.
- Développement de registres nationaux labellisés.

Déficits et progrès possibles

- Retards français constatés :
 - accès aux outils technologiques (séquençage à haut débit...),
 - accès aux plateformes pharmacologiques et modèles expérimentaux,
 - accès aux centres de ressources.
- Déficit en recherche biomédicale :
 - professionnalisation de la recherche biomédicale nécessaire,
 - besoins de structures et réseaux labellisés,
 - besoin de registres nationaux « indépendants » des firmes pharmaceutiques (sans exclure les partenariats).
- Pas de bilan disponible sur les résultats acquis par la recherche, en termes d'applications thérapeutiques et diagnostiques. Cependant, délais courts pour juger des retombées pour la thérapeutique.
- Manque de structures de coordination et de services pour élaborer des dossiers de réponse aux appels d'offres (notamment européens). Lourdeur des procédures, frein aux initiatives et à la réactivité. Guichet unique.

Non-optimisation de la valorisation et de la gestion de la propriété intellectuelle : organisation complexe, frein possible aux partenariats.

Les partenariats nationaux et européens

Les mesures

Axe 10 du PNMR – « Développer des partenariats nationaux et européens »

- Pérenniser et développer les missions de la Plateforme maladies rares, notamment en hébergeant dans un lieu unique l'ensemble des partenaires. Cette plateforme, créée en octobre 2001, regroupe : l'Alliance maladies rares, Eurordis, Maladies rares info services, Orphanet, le GIS-Institut des maladies rares, groupement d'intérêt scientifique, structure de coordination et d'impulsion de la recherche sur les maladies rares.
- Contribuer à coordonner les différents partenaires associatifs au niveau national.
- Développer une coordination au niveau européen dans les domaines suivants :
 - disponibilité des tests biologiques pour des maladies très rares;
 - labellisation des centres de référence cliniques et biologiques;
 - financement de la recherche sur les maladies rares;
 - développement d'indicateurs de santé publique;
 - mutualisation des expériences professionnelles et associatives pour la prise en charge des malades.

Les relations associations/industriels

Les relations établies entre certaines associations de patients et des firmes pharmaceutiques ont été quelquefois critiquées, par crainte de manipulation de ces associations. De tels liens peuvent cependant être bénéfiques pour orienter la recherche et le développement ou améliorer la connaissance et le bon usage des médicaments orphelins.

La nécessité d'établir des règles de bonnes conduites transparentes et éthiques a été affirmée. Existence d'un code de bonne conduite Industrie/Associations au niveau européen (EPFIA), transposé en France par le LEEM.

Les relations recherche publique : industriels

Compte tenu des difficultés qu'il y a pour évaluer l'efficacité de l'ensemble des partenariats public-privé et privé-privé établis, les intervenants ont demandé qu'un bilan de ceux-ci soit réalisé car on ne dispose actuellement d'aucun élément d'appréciation d'ensemble.

Présence des associations dans les instances de décision

Il a été rappelé que les associations étaient déjà présentes au niveau de l'Agence européenne du médicament (EMA) au Comité des médicaments orphelins (COMP), qui assure au niveau européen la désignation des produits orphelins. On peut noter que cette instance a été la première dans l'Union européenne où les associations sont devenues parties prenantes. Elles ont par la suite pu participer directement au conseil d'administration et comité pédiatrique de l'EMA, ainsi qu'aux instances consultatives et décisionnelles du nouveau Centre européen de contrôle et de prévention des maladies (ECDC, Stockholm).

En France, les autorités semblent craindre quelquefois l'influence excessive de ces associations. Le rôle crucial des associations de patients dans les instances de réflexion et de coordination a cependant été souligné dans l'atelier, afin de représenter dans la mesure du possible tout le champ des maladies rares.

Les partenariats au niveau européen

La France a été à l'origine d'initiatives majeures au niveau communautaire depuis une dizaine d'années. Elle a initié ou participé à de multiples projets et réseaux, dans le cadre des programmes européens :

- programme des maladies rares (1998/2002),
- premier (2003/2007) et deuxième (2008/2013) programmes intégrés de santé publique, volet « santé » des 5^e, 6^e et 7^e programmes cadre de recherche.
- la France préside actuellement la Task-Force maladies rares, ainsi que le groupe chargé des réseaux européens de référence sur les maladies rares dans le cadre de la coopération entre États membres sur les services de santé et les soins médicaux, auprès de la direction générale Sanco de la Commission européenne.

Ces projets ont favorisé le développement de multiples liens de partenariats impliquant des chercheurs, des administrations publiques, des associations de malades, et notamment Eurordis qui en dix ans a acquis une stature reconnue internationalement. De grandes conférences européennes sont régulièrement consacrées aux maladies rares, comme par exemple celle organisée le 18 novembre 2008 à Paris par la présidence française de l'Union européenne.

Sur la base de la communication et des propositions de la Commission européenne publiées en novembre 2008, la France soutient au sein du Conseil des ministres de la Santé, le développement de plan nationaux dans chaque État membre, à l'instar du plan français, ainsi que la formalisation d'un comité consultatif des maladies rares et l'établissement d'un fonds dédié permettant d'assurer la pérennité des financements communautaires. Il conviendrait de ce fait de formaliser également dans le prochain PNMR les multiples liens entre le plan français et les activités européennes. Ceci favoriserait en particulier la reconnaissance par les administrations françaises des expériences acquises dans les pays voisins et la reconnaissance mutuelle des méthodologies, sans nécessité d'une harmonisation législative au plan européen.

Pérennisation de la Plateforme maladies rares à long terme

Les intervenants ont reconnu de façon unanime que cette plateforme joue un rôle incontournable et irremplaçable dans la démarche sur les maladies rares. Elle a joué un rôle important dans deux dossiers : la validation des centres de référence et la création des MDPH.

L'atelier a été unanimement en faveur de la pérennisation de cette initiative, mais sans pouvoir discuter en détail les modalités de structure et de financement.

Résumé des discussions sur l'axe 10 : partenariats nationaux et européens

Les constats

- Plateforme maladies rares
 - joue un rôle incontournable et irremplaçable dans la démarche maladies rares en France (validation des centres de référence, MDPH, etc.) et l'interface avec l'Europe;
 - principaux objectifs atteints pour la Plateforme maladies rares;
 - nécessité de son maintien.
- Présence accrue des associations dans les instances de décision :
 - déjà présentes au niveau de l'EMA (COMP);
 - poursuivre ce modèle dans d'autres instances de décision/coordination;
 - influence forte et reconnue d'Eurodis au plan européen;
 - rôle reconnu des associations dans la conception et le pilotage des actions;
 - interface « associations/industrie pharma » : nécessité de règles de bonnes conduites transparentes (code de bonne conduite industrie/associations – EFPIA, LEEM).

Les relations en dehors de l'Europe restent peu développées, sauf avec les États-Unis.

Partenariats à développer

- Partenariats recherche (partenariat public-privé ou partenariat privé-privé) :
 - difficulté d'évaluer l'efficacité de l'ensemble des partenariats public-privé et privé-privé;
 - bilan des partenariats en cours reste à faire (contributions attendues);
- Présence française au niveau européen :
 - implication française pour mobiliser les centres de référence des maladies rares en Europe (création des « Réseaux européens de référence »);
 - la présidence de groupes de travail européens influents;
 - interactions constantes entre le PNMR et les programmes européens de santé et de recherche, à maintenir et intensifier.

Annexe 10

Bilans financiers

Plan national maladies rares 2005-2008 — Mesures financées par la DGS

Axe du Plan	Mesures	Financement prévu par le Plan
Axe 1 Mieux connaître l'épidémiologie des maladies rares	Intégrer dans les missions de l'InVS la surveillance épidémiologique des maladies rares	InVS : 500 000 € par an soit 2 M€
Axe 2 Reconnaître la spécificité des maladies rares	Reconnaître la spécificité des maladies rares	Pas de surcoût identifié
Axe 3 Développer une information pour les professionnels de santé et le grand public	1) Développer l'information disponible sur Orphanet : convention DGS-Orphanet 2) Améliorer l'information téléphonique sur les maladies rares en lien avec l'INPES et les associations de malades : label, campagnes de communication auprès du grand public Faire connaître le Plan maladies rares auprès des professionnels et des malades (colloque européen en 2005, publication et diffusion du plan...)	Orphanet : 300 000 € par an soit 1,2 M€ sur durée du Plan Service d'information téléphonique (INPES) : 400 000 € par an soit 1,6 M€ Total : 2,8 M€
Axe 4 Former les professionnels de santé à mieux identifier les maladies rares	Améliorer la mise à disposition des outils pédagogiques via Orphanet	100 000 € par an soit 400 000 €
Axe 5 Organiser le dépistage et l'accès aux tests diagnostiques		Rien pour la DGS
Axe 6 Améliorer l'accès aux soins et la qualité de la prise en charge		Rien pour la DGS
Axe 7 Poursuivre l'effort en faveur des MO		Pas de surcoût identifié
Axe 8 Répondre aux besoins spécifiques d'accompagnement		Pas de surcoût identifié
Axe 9 Promouvoir la recherche sur les maladies rares	Soutien du Programme pluriannuel Maladies rares (MRAR/ANR/AFM/DGS-GIS6MR) : appel à projets annuel.	150 000 € par an soit 600 000 €
Axe 10 Développer des partenariats nationaux et européens	Pérenniser et développer les missions de la plateforme maladies rares	40 000 par an soit 160 000 €
Total		5 960 000 €

Source : DHOS.

Financement prévu au PLFSS	Crédits consommés DGS 2005-2008
	Pas de crédits fléchés DGS-InVs
0 €	0 €
2007 : Orphanet 300 000 €, cartes, soutien aux associations : 158 319 € 2008 : Orphanet : 300 000 €, cartes et soutien aux associations : 177 411 €	Orphanet : 2005 : 300 000 €, 2006 : 300 000 €, 2007 : 300 000 € + évaluation en 2007 : 4 981 €, 2008 : 300 000 € + solde évaluation : 44 832 € soit total 2005-2008 : 1,25 M€ (1 249 813 €) INPES : pas de crédits fléchés DGS-INPES soit 0 € cartes d'information : 2005 : 48 318 €, 2006 : 50 345 €, 2007 : 0 €, 2008 : 6 500 € soit total 2005-2008 : 0,105 M€ Autres actions d'information et de formations hors financement prévus par le plan : 2005 : Conférence de consensus SLA : 15 000 €, soutien AFH : 10 000 € 2006 : Alliance Sanfillipo : 5 000 €, Association SOS Rétinite : 30 000 €, Association APIPD (drépanocytose) : 5 000 €, Alliance maladies rares : 50 000 € 2007 : AIRG (syndrome d'Alport) : 10 000 €, Alliance maladies rares : 25 000 € 2008 : Alliance maladies rares : 21 000 €. Soit total 2005-2008 : 171 000 € Total axe 3 : 1,47 M€ hors INPES
	Inclus dans convention Orphanet
	0 €
	0 €
	0 €
	0 €
2007 : 150 000 € 2008 : 150 000 €	Subvention DGS : 2005 : 150 000 €, 2006 : 150 000 €, 2007 : 150 000 €, 2008 : 141 000 € Soit total 2005-2008 : 591 000 €
cf. axe 3 : soutien aux associations	Soutien à la Plateforme maladies rares : 2005 : 0 €, 2006 : 40 000 €, 2007 : 60 000 €, 2008 : 60 000 € Soit total 2005-2008 : 160 000 €
	2,221 M€

Total des mesures nouvelles allouées sur la période 2005-2008 aux centres de référence maladies rares labellisés (entre 2004 et 2007)

Groupe	Nom du groupe	Mesures nouvelles allouées aux	
		34 centres de référence labellisés en 2004 ^a	33 centres de référence labellisés en 2005
Groupe 1	Maladies auto-immunes et maladies systémiques rares	465 830 €	410 963 €
Groupe 2	Maladies cardio-vasculaires rares	498 110 €	-
Groupe 3	Anomalies du développement embryonnaire d'origine génétique	538 000 €	1 750 837 €
Groupe 4	Maladies dermatologiques rares	1 090 683 €	747 447 €
Groupe 5	Maladies endocriniennes rares	248 368 €	753 884 €
Groupe 6	Maladies hépato-gastro-entérologiques rares	450 815 €	655 584 €
Groupe 7	Maladies hématologiques non malignes rares	1 215 355 €	851 876 €
Groupe 8	Maladies héréditaires du métabolisme	598 800 €	1 601 487 €
Groupe 9	Maladies neurologiques rares	796 200 €	2 368 045 €
Groupe 10	Maladies neuromusculaires	2 021 527 €	409 656 €
Groupe 11	Maladies pulmonaires rares	510 000 €	-
Groupe 12	Maladies sensorielles rares	729 207 €	743 060 €
Groupe 13	Maladies rénales rares	1 003 583 €	416 648 €
Groupe 14	Maladies osseuses rares	241 705 €	-
Groupe 15	Déficits immunitaires rares	210 084 €	-
Groupe 16	Maladies de la trame conjonctive	800 000 €	-
Groupe 17	Maladies rares de la tête et du cou	-	-
Groupe 18	Autres maladies		
Total		11 418 267 €	10 709 486 €

a. dont 1 centre délabellisé en 2008.

b. tenant compte des extensions en année pleine.

NB : si l'essentiel des mesures nouvelles a été attribué aux centres de référence, dès l'année de leur labellisation (ou l'année suivante pour les centres labellisés en 2004), des compléments de mesures nouvelles ont été accordés en 2006 et 2007 aux centres labellisés entre 2004 et 2006 (ce tableau reprend donc la totalité des mesures nouvelles accordées par groupe et par année de labellisation).

Plan national maladies rares 2005-2008 – Financement de la recherche

	PHRC	Financement Assurance maladie
2005		6 658 000 €
2006		5 716 000 €
2007		6 072 000 €
2008		8 168 000 €
Total		26 614 000 €

	Soutien aux laboratoires hospitaliers de génétique moléculaire	Financement DHOS
2005		3 097 750 €
2006		6 000 000 €
2007		3 974 000 €
2008		3 015 000 €
Total		16 086 750 €

		Total structurel 2008	Total cumulé 2005-2008^b
36 centres de référence labellisés en 2006	29 centres de référence labellisés en 2007		
480 541 €	343 923 €	1 701 257 €	4 840 544 €
532 158 €	242 275 €	1 272 543 €	3 530 683 €
905 600 €	529 976 €	3 724 413 €	11 626 162 €
-	191 772 €	2 029 902 €	6 979 986 €
845 469 €		1 847 721 €	5 297 233 €
194 035 €		1 300 434 €	4 598 973 €
1 365 941 €	643 508 €	4 076 680 €	11 448 315 €
354 466 €	432 214 €	2 986 967 €	9 755 148 €
1 058 446 €	1 697 326 €	5 920 017 €	16 866 502 €
1 909 442 €	1 053 971 €	5 394 596 €	15 675 809 €
928 827 €		1 438 827 €	4 225 107 €
319 063 €	112 206 €	1 903 536 €	6 308 368 €
276 940 €		1 697 171 €	5 294 401 €
326 156 €		567 861 €	1 452 948 €
-		210 084 €	652 626 €
398 535 €		1 198 535 €	4 196 338 €
-	696 015 €	696 015 €	1 044 023 €
217 445 €	1 802 304 €	2 019 749 €	3 166 058 €
10 113 064 €	7 745 490 €	39 986 307 €	116 959 221 €

Source : DHOS.

Appel à projets ANR	
2005	11 270 000 €
2006	10 900 000 €
2007*	8 378 000 €
2008	15 707 000 €
Total	46 255 000 €

Il convient d'ajouter au financement 2007 de l'AO national sur les MR par l'ANR la somme de 2 500 k€ que l'ANR a versée aux équipes françaises dont les projets ont été retenus dans le cadre du premier appel d'offres transnational sur les maladies rares lancé par l'ERA-NET E-Rare financé par la Commission européenne, et dont le GIS-Institut des maladies rares est le coordinateur.

Sources : DHOS, rapport du groupe de travail recherche du Comité de suivi, rapport du GIS-Institut des maladies rares sur la recherche.

Annexe 11

Axe stratégique recherche

Financements sur appels à projets 2005-2008 (hors PHRC)

Bilan établi par le GIS-Institut des maladies rares

Sophie Koutouzov,
secrétaire générale du GIS-
Institut des maladies rares
Elisabeth Tournier-Lasserre,
directrice du GIS-Institut des
maladies rares

Préambule : Ce document est établi pour le compte du Haut Conseil de la santé publique afin de l'aider dans son évaluation de l'axe stratégique « Recherche » du Plan national sur les maladies rares (PNMR) 2005-2008, axe ayant pour objectif de promouvoir la recherche et l'innovation sur les maladies rares (MR), notamment pour les traitements.

Il convient d'attirer d'emblée l'attention sur le fait que les données fournies ci-après concernent essentiellement les appels à projets (AAP) maladies rares mis en place dans le cadre du PNMR par l'Agence nationale de la recherche (ANR). Ces données concernent l'impact de ces AAP sur le financement de la recherche, la typologie des projets financés, et fournissent une base préliminaire des publications issues des projets financés. Ne sont pas abordés dans ce document les AAP mis en place par le Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) qui font l'objet d'un autre rapport. Les autres éléments importants d'évaluation de la recherche que sont la production scientifique dans tous ses aspects (publications, brevets, partenariats...), le nombre de MR dont le gène a été identifié, les nouveaux modèles murins créés, etc., ne sont pas abordés ici car l'établissement de données fiables nécessite une approche méthodologique spécifique, un temps d'analyse important incompatible avec le délai imparti et, surtout, un délai d'au moins trois ans pour juger de la productivité d'un projet scientifique.

Il est important de rappeler que la nécessité d'une action spécifique et incitative pour la recherche sur les MR avait conduit à la mise en place en 2002 du GIS-Institut des maladies rares. Le GIS-Institut des maladies rares avec ses partenaires institutionnels, en sus d'actions transversales de type guichet unique, avait mis en place, géré et effectué le suivi de trois appels à projets (AAP) MR en 2002, 2003 et 2004.

Suite à la création de l'Agence nationale de la recherche (ANR) en 2005 et de la mise en place du PNMR, un AAP annuel spécifique MR a été mis en place de 2005 à 2007 dans la programmation et la gestion desquelles le GIS-Institut des maladies rares a été très impliqué. Depuis 2008, le programme « Maladies rares » de l'ANR n'existe plus en tant que tel. Les programmes de l'ANR « Maladies rares » et « Physiopathologie des maladies humaines » ouverts depuis 2005 ont été fondus en un seul AAP dont l'intitulé est « Genopat : du gène à la physiopathologie ; des maladies rares aux maladies communes ». Ce nouvel AAP couvre toutes les pathologies à l'exception du cancer (AAP dédié géré par l'Inca) et de la neurologie. Cette dernière spécialité fait l'objet, depuis 2008, d'un AAP spécifique appelé « Maladies neurologiques et psychiatriques (MNP) », où les projets « maladies rares » sont, comme dans « Genopat », présents au côté des projets portant sur les maladies communes. Depuis cette année, la gestion de l'évaluation des projets de ces deux AAP est partagée avec la cellule ANR de l'Inserm, dans une mise en commun totale des outils et des personnels, qu'il s'agisse des projets « Maladies rares » ou « Maladies communes ». Le GIS assurera spécifiquement le suivi des projets financés « Maladies rares » de ces deux AAP, source d'information indispensable dans le cadre de ses missions de coordination de la recherche au niveau national et de son action européenne dans le cadre du réseau E-Rare (réseau européen ERA-NET coordonné par le GIS-Institut des maladies rares).

Outils : Afin de mesurer autant que possible l'impact du PNMR sur la recherche, nous avons comparé les données quantitatives et qualitatives issues de l'analyse des AAP lancés avant la mise en place du plan (2002-2004) et des AAP « Maladies rares » mis en place entre 2005 et 2008 par l'ANR. Pour l'année 2008, nous avons extrait de l'ensemble des projets déposés et financés ceux portant sur les « Maladies rares » au sein des AAP « Genopat » et « MNP ». Notre analyse recouvre donc au total sept éditions consécutives. Afin de pouvoir cerner de possibles variations de typologie des projets MR au cours des années, les grands domaines médicaux ainsi que les approches thématiques abordés dans les projets financés (souvent peu renseignés, particulièrement au cours de la période 2002-2004) ont été renseignés et « harmonisés » par le GIS-Institut des maladies rares.

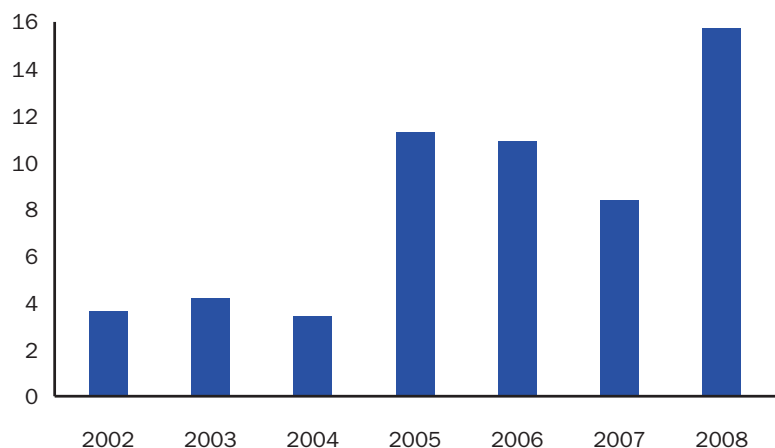
Enfin, il est important de souligner que des différences qualitatives et quantitatives existent entre les différents AAP au cours des années (champ de l'appel à projets, durée imposée de réalisation des projets), introduisant des biais de comparaison d'un AAP à l'autre. Ces différences seront évoquées au fur et à mesure de notre analyse.

Financement

I.1. Budget des appels à projets

Volume de financement des AAP (millions d'euros)

Millions d'euros



Année	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Montant du financement (k€)	3646	4189	3419	11270	10900	8378 ^a	15707 ^b

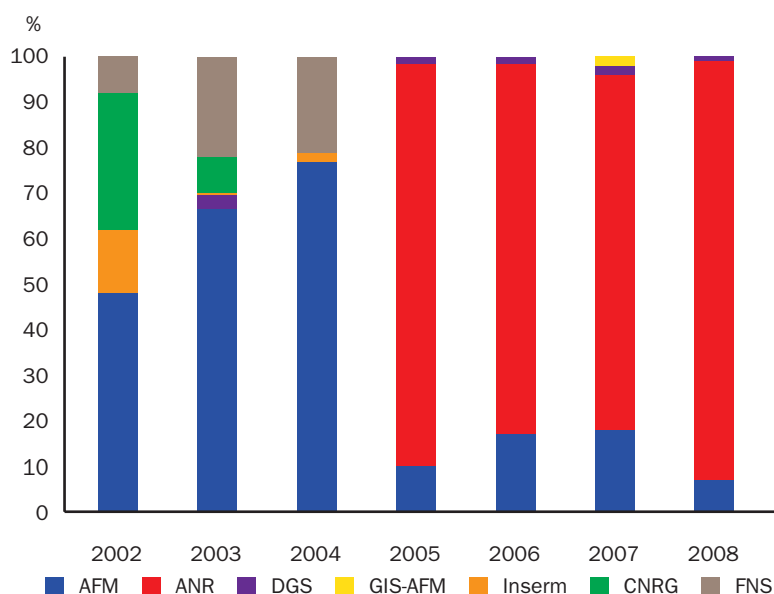
a. Il convient d'ajouter au financement 2007 de l'AO national sur les MR par l'ANR la somme de 2500 k€ que l'ANR a versée aux équipes françaises dont les projets ont été retenus dans le cadre du premier appel d'offres transnational sur les maladies rares lancé par l'ERA-NET E-Rare financé par la Commission européenne, et dont le GIS-Institut des maladies rares est le coordinateur.

b. La très forte dotation des projets « Maladies rares » des AAP « Genopat » et « MNP » en 2008 s'explique non pas par une augmentation du nombre de projets financés (voir « I.1. Évolution de la participation et du taux de succès », page 169), mais par une augmentation du coût moyen des projets financés dans cette édition, qui a connu une augmentation très importante (voir « II.2. Évolution du financement moyen par projet », page 170).

Le volume de financement des AAP « Maladies rares » des années 2002-2004 se situait autour d'une moyenne de 3800 k€ par an, dont 35-50 % en moyenne apportés par des fonds publics, et 50-65 % par des fonds caritatifs (voir « I.2. Répartition et origine des sources de financement », page 168). Les projets étaient financés sur un ou deux ans maximum, et le financement par projet, de 150 k€ maximum sur deux ans, était notablement insuffisant. Dans le cadre du PNMR et de la mise en place d'une ligne spécifique MR par l'ANR, le volume de financement de ces programmes a été multiplié de près d'un facteur 3, volume qui est demeuré en moyenne constant sur les deux éditions suivantes. La durée possible des financements a été portée à trois et quatre ans et le financement par projet, augmenté (voir « II.2. Évolution du financement moyen par projet », page 170, et « II.3. Durée des projets financés et équipes », page 170).

I.2. Répartition et origine des sources de financement

Répartition du financement selon l'organisme financeur (exprimée en % du total)



	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
FNS	8 %	22 %	21 %				
CNRG	30 %	8 %					
Inserm	14 %	< 1 %	2 %				
GIS-AFM						2 %	
DGS		3 %		< 2 %	< 2 %	2 %	1 %
ANR				88 %	81 %	78 %	92 %
AFM	48 %	67 %	77 % ¹	10 %	17 %	18 %	7 % ²

Pendant la période 2002-2004, les fonds publics, partagés entre le CNRG (Consortium national de recherche en génomique), le FNS (Fonds national de la science) et l'Inserm, couvraient en moyenne 35 à 50 % du financement total des AAP, si l'on met à part l'année 2004 qui a connu des problèmes financiers particuliers¹. L'Association française contre les myopathies (AFM) apportait 50 % à > 75 %² du budget des AAP « Maladies rares ».

La mise en place du PNMR en 2005 et le lancement par l'Agence nationale de la recherche (ANR) nouvellement créée d'un AAP spécifique MR a eu pour conséquence une très forte augmentation de la part — et du volume — de financements publics, constitués majoritairement par l'ANR et, pour une petite part, par la direction générale de la Santé (DGS). Cette part publique, constante depuis 2005, atteint aujourd'hui près de 85 %, en moyenne, du budget total des AAP. L'AFM ne s'est pas désengagée financièrement après la création de l'ANR et demeure un cofinancier important (>15 % en moyenne réelle³) des AAP lancés depuis 2005, et assure par ailleurs le financement des appels d'offres ciblés (facilitation de l'accès aux nouvelles technologies des équipes MR) et des actions transversales menées directement par le GIS-Institut des maladies rares indépendamment des AAP ANR⁴.

1. En 2004, le désengagement financier du ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche n'a pas permis sa participation au financement de la 2^e année de l'AO 2004, qui a été pris en charge, alors, en totalité par l'AFM.

2. Le chiffre de 7,4 % de financement des projets « Maladies rares » au sein des AAP 2008 « Genopat » et « MNP » par l'AFM est sous-estimé puisqu'il ne prend pas en compte le financement par l'AFM d'un projet NON « maladies rares » au sein de l'AAP « MNP ».

3. La différence du volume de financement par l'AFM des AAP 2002-2004 et 2005-aujourd'hui est versée directement au GIS-Institut des maladies rares sous la forme d'une subvention annuelle pour la mise en place d'actions stratégiques transversales ciblées vers les équipes « maladies rares ».

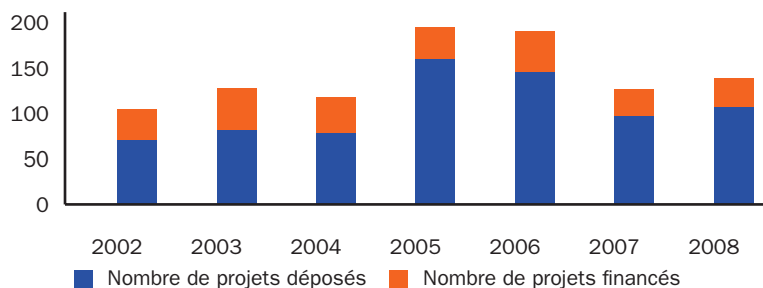
4. L'Inserm continue de participer, plus indirectement, aux AAP de l'ANR en assurant les salaires de deux personnels statutaires du GIS-Institut des maladies rares.

II. Caractéristiques des appels à projets

II.1. Évolution de la participation et du taux de succès

Nombre de projets déposés (financés/non financés)

Nombre de projets



	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Nombre de projets déposés	71	82	79	160 ⁵	145	97	107
Nombre de projets financés	33	46	39	35	45	29	31
Taux de succès (%)	46,5	56,1	49,4	21,9	31,0	29,9	29,0

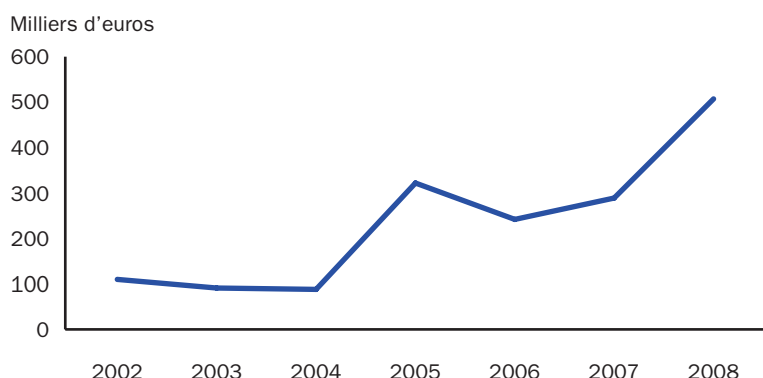
La création de l'ANR a vu exploser le nombre de dossiers déposés à l'AAP « Maladies rares » puisque ceux-ci sont passés de 77 en moyenne par an pendant la période 2002-2004, à 160 en 2005⁵. Après une légère baisse en 2006, le nombre de projets déposés s'est stabilisé autour d'une centaine par an. Il est à noter que l'année 2008, marquée par la fin, à l'ANR, d'une ligne programme spécifique « Maladies rares », n'a pas empêché la communauté scientifique de se reconnaître dans les deux AAP « Genopat » et « MNP » qui ont recueilli, à eux deux, plus d'une centaine de projets « Maladies rares ».

Malgré cette augmentation absolue du nombre de projets financés, la pression de sélection s'est considérablement accrue pour atteindre une moyenne de 30 %. Il est à noter, néanmoins, que le taux de succès des projets « Maladies rares » est supérieur au taux de succès moyen des projets des 18 différents AAP de l'ANR (22,9 % ; chiffres 2007). De plus, la suppression de l'AAP spécifique « Maladies rares » en 2008, et la compétition des projets « maladies rares » avec les projets « maladies communes » au sein des AAP « Genopat » et « MNP » n'ont pas été préjudiciables aux équipes « maladies rares » puisque celles-ci connaissent un taux de succès largement supérieur à celui des deux programmes pris dans leur ensemble (20 %).

5. Le champ de l'AAP 2005 peut expliquer, au moins en partie, le très grand nombre de dossiers soumis ; les AAP des années 2002-2004 étaient dédiés, outre la recherche en épidémiologie, nosologie et histoire naturelle des maladies rares, aux « réseaux » (2002) (fondés sur la création de cohortes de patients, leur phénotypage, la collecte d'échantillons biologiques et la création de bases de données), puis étendus (2002-2003) à l'identification de gènes, la génération et caractérisation de modèles animaux et cellulaires, et la recherche préthérapeutique. Le champ de l'AAP 2005 couvrait le très large spectre de la recherche sur les maladies rares, incluant en plus des champs couverts par les AAP des éditions précédentes, les sciences humaines et sociales, la caractérisation génétique et moléculaire, la mise au point d'outils diagnostiques et l'étude des mécanismes physiopathologiques.

II.2. Évolution du financement moyen par projet

Budget moyen alloué/projet (k€)



	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Nombre de projets financés	33	46	39	35	45	29	31
Coût moyen/projet financé (k€)	110 ^a	91 ^a	88 ^a	322	242	289	507 ^b

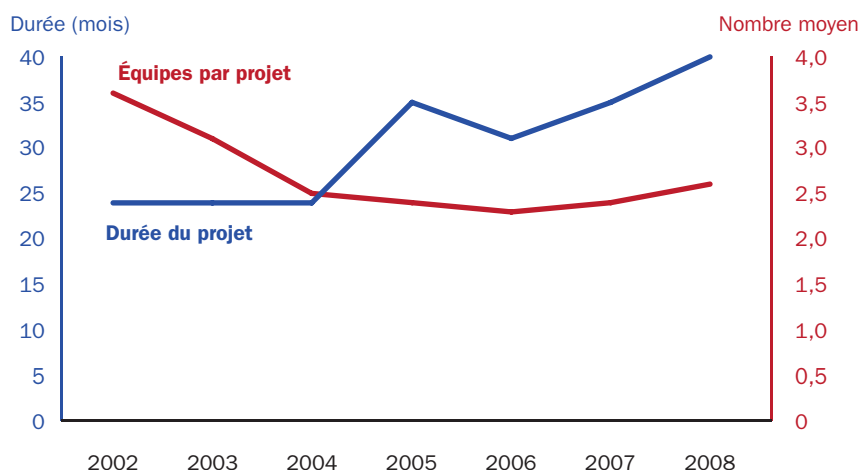
a. Il est à noter que les budgets alloués aux projets des AAP 2002-2004 ne pouvaient excéder 40 k€ pour les réseaux, et 80 k€ pour les projets de recherche collaboratifs.

b. L'année 2008 a vu le budget moyen alloué par projet augmenter considérablement (+ 78 %) par rapport aux trois éditions précédentes (2005-2007). Outre les raisons évoquées plus haut, l'augmentation de la durée moyenne des projets (voir « II.3. Durée des projets financés et équipes », page 170) et les champs très larges des AAP 2008 (ex. pour « Genopat » : du gène à la physiopathologie) nécessitaient des budgets beaucoup plus élevés en moyenne que dans les éditions précédentes de l'ANR. Enfin, une dernière raison est peut-être plus « psychologique », à savoir, la « garantie », pour les équipes, que l'ANR peut « offrir » des financements importants qui permettent aux équipes de proposer des projets ambitieux et à plus long terme.

Si le nombre de projets financés par an est pratiquement constant depuis 2002 (en moyenne 37 projets/an), le volume moyen de financement par projet a considérablement augmenté ($\times 3$) depuis la création de l'ANR. Plusieurs raisons — très interdépendantes — peuvent expliquer ce fait. D'une part, une augmentation des moyens de financement de la recherche par la création de l'Agence et le déploiement, par les ministères de tutelle, de moyens financiers *ad hoc*. D'autre part, la possibilité, nouvelle pour les équipes, de demander non seulement des moyens matériels (équipement) mais aussi de recruter sous contrat à durée déterminée (CDD) de jeunes scientifiques postdoctorants, d'ingénieurs ou de techniciens. Cette possibilité de recrutement est essentielle. Enfin, le coût des projets qui incluent des méthodologies de plus en plus coûteuses (puces ADN, modèles animaux, prestations de plateformes technologiques).

II.3. Durée des projets financés et équipes

Durée moyenne des projets financés (mois) et nombre moyen d'équipes par projet



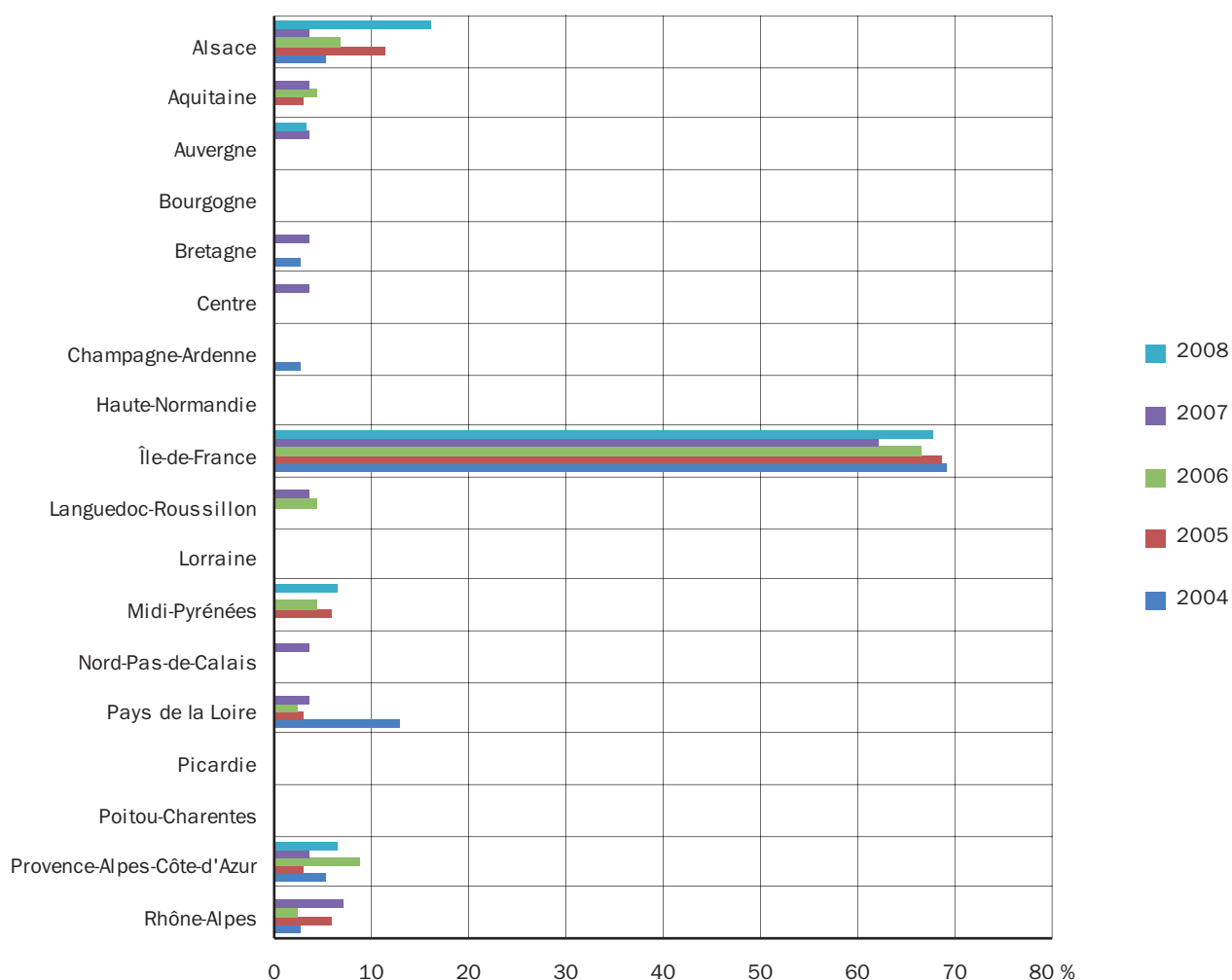
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Durée moyenne des projets (mois)	24	24	24	35	31	35	40
Nombre moyen d'équipes par projet	3,6	3,1	2,5	2,4	2,3	2,4	2,6

La création de l'ANR a donné la possibilité aux équipes Maladies rares d'élaborer des projets plus longs (en moyenne sur trois ans) puisque les éditions antérieures (2002-2004) limitaient la durée des projets à vingt-quatre mois (la raison principale étant que les financements, apportés au moins pour moitié, voire aux trois quarts, par l'AFM, ne pouvaient être « garantis » au-delà d'une période d'un an, ceux-ci étant dépendants de la charité du public chaque année au cours de l'appel de fonds du Téléthon). Il est à noter que les projets proposés dans le cadre des AAP 2008 sont en moyenne plus longs de six mois que ceux des éditions 2005-2007. Comme évoqué plus haut, les champs étendus des AAP et les ambitions scientifiques des projets requièrent une réalisation plus étendue dans la durée.

Le nombre moyen d'équipes par projet se situe autour de 2,5 et est stable depuis les années 2004. Le nombre important d'équipes impliquées dans les projets des années 2002-2003 s'explique par le fait que les AAP promouvaient la mise en place de réseaux à approche pluridisciplinaire fondés sur la création de cohortes de patients, la collection d'échantillons biologiques, associée à un développement de projets de recherche sur la physiopathologie, et éventuellement, le traitement (voir « V. Nature des projets financés », page 173).

III. Répartition géographique des projets financés

Distribution régionale des projets financés (%)

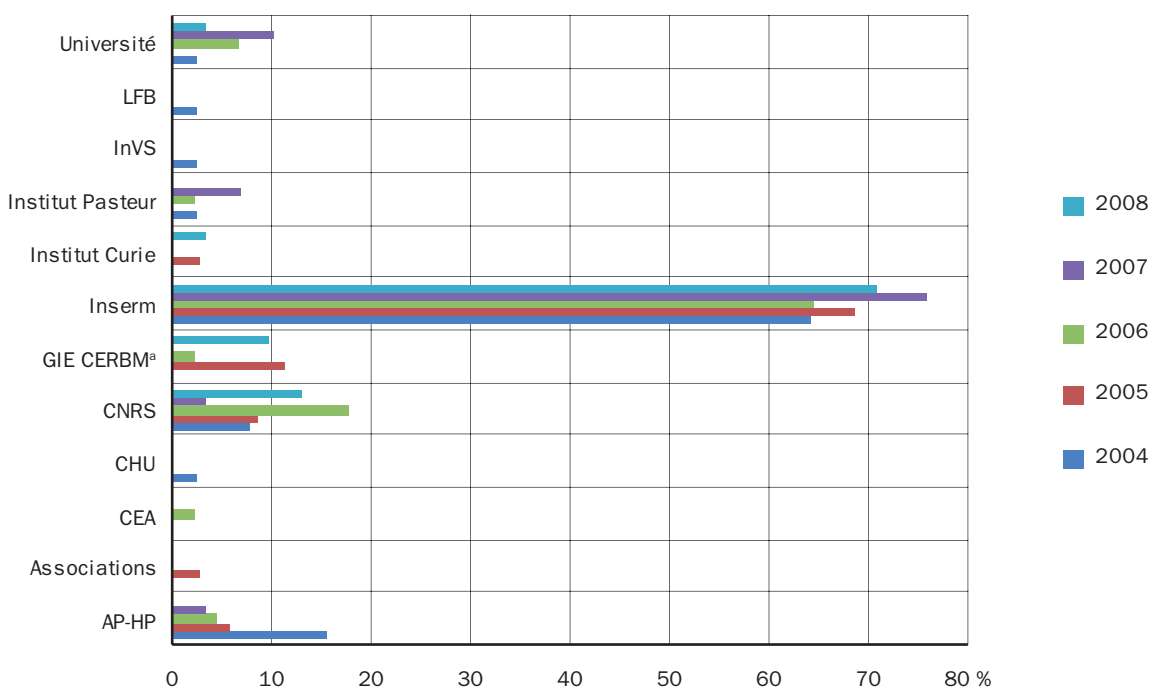


La répartition régionale des projets financés au cours des AAP 2004-2008 montre que la très grande majorité des projets émane d'équipes localisées en Île-de-France (moyenne, 67 %). L'Alsace

(moyenne, 8,6 %) et la région Provence-Alpes-Côte-d'Azur (moyenne, 5,4 %) sont les deux seules régions qui ont eu au moins un projet financé au cours des cinq éditions consécutives 2004-2008. Les < 20 % restants sont répartis notablement entre les régions Rhône-Alpes, Midi-Pyrénées et Aquitaine. Au vu de cette analyse, il ne semble pas que la création de l'ANR ait significativement modifié la répartition géographique des équipes maladies rares financées.

IV. Origine des projets financés

Structures bénéficiaires des projets financés (%)



a. Centre européen de recherche en biologie et en médecine.

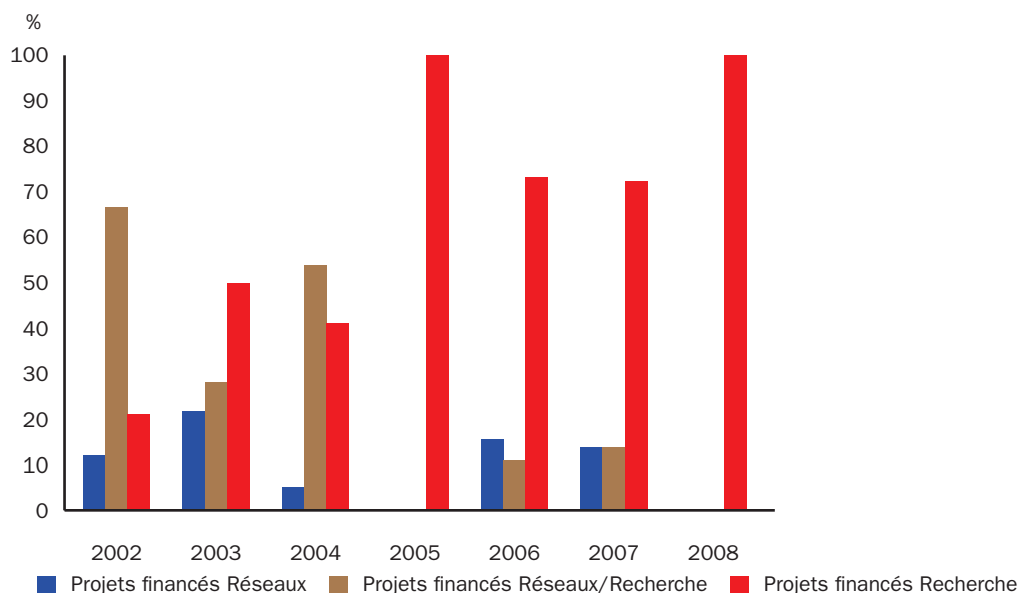
Préambule : L'extrême complexité des structures des laboratoires dont sont issus les porteurs de projets financés (unités mixtes CNRS/Inserm, EPST/université), et l'hétérogénéité des appartenances administratives des personnels de recherche (hospitalo-universitaires, enseignants chercheurs, chercheurs EPST) rendent souvent difficile l'assignation d'un projet à tel ou tel organisme de recherche, université, etc. Les données présentées dans le graphe ci-dessus sont basées sur l'identité des organismes gestionnaires des financements accordés (organismes indiqués par les porteurs de projets). Les chiffres donnés ici sont donc fournis uniquement à titre indicatif et sont entachés d'un risque d'erreur important.

La figure ci-dessus indique clairement que la très grande majorité des projets financés sur les cinq AAP consécutifs (2004-2008) est géré par l'Inserm (environ 70 % en moyenne). L'implication « réelle » de l'université est — comme mentionné plus haut — probablement bien supérieure aux 5 % en moyenne de projets gérés par l'université, celle-ci étant très souvent associée au sein des UMR.

V. Nature des projets financés

V.1 Réseaux et recherche

Nature des projets financés (%)



	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Projets financés Réseaux (nombre)	4	10	2	NA ⁶	7	4	NA
Projets financés Réseaux/Recherche (nombre)	22	13	21	NA ⁶	5	4	NA
Projets financés Recherche (nombre)	7	23	16	35 ⁶	33	21	31
Total	33	46	39	35	45	29	31

Préambule : Un premier appel d'offres lancé en 2000 par le GIS-Institut des maladies rares (avec le soutien financier du ministère de la Recherche, de l'Inserm et de l'AFM) avait permis de soutenir la création de 32 réseaux de recherche sur les maladies rares associant cliniciens, biologistes, et fondamentalistes autour d'un programme destiné à recueillir les données cliniques et le matériel biologique nécessaires, à faire progresser la connaissance de la physiopathologie de ces maladies et à proposer de nouvelles approches thérapeutiques.

Le tableau ci-dessus indique clairement que le financement de projets combinant création de réseaux et recherche « mécanistique » a continué de constituer, au cours des années 2002-2004, un des axes majeurs des projets financés (50-80 % des projets totaux). Cette tendance s'est inversée avec la création de l'ANR où l'on constate, — hormis l'année 2005⁶ —, une prédominance de projets de recherche et moins de réseaux (voir « IV.2. « Axes » thématiques », page 175). Ceci suggère que la création de l'Agence et le développement au cours des années antérieures de réseaux ont favorisé, sur la base de réseaux déjà solidement ancrés, l'émergence d'une recherche à très large spectre d'investigation (génétique, physiopathologique, préthérapeutique...).

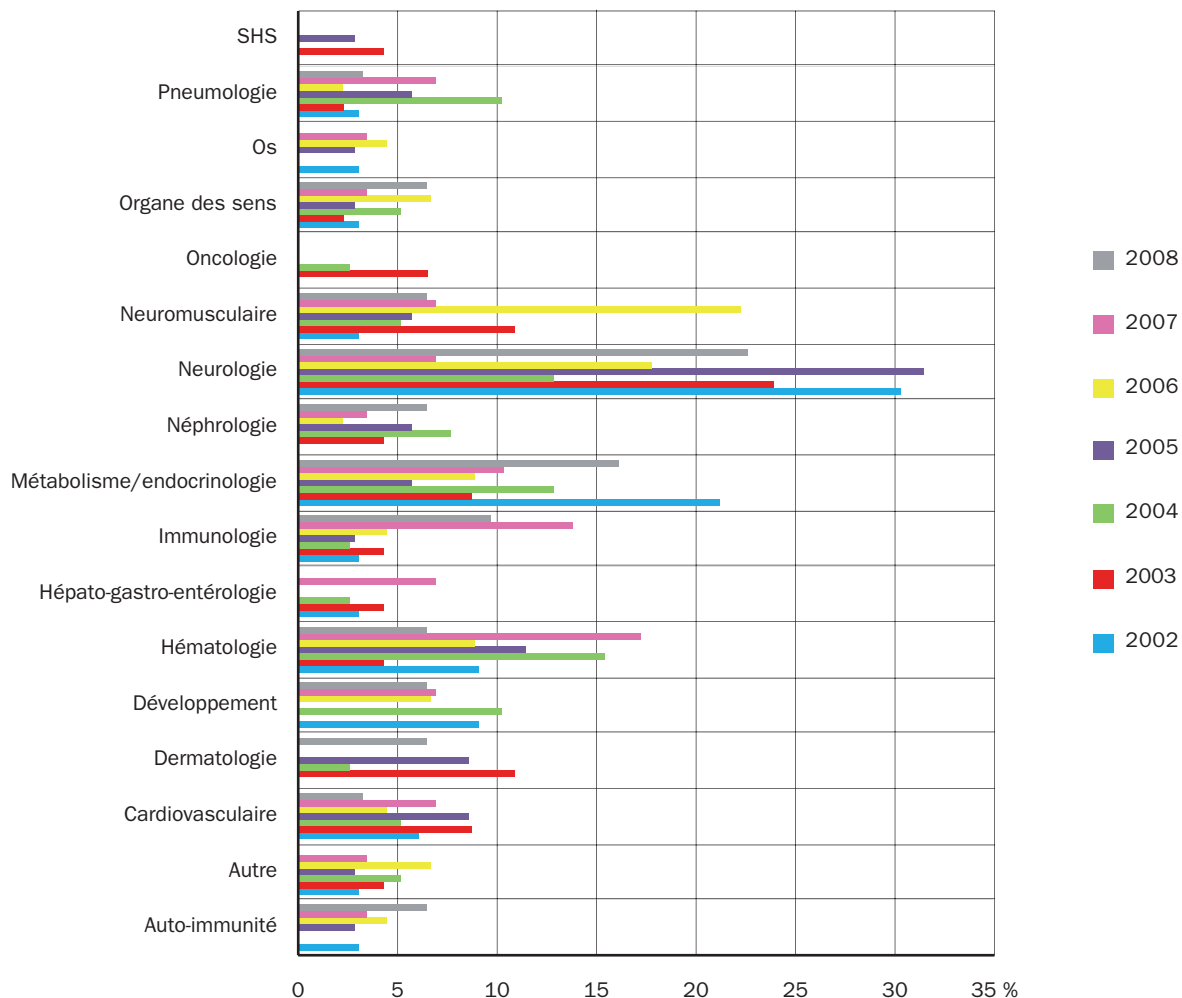
6. Le champ du premier AAP lancé par l'ANR en 2005 spécifiait, comme critère d'évaluation «... la nouveauté, les équipes devant faire la preuve que la demande portait sur un champ ou un développement nouveau d'un programme scientifique... ». À partir de 2006, la demande de création de réseaux par les équipes a de nouveau été introduite dans le champ de l'AAP.

Les nouveaux AAP « Genopat » et « MNP » lancés en 2008 par l'ANR n'incluaient pas spécifiquement la possibilité de demandes de créations de réseaux.

VI. Domaines et thématiques des projets financés

VI.1. Grands domaines médicaux

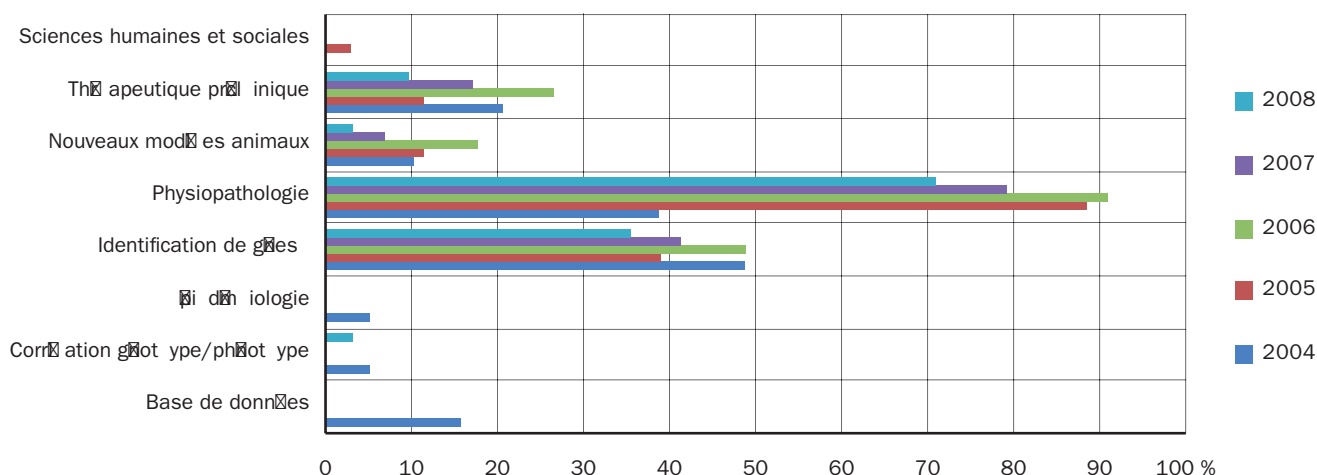
Domaines médicaux des projets financés (%)



Les maladies neurologiques, les maladies métaboliques et endocriniennes, et les maladies hématologiques, constituent les trois premiers grands domaines médicaux de maladies rares puisqu'ils représentent respectivement en moyenne 21, 12 et 10,4 % du total des projets financés depuis les AAP de 2002. Il est à noter que toutes les grandes spécialités médicales sont représentées au sein des projets financés. Notons enfin le déficit de projets financés (et déposés) en sciences humaines et sociales (SHS).

IV.2. «Axes» thématiques

Axes thématiques (majeurs) des projets financés (% occurrences cumulés)



Préambule : Notre analyse sera restreinte à la période des AAP 2004-2008.

Un premier survol des thématiques (majeures) des projets de recherche financés montre que, de plus en plus, ceux-ci englobent plusieurs des grandes thématiques couvrant la recherche sur les maladies rares. Aussi, il n'est pas rare aujourd'hui qu'un projet soit construit sur l'identification de gènes ET les mécanismes physiopathologiques. L'analyse détaillée des thématiques des projets financés fait apparaître une multidisciplinarité importante tant dans les thématiques que dans leurs approches méthodologiques (voir tableau ci-dessous). Pour simplifier l'analyse des thématiques abordées, nous avons mesuré les occurrences de telle ou telle thématique pour chaque AAP. Par exemple, dans la classification que nous avons organisée, l'étude des mécanismes physiopathologiques peut s'accompagner aussi d'études génétiques et/ou d'études thérapeutiques... Les pourcentages trouvés pour chacune des catégories que nous avons établies ont été additionnés, mettant en lumière l'importance de telle ou telle grande thématique (voir figure ci-dessus). Par exemple, « physiopathologie » apparaît 10 fois au sein de thématiques complexes, allié ou non avec un autre mot-clé : les pourcentages des projets financés thématisés « physiopathologie » ont été additionnés.

Notre analyse fait clairement apparaître une différence entre les thématiques abordées avant et après la création de l'ANR en 2005. Les projets financés en 2004 (mais aussi lors des AAP précédents) concernaient la création (ou le développement) de « réseaux » de recherche associant cliniciens, biologistes, et fondamentalistes autour d'un programme destiné à recueillir les données cliniques et le matériel biologique indispensables à l'identification des gènes responsables, première étape vers l'exploration de la physiopathologie de ces maladies. La figure ci-dessus montre effectivement que l'établissement de bases de données, les études de corrélation génotype/phénotype et les programmes d'identification de gènes sont des thématiques importantes de l'AAP 2004, vraisemblablement développées grâce à l'établissement de réseaux cliniciens/fondamentalistes solides (soutenus financièrement par les AAP 2000-2003). Les études physiopathologiques, quant à elles, impliquaient souvent la création de nouveaux modèles animaux (en particulier de souris mutantes) et l'analyse du phénotypique de ces modèles murins de maladies rares.

La création de l'ANR en 2005 a vu une très grande progression des projets plus ciblés sur l'étude des mécanismes physiopathologiques et la création de nouveaux modèles animaux de maladies rares, le développement de programmes de recherche préthérapeutique. La recherche physiopathologique, préthérapeutique et thérapeutique reste toutefois le défi majeur des années à venir. Dès 2005, une augmentation de la participation de nouvelles équipes de recherche fondamentale non impliquées dans les maladies rares antérieurement a été constatée et est un élément extrêmement positif.

Thématiques des projets financés (%)

	2004 (%)	2005 (%)	2006 (%)	2007 (%)	2008 (%)
Base de données	10,3	0,0	0,0	0,0	0,0
Base de données/thérapeutique préclinique (pharmacologique)	2,6	0,0	0,0	0,0	0,0
Corrélation génotype-phénotype / physiopathologie (Nvx modèles animaux)	0,0	0,0	0,0	0,0	3,2
Épidémiologie/sciences sociales	2,6	0,0	0,0	0,0	0,0
Épidémiologie / Base de données	2,6	0,0	0,0	0,0	0,0
Identification de gènes	12,8	8,6	8,9	17,2	22,6
Identification de gènes / base de données	17,9	0,0	0,0	0,0	0,0
Identification de gènes/corrélation génotype-phénotype	2,6	0,0	0,0	0,0	0,0
Identification de gènes/physiopathologie	10,3	25,7	31,1	24,1	12,9
Identification de gènes / physiopathologie (Nvx modèles animaux)	5,1	5,7	8,9	0,0	0,0
Marqueurs biologiques	2,6	0,0	0,0	0,0	0,0
Physiopathologie	2,6	40,0	20,0	34,5	48,4
Physiopathologie (Nvx modèles animaux)	2,6	5,7	4,4	6,9	3,2
Physiopathologie (Nvx modèles animaux) / thérapeutique préclinique	2,6	0,0	4,4	0,0	0,0
Physiopathologie / base de données	5,1	0,0	0,0	0,0	0,0
Physiopathologie / thérapeutique préclinique (pharmacologique)	5,1	5,7	11,1	10,3	6,5
Physiopathologie / thérapie cellulaire	0,0	0,0	2,2	0,0	0,0
Physiopathologie / thérapie génique	5,1	5,7	8,9	3,4	0,0
Sciences humaines et sociales	0,0	2,9	0,0	0,0	0,0
Thérapeutique préclinique (pharmacologique)	2,6	0,0	0,0	0,0	0,0
Thérapeutique préclinique / thérapie cellulaire	2,6	0,0	0,0	0,0	3,2
Thérapeutique préclinique / thérapie génique	2,6	0,0	0,0	3,4	0,0

V. Conclusion

Le Plan national maladies rares pour la recherche sur les maladies rares :

Appels à projets 2005-2008 (4 éditions)

- 39972252 euros de financements publics
- 140 projets de recherche financés dont 20 associant la création de réseaux cliniciens/biologistes/fondamentalistes
- 346 années cumulées de recherche financée
- 284 équipes financées

La recherche dans le domaine des maladies rares (MR) implique une approche pluridisciplinaire associant des équipes de recherche clinique, génétique, physiopathologique, thérapeutique et/ou en sciences humaines et sociales. Le nombre très important de ces affections (plusieurs milliers), leur hétérogénéité et les difficultés du recueil des informations phénotypiques et du matériel biologique liées à la rareté rendent indispensable un effort spécifique, mené sur le long terme, et une coordination des actions menées.

Les actions menées par le ministère de la Recherche dans le cadre du volet recherche du PNMR 2005-2008 sous la forme d'appels à projets spécifiques lancés par l'Agence nationale de la recherche ont permis de donner des impulsions très fortes à ce domaine, et en particulier :

- d'augmenter considérablement l'assiette financière : près de 40 millions d'euros (soit deux fois plus que les budgets stipulés dans le PNMR) ont permis de financer 140 projets de recherche hautement compétitifs sur les maladies rares, hors soutien récurrent à la recherche apporté par les EPST, les universités et les structures hospitalières ;
- de favoriser, grâce à une plus grande « lisibilité » de l'importance donnée par les pouvoirs publics

à la recherche sur les maladies rares, et à l'allongement de la durée des financements par projet (trois ans en moyenne), le recrutement de nouvelles équipes et une recherche pluridisciplinaire, où les projets associent des équipes qui conjuguent leur expertise, permettant ainsi d'aborder de très larges champs thématiques (ex : génétique et physiopathologie) ;

- de soutenir l'excellence de la recherche sur les maladies rares, illustrée par le taux de succès des projets maladies rares au sein des AAP 2008, où ceux-ci étaient en compétition avec les projets « maladies communes ».

L'impulsion donnée par cet accroissement important, mais indispensable, du soutien à la recherche sur les MR a été essentielle. Toutefois les défis auxquels nous devons faire face sont importants. Il existe une grande hétérogénéité de l'état des recherches selon les maladies concernées. Très peu d'entre elles bénéficient d'approches thérapeutiques. Une grande réactivité vis-à-vis des nouveaux outils et approches technologiques est indispensable pour faire face à ces défis.

La poursuite du soutien à un haut niveau et sur la durée de toutes les étapes de cette recherche est indispensable et la seule voie possible pour « capitaliser » les avancées réalisées et atteindre l'objectif le plus attendu, qui est celui de la mise à disposition des traitements attendus par les patients. Néanmoins, le formatage des appels à projets de l'ANR (sur des programmes définis pour trois ans) n'est pas approprié pour le financement de cohortes, l'établissement (et la tenue dans le temps) de registres à visée épidémiologique et clinique, enfin au matériel de recherche très coûteux (puces de séquençage à haut débit, plateformes technologiques...) (cf. « Annexe 12 », page 178).

Annexe 12

Rapport du groupe de travail GT3 sur l'axe recherche

Actions 2005-2008 et propositions du groupe de travail pour «l'après 2008»

Plan national maladies rares-groupe GT3 recherche

8 mai 2008

Contexte

La recherche dans le domaine des maladies rares (MR) implique une approche pluridisciplinaire associant des équipes de recherche clinique, génétique, physiopathologique, thérapeutique et/ou en sciences humaines et sociales. Le nombre très important de ces affections (plusieurs milliers), leur hétérogénéité et les difficultés du recueil des informations phénotypiques et du matériel biologique liées à la rareté rendent indispensable un effort spécifique, mené sur le long terme, et une coordination des actions menées.

Les actions menées par le ministère de la Santé et le ministère de la Recherche dans le cadre du volet recherche du PNMR 2005-2008 sous la forme d'appels à projets spécifiques lancés par le Programme hospitalier de recherche clinique et l'Agence nationale pour la recherche ont permis de donner une impulsion très forte à ce domaine et d'attirer de nouvelles équipes de recherche.

La création des centres maladies rares et la mise en place d'un soutien pérenne des laboratoires de diagnostic après labellisation par la DHOS ont créé un socle solide pour la recherche translationnelle.

Toutefois les défis auxquels nous devons faire face sont importants. Il existe une grande hétérogénéité de l'état des recherches selon les maladies concernées. Très peu d'entre elles bénéficient d'approches thérapeutiques. Une grande réactivité vis-à-vis des nouveaux outils et approches technologiques est indispensable pour faire face à ces défis.

Dans le cadre du PNMR, le groupe de travail «recherche» s'est donné pour objectifs de faire un bilan des principales actions et, basé sur les acquis de ces actions, de définir les actions à mettre en œuvre en priorité, en se plaçant dans le nouveau contexte national de la recherche et dans le contexte européen.

Actions menées dans le cadre du volet recherche du PNMR 2005-2008

Deux actions ont été menées sous la forme d'appels à projets annuels lancés par l'Agence nationale pour la recherche (ANR) et le Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC). L'identification spécifique de la thématique MR dans ces appels d'offres, l'accroissement important du budget global attribué et des financements par projet ainsi que l'allongement de la durée des financements par projet (trois ans en moyenne) ont eu un effet très incitatif.

Soutien spécifique MR/appels d'offres MRAR/ANR/AFM/DGS/GIS-Institut des maladies rares (2005-2007)

- La programmation, l'évaluation et la gestion de ces trois appels d'offres ont bénéficié d'une implication très importante du GIS-Institut des maladies rares et de cofinancements de l'Association française contre les myopathies et de la direction générale de la Santé.
- Montant total : 30,79 millions d'euros sur trois ans.
- Nombre total de projets soutenus : 106 projets impliquant 193 équipes (taux de succès moyen : 26,7 % ; financement moyen de 290 500 € par projet).
- Typologie : recherche en génétique moléculaire (36 %), physiopathologie (44 %), thérapeutique préclinique (19 %). Le quart des projets financés incluait un financement destiné à la constitution

ou au développement de réseaux multidisciplinaires permettant le recueil de collections de données phénotypiques et biologiques indispensables aux projets.

L'appel d'offres 2008 lancé par l'ANR n'est pas spécifique MR mais cible la génétique et la physiopathologie des MR et des maladies communes. Il conviendra d'en analyser les résultats et de les comparer aux appels d'offres 2005-2007 spécifiquement ciblés MR.

Soutien spécifique MR/appels d'offres annuels PHRC (2005-2008)

- Montant total : 26 millions d'euros sur quatre ans.
- Nombre total de projets soutenus : 101 projets (taux de succès moyen 20-25 %).
- Typologie : recherche clinique dont 28 % d'essais cliniques thérapeutiques.

Appel d'offres européen E-Rare

Appel d'offres européen France/Italie/Allemagne/Espagne/Turquie/Israël lancé dans le cadre du réseau ERA-NET 2006-2009 soutenu par la communauté européenne et coordonné par le GIS-Institut des maladies rares.

- Montant total : 9 millions d'euros dont 2,4 millions d'euros financés par l'ANR pour les équipes françaises.
- Nombre total de projets soutenus : 13 projets/123 projets soumis/392 équipes dont 83 équipes françaises/taux de succès : 10 %/au moins une équipe française dans chacun des 13 projets retenus).
- Typologie : projets multidisciplinaires impliquant au moins trois pays/avec mise en commun de cohortes cliniques et de collections biologiques.

Le très grand nombre d'équipes françaises et européennes ayant candidaté à cet appel d'offres témoigne des besoins de collaboration au niveau européen et des limites actuelles du programme MR Européen, liées au ciblage thématique annuel trop restrictif des appels d'offres du FP7.

Au total, le budget annuel moyen correspondant au soutien incitatif d'État dans le cadre du PNMR a été d'environ 15 millions d'euros, hors soutien récurrent à la recherche apporté par les EPST, les universités et les structures hospitalières. À ce financement d'État s'est ajouté un financement caritatif important dont une partie a permis de financer des actions stratégiques visant à optimiser l'accès des équipes MR aux nouveaux outils et plateformes technologiques (CGH Array, Clinique de la souris, achat chimiothèques...) mises en place par le GIS-Institut des maladies rares avec l'aide de l'Association française contre les myopathies.

L'impulsion donnée par cet accroissement important, mais indispensable, du soutien à la recherche sur les MR a été essentielle. L'évaluation des premiers résultats du Plan étant l'objet du GT évaluation du Comité de suivi, nous limiterons notre bilan aux éléments indiqués ci-dessus.

Orientations stratégiques et actions prioritaires

Les défis qui sont à relever dans les années qui viennent sont multiples :

- il existe encore plusieurs milliers de maladies rares dont les gènes ne sont pas identifiés (plus de 2500) ;
- parmi les 2000 MR dont les gènes ont été identifiés, seul un petit nombre ont vu leurs mécanismes physiopathologiques ou une partie de leurs mécanismes élucidés ;
- certaines MR ont vu leur pronostic transformé par le développement de thérapies substitutives et, dans un petit nombre de cas, par des approches de thérapie génique mais le développement de thérapeutiques efficaces reste le défi majeur pour la majorité d'entre elles.

La très grande hétérogénéité des connaissances disponibles selon les maladies concernées nécessite le maintien d'une approche globale centrée sur cinq axes stratégiques :

- épidémiologie/histoire naturelle/nouvelles entités nosologiques,
- identification des gènes impliqués,
- identification des mécanismes physiopathologiques,
- développement de nouvelles approches thérapeutiques,
- recherche en sciences humaines et sociales.

Pour chacun de ces axes ont été définies des actions prioritaires prenant en compte les outils mis en place dans le PNMR 2005-2008, les avancées récentes des connaissances et des technologies, les « goulots d'étranglement » résiduels et le contexte européen.

Épidémiologie, nosologie, histoire naturelle/cohortes, registres et collections biologiques

Le recueil systématisé de données phénotypiques, leur archivage dans des bases de données fiables et sécurisées permettant une mise en lien avec les bases de données diagnostiques et biologiques, nationales et européennes, académiques et industrielles, sont des éléments indispensables à toutes les étapes de la recherche sur les MR et sont de fait un enjeu stratégique.

La mise en place des centres de référence maladies rares a permis de recruter les indispensables personnels médicaux dédiés et de faciliter le recrutement des patients. L'attribution de moyens pérennes aux laboratoires de diagnostic labellisés par la DHOS a permis un réel accès au diagnostic et à la caractérisation moléculaire des patients, étape importante du soin mais aussi de la constitution des groupes homogènes de patients indispensables aux projets de recherche physiopathologiques ou thérapeutiques. Enfin, la prise en compte des liens développés avec des unités de recherche pour la labellisation de ces structures a de fait créé un socle solide pour la recherche translationnelle, socle unique au niveau européen.

La constitution de collections, cohortes et registres et leur maintien sur une longue période reste toutefois « acrobatique » du fait de :

- l'insuffisance des financements dédiés,
- d'un déficit de formation des cliniciens à la recherche translationnelle et d'une insuffisance de professionnalisation de cette recherche,
- d'un manque crucial de personnel de type ARC (attachés de recherche clinique), nécessaire pour un recueil exhaustif des données.

Le PNMR prévoyait une aide à la collection de données sous la responsabilité de l'InVS. Un comité national pour le registres MR a été constitué en 2007 avec lancement d'un appel d'offres pour labellisation de registres mais sans financement et avec une définition très/trop restrictive de la notion de registres (mais celle-ci est fixée par l'arrêté ministériel du 6 novembre 1995 des ministères de la Santé et de la Recherche).

À ces difficultés s'ajoutent : i) l'insuffisance des systèmes d'information permettant un partage efficace et sécurisé des bases de données entre les multiples acteurs concernés (centres MR et laboratoires de diagnostic hébergés dans des hôpitaux ayant leurs systèmes d'information propres/équipes de recherche françaises et européennes ayant développé des bases de données « artisanales » avec impossibilité de mise en réseau national et/ou européen); ii) l'absence de structure commune permettant une conservation pérenne de ces bases et un accès aisé.

La constitution de cohortes pour les plus rares de ces MR et/ou pour les études de gènes modificateurs qui nécessitent des cohortes de plus grande taille et pour les essais thérapeutiques présente des difficultés supplémentaires et requiert des réseaux transnationaux.

Actions à entreprendre

- Favoriser le développement de réseaux multidisciplinaires nationaux et européens permettant la constitution de cohortes particulièrement pour les plus rares de ces affections, les études de gènes modificateurs et les cohortes à visée d'essais thérapeutiques.
- Faciliter la constitution des registres MR d'intérêt stratégique, qu'ils soient constitués par des partenaires académiques et/ou industriels et/ou associatifs.
- Faciliter l'accès à ces registres dans le respect des règles juridiques.
- Organiser l'offre de conseil méthodologique, technique et réglementaire pour la collecte systématique de données qu'il s'agisse de cohortes/registres académiques et/ou industriels (choix des outils selon la question posée, aspects juridiques, modes de partage des données, contrats de collaboration définissant les droits et les devoirs des parties concernées...) et mettre à disposition les documents disponibles pour aider les promoteurs de projet à professionnaliser le recueil et le partage des données.
- Favoriser la mise en place de systèmes d'information performants, permettant la mise en lien des données d'annotation cliniques, biologiques et de recherche et l'extraction de données à visée de santé publique.
- Favoriser la conservation dans une « plateforme » nationale des registres d'intérêt stratégique et permettre leur accès selon des règles clairement établies.

Moyens à mettre en œuvre

- Soutien sous la forme d'appels d'offres à la création de réseaux ayant pour objectif la création de collections de données/cohortes, appuyés sur les centres maladies rares et les laboratoires de diagnostic labellisés. Une procédure de labellisation de ces collections doit être prévue. Une

dizaine de réseaux par an/financement par réseau entre 50 et 200 k€ dépendant de la taille des collections/cohortes.

- Soutien à la constitution de registres à visée d'épidémiologie et santé publique visant à définir en particulier l'incidence et la prévalence des MR. Trois à cinq projets/an nécessitant un budget d'environ 0,3 M€ par projet. La pérennisation de ces registres nécessite un financement annuel récurrent.
- Financement de postes d'ARC mutualisés implantés dans les sites hébergeant les centres maladies rares et les laboratoires labellisés, permettant le recueil systématisé des informations cliniques et biologiques. Le nombre de postes d'ARC est actuellement insuffisant malgré l'effort réalisé dans le Plan 2005-2008.
- Soutien au développement d'outils de gestion partagés impliquant les différents partenaires impliqués. Financement à prévoir dans le cadre des appels d'offres cohortes définis plus haut (dont il devra être un élément obligatoire).
- Soutien à la mise en place d'une structure de conseil méthodologique, technique et réglementaire pour la constitution de cohortes/registres et d'une plateforme permettant conservation et extraction des données des bases de données constituées. Une réflexion stratégique impliquant en particulier l'Institut santé publique mis en place récemment à l'Inserm, l'InVS, et Orphanet devrait permettre d'en définir les modalités.

Identification des gènes

80 % des maladies rares sont génétiques et les gènes impliqués dans > 2000 maladies rares ne sont pas encore identifiés du fait de la rareté extrême de certaines d'entre elles (difficultés de recueil du matériel nécessaire) et/ou de la petite taille des familles atteintes (cas souvent sporadiques). Par ailleurs, l'identification des gènes modificateurs pourrait fournir autant de cibles thérapeutiques potentielles.

Plusieurs obstacles sont à franchir. Dans nombre de cas, la rareté des familles et/ou leur petite taille nécessite de nouvelles approches, en particulier le séquençage de régions de grande taille. Dans certains groupes nosologiques, tels que le retard mental, il existe une hétérogénéité génétique majeure et les techniques utilisées actuellement dans les laboratoires de diagnostic hospitalier rendent impossible le criblage des multiples gènes connus. Ces difficultés sont un frein pour le diagnostic mais aussi pour la constitution des cohortes indispensables à l'identification des nouveaux gènes.

Certains de ces obstacles peuvent être levés par l'utilisation de nouvelles technologies basées sur les puces à ADN de très haute densité et le séquençage à haut débit. L'accès au séquençage haut débit en France est très difficile pour les équipes MR du fait du nombre très limité de plateformes mais essentiellement de leur utilisation préférentielle pour des projets de « grande taille » (maladies multifactorielles, projets de métagénomique...), de gestion plus facile pour une plateforme nationale que les projets MR dits de « petite taille ». Ces difficultés d'accès à des plateformes génomiques performantes constituent un frein majeur aux projets de génomique dans les MR. Le groupe de travail, sur la base des projets déjà en cours dans un nombre limité de centres, considère que trois plateformes haut débit dédiées aux MR sont actuellement d'ores et déjà indispensables (à titre d'exemple trois plateformes type Solexa sont implantées sur le seul institut de génétique de Leiden, Pays-Bas). Des cofinancements étant souvent accessibles pour l'achat de ces plateformes, les besoins concernent essentiellement le financement des postes d'ingénieurs de niveau IR en bioinformatique/biostatistique indispensables au fonctionnement de ces plateformes. L'attribution de ces moyens en personnel sera conditionné par l'assurance d'un accès réel et efficace des MR aux plateformes soutenues.

Ce besoin en bioinformaticiens capables de développer les outils nécessaires pour l'analyse des données générées et l'accompagnement et la formation des jeunes chercheurs est crucial. Les mêmes déficits en expertise bioinformatique/biostatistique rendent difficile l'analyse des données pangénomiques obtenues par analyse de puces haute densité.

Actions à entreprendre

- Assembler les collections de matériel biologique provenant de patients/familles parfaitement caractérisés sur le plan phénotypique. Il est nécessaire de prévoir un mode de soutien spécifique à la constitution de collections biologiques annotées cliniquement. Ce besoin, qui n'est pas spécifique aux maladies rares, est actuellement difficile à financer dans le cadre des appels d'offres classiques de l'ANR et nécessite des appels d'offres spécifiques.
- Faciliter l'accès des équipes MR aux plateformes de haut débit, particulièrement de séquençage haut débit, et prévoir un mode de financement spécifique de ce type de projet dont le coût de fonctionnement dépasse les financements classiques ANR. L'optimisation de l'utilisation de

ces plateformes doit impliquer un financement apporté par les équipes MR et un soutien aux plateformes sous la forme de postes d'ingénieurs. Le mode de financement devra garantir l'accès effectif des équipes MR sur ces plateformes.

Moyens à mettre en œuvre

- Soutien d'une dizaine de réseaux multidisciplinaires par an visant à la constitution de cohortes cliniques et biologiques (cf. plus haut). Dépendant des objectifs visés et donc de la taille des cohortes nécessaire, soutien entre 50 et 200 k€ (cohortes de grande taille/ex. type gènes modificateurs)/cf. paragraphe cohortes et registres.
- Financement de postes d'ingénieurs de recherche (niveau IR) en bioinformatique/biostatistique pour le traitement des données des plateformes génomiques haut débit et la formation des équipes MR/deux ingénieurs IR par plateforme/trois plateformes sont à mettre en place dans les 2 ans à venir, soit six postes d'IR. Financement annuel six postes IR : 400 k€ par an.
- Soutien direct aux équipes sous la forme d'appels d'offres spécifiques pour une dizaine de projets par an nécessitant une approche type séquençage à très haut débit dont le coût à lui seul dépasse les enveloppes budgétaires des appels à projets ANR « classiques ». Le chiffrage de ce type de projet est difficile du fait de l'évolution importante des coûts de séquence actuels et des tailles très variables des projets. Financement annuel spécifique sous forme d'appel d'offres : 2 M€ (1^{re} année).

Identification des mécanismes physiopathologiques

Les gènes impliqués dans plus de 2000 MR ont été identifiés au cours des vingt dernières années. La compréhension de la fonction normale de ces gènes et des mécanismes conduisant de leurs mutations au dysfonctionnement des cellules et des organes est un élément essentiel du développement d'approches thérapeutiques efficaces. 20 % des MR ne sont pas génétiques et la compréhension de leurs mécanismes physiopathologiques conditionne également leurs approches thérapeutiques.

La recherche physiopathologique implique l'utilisation de multiples approches *in vitro* et *in vivo* ainsi que l'utilisation de multiples outils (transcriptome, protéome, imagerie cellulaire, création et analyse phénotypique et fonctionnelle de modèles animaux...). Une des caractéristiques de l'exploration des mécanismes physiopathologiques des MR est la nécessité quasi constante de la création et de l'analyse de multiples modèles, en particulier murins, pour arriver à reproduire tout ou partie du phénotype de ces affections. La génération et l'analyse de ces modèles nécessite souvent plusieurs années et a un coût important, de même que l'accès aux multiples plateformes technologiques indispensables.

Actions à entreprendre et moyens à mettre en œuvre

- Soutien direct aux équipes sous la forme d'un financement de projets sur une durée de 3-5 ans/25-30 projets par an/montant moyen 200 à 800 k€ par projet, pour les projets impliquant plusieurs équipes. Budget total : 10 M€.
- Facilitation de l'accès aux plateformes technologiques. Il existe des différences d'accès importantes selon les plateformes. Si la Clinique de la Souris, grâce au guichet unique actuellement en place au GIS-Institut des maladies rares, est un exemple de plateforme d'accès aisé de même que certaines plateformes payantes publiques ou privées engagées dans une véritable politique de service rendu, l'accès à nombre de plateformes reste encore peu lisible et difficile. Il est indispensable de clarifier les conditions d'accès à l'ensemble des plateformes (sélection des projets, délais, aspects financiers) ainsi que de définir leur rôle dans la formation et l'accompagnement des équipes de recherche. Ce dernier point est essentiel et nécessite qu'un soutien fléché plateformes soit consacré par le GIS IBIISA (infrastructures en biologie santé et agronomie) à cet aspect de formation par les équipes plateformes, particulièrement dans le domaine de la bioinformatique. Il nous semble par ailleurs indispensable que le coût de fonctionnement des projets soit payé par les équipes, ce qui permettra une régulation naturelle dans la sélection des plateformes.

Soutien à prévoir pour le cofinancement de la génération de modèles murins dans la Clinique de la souris : 15-20 modèles murins/an/600 k€/an.

Recherche thérapeutique

Les dix dernières années ont été marquées par des progrès importants des connaissances sur les mécanismes physiopathologiques de certaines MR, l'amélioration des outils utilisés en thérapie génique et cellulaire et le développement des approches de criblage à haut débit pour identifier des molécules d'intérêt thérapeutique. Toutefois de très nombreuses difficultés persistent tant pour la

mise au point de thérapeutiques efficaces que pour assurer le financement d'essais thérapeutiques très coûteux dans un domaine où les industriels du médicament sont relativement peu investis. Les exigences des essais de thérapie substitutive, génique ou cellulaire et leur durée nécessitent une sélection rigoureuse sur la base des données précliniques, des projets à soutenir et un soutien aux indispensables centres de ressources.

Les approches pharmacologiques basées sur une connaissance des mécanismes physiopathologiques de ces affections et/ou sur l'identification de molécules actives par criblage à haut débit sont une alternative dont les avantages sont évidents. Leur mise en œuvre implique une approche multidisciplinaire (équipes de physiopathologie et pharmacochimie/pharmacologie) et l'utilisation de plateformes technologiques adéquates.

Principales actions à entreprendre

- Améliorer les outils et des méthodes employés en thérapie cellulaire et génique (vecteurs et méthodes de ciblage, ciblage génomique et recombinaison homologue, obtention, amplification et différenciation de cellules souches). Cette amélioration bénéficiera aux maladies rares mais également à d'autres pathologies.
- Soutenir les études précliniques par des équipes maîtrisant les connaissances physiopathologiques et les modèles animaux pertinents. Ce soutien est essentiel pour l'établissement des preuves de concept.
- Soutenir les centres de ressources indispensables à la mise en place des essais thérapeutiques (départements de biothérapie, centres d'investigation clinique, centres de production de vecteurs en conditions GMP, structures de conseil réglementaire...). Ce soutien doit faire l'objet d'une réflexion stratégique prenant en compte le contexte européen et les possibles partenariats industriels et associatifs, en particulier pour les centres de production de vecteurs en conditions GMP dont le coût est très important.
- Soutenir la réalisation d'essais transnationaux au niveau européen en s'appuyant sur l'infrastructure Ecrin coordonnée par l'Inserm.
- Réfléchir à des modalités de cofinancements publics/caritatifs/industriels pour les plus coûteux de ces essais, réflexion à mener au niveau européen.
- Inciter les laboratoires académiques ayant les compétences et les technologies nécessaires à la découverte et l'optimisation de molécules « médicaments » à travailler dans le domaine des MR, domaine relativement délaissé par les industries du médicament.
- Renforcer les plateformes technologiques nécessaires aux approches pharmacologiques.
- Soutenir les projets intégrés ayant un objectif thérapeutique clairement défini et une stratégie de découverte et de développement préclinique pertinente et structurée.
- Renforcer par tous les moyens les partenariats académiques/industriels et l'attractivité de la France pour l'implantation de plateformes industrielles de recherche et l'implication des industriels dans la recherche thérapeutique sur les MR. La mise en place coordonnée des centres de référence MR, des laboratoires labellisés de diagnostic appuyés sur des structures de recherche dédiées a créé un socle solide pour la recherche translationnelle. Le rôle des structures de valorisation dans l'exploitation de cet outil par les industriels est essentiel.

Moyens à mettre en œuvre

- Thérapie génique et cellulaire : soutien sur la durée (projets à cinq ans) et à un haut niveau des équipes mais aussi des centres de ressources. 4-5 projets/an. Budget total : 10 M€.
- Approches pharmacologiques :
 - soutien direct aux équipes pour des projets multidisciplinaires et intégrés associant la validation de modèles expérimentaux et la recherche de molécule à fort potentiel thérapeutique : environ 5 projets/an/400 k€ par projet;
 - soutien plateformes permettant le criblage haut débit, la réalisation de profils pharmacologiques et l'étude des propriétés pharmaco-cinétiques et toxicologiques : environ 5 projets/an, 50 k€ par projet.

Recherche en sciences humaines et sociales

L'effort de recherche en sciences humaines et sociales (SHS) autour des maladies rares reste notoirement insuffisant et les actions incitatives menées au travers des appels d'offres ANR/GIS-Institut des maladies rares et des associations de patients n'ont pas donné les résultats escomptés du fait surtout de la faiblesse structurelle du milieu de recherche en cause.

Trois domaines d'étude sont à développer : société et maladies rares (perception sociale, équité de prise en charge, évaluation économique des traitements); maladies rares, recherche et inno-

vations; maladies rares, pratiques de soins, prise en charge et expériences de la maladie. Ces études impliquent des collaborations entre équipes cliniques et chercheurs en SHS.

Pour éviter les risques inhérents à la faiblesse structurelle et à l'éparpillement du milieu de recherche (hétérogénéité méthodologique, dispersion et caractère souvent local des résultats empêchant leur analyse comparative et cumulative) plusieurs actions sont nécessaires :

- permettre la mise à disposition de toutes les compétences et ressources méthodologiques indispensables pour garantir la qualité et le niveau scientifique des travaux entrepris ;
- assurer une diffusion rapide et efficace des résultats, leur partage permettant la constitution d'un socle de connaissances communes ;
- organiser, pour mener à bien les deux objectifs précédents un support et des ressources méthodologiques adaptés et accessibles, un accès bibliographique, des moments et lieux de débats et confrontation.

En sus de ces actions indispensables pour structurer ce milieu de recherche il est nécessaire pour attirer de jeunes étudiants dans ce domaine de :

- financer sur trois ans des bourses doctorales et postdoctorales pour des étudiants en SHS avec co-encadrement par équipes SHS et équipes de recherche clinique. trois bourses par an de niveau doctoral et/ou postdoctoral/coût estimé : 120 k€ par an.

Conclusions

Le groupe de travail considère que les actions menées dans le cadre du volet recherche du PNMR 2005-2008 ont permis de donner une impulsion très forte à ce domaine grâce à un financement fléché MR et de haut niveau, sur appels d'offres à projets. Les actions coordonnées de mise en place des centres de référence maladies rares et des laboratoires de diagnostic labellisés ont créé un socle solide pour la recherche translationnelle.

Toutefois, les défis auxquels nous devons faire face dans les années à venir sont multiples et nécessitent la poursuite d'une action d'ampleur en concertation avec tous les partenaires concernés, en particulier les associations de patients et les industriels et en prenant en compte le contexte européen. Dans ce contexte l'utilisation des structures de valorisation est à développer.

Les progrès des connaissances qu'elle permettra bénéficiera non seulement aux MR mais également aux maladies communes, au travers de l'identification d'acteurs moléculaires jouant un rôle clé dans la physiologie et la physiopathologie.

La poursuite du soutien à un haut niveau et sur la durée de toutes les étapes de cette recherche est indispensable du fait de l'hétérogénéité des connaissances sur les bases et les mécanismes de ces maladies. Une professionnalisation de la recherche translationnelle appuyée sur les centres de référence est maintenant nécessaire. Un soutien direct aux équipes sur appels à projets et un soutien à la création de postes mutualisés d'ingénieurs de haut niveau sur les plateformes technologiques sont essentiels. Cette action sur le long terme est indispensable pour atteindre l'objectif le plus attendu qui est celui de la mise à disposition des traitements attendus par les patients.

Budget nécessaire

Les moyens incitatifs nécessaires par an (hors financement récurrent des laboratoires ou des financements associatifs ciblés) pour mener à bien les actions définies plus haut sont indiqués ci-après (valeurs indicatives).

N'ont pas été inclus dans ce budget le financement nécessaire des postes d'ingénieurs IR nécessaires au développement et au fonctionnement des plateformes de séquençage/puces ADN haut débit ainsi que des postes d'ARC mutualisés nécessaires pour le recueil des données cliniques et biologiques au sein des centres de référence et des laboratoires labellisés.

Appels d'offres

● Réseaux multidisciplinaires/constitution de cohortes et collections biologiques/outils de gestion bases de données/constitution de registres à visée épidémiologique et santé publique :	3	M€
● Soutien projets de recherche en génétique, physiopathologie, recherche thérapeutique préclinique, criblage pharmacologique :	10	M€
● Soutien coût de fonctionnement projets de séquençage haut débit (1 ^{re} année) :	2	M€
● Essais thérapeutiques/thérapie génique et cellulaire/ approches de pharmacologie conventionnelle :	10	M€

- Sciences humaines et sociales : 0,12 M€

Soutien plateformes

- Plateforme Clinique de la souris : 0,6 M€
- Plateformes « pharmacologiques »
(criblage haut débit/profils pharmaco/pharmaco-cinétique) 0,25 M€

Budget incitatif total annuel 25,97 M€

Table des matières

Le Plan national maladies rares 2005-2008	7
Avant-propos	9
L'évaluation du Plan national maladies rares	11
Cadre institutionnel de l'évaluation	11
Mandat	11
Les questions évaluatives	11
Méthode d'évaluation	12
Bilan de la mise en œuvre des axes du Plan national maladies rares	15
Axe n° 1	
Mieux connaître l'épidémiologie des maladies rares	15
Rappel des mesures	15
Constats	16
Les réalisations de l'InVS	16
Constats du GIS-Institut des maladies rares	17
Les réflexions du Codev	17
Quelles orientations pour l'avenir ?	18
Propositions	20
Axe n° 2	
Reconnaître la spécificité des maladies rares	20
Rappel des mesures	20
Constats	21
Propositions	22
Axe n° 3	
Développer une information pour les malades, les professionnels de santé et le grand public concernant les maladies rares	23
Rappel des mesures	23
Constats	23
Orphanet	23
La téléphonie	24
Information, centres de référence et associations	25
L'éducation thérapeutique	25
Point de vue des patients	25
Propositions	27
Axe n° 4	
Former les professionnels de santé à mieux identifier les maladies rares	28
Rappel des mesures	28
Constats	28
Formations des médecins et des étudiants en médecine	28
Formation des professionnels paramédicaux	29
Formation des professionnels travaillant dans les MDPH et dans les établissements médico-sociaux	29
Formation des aidants familiaux	29
Nouvelles professions émergentes	29
Rôle des centres de référence	29
Propositions	30
Axe n° 5	
Organiser le dépistage et l'accès aux tests diagnostiques	31
Rappel des mesures	31
Constats	32
Les facteurs de blocage en matière de dépistage en France	33

Le groupe de travail sur les tests de dépistage : une naissance difficile	33
L'accès aux tests génétiques	34
Études en sciences humaines sur le dépistage	34
Propositions	35
Axe n° 6	
Améliorer l'accès aux soins et la qualité de la prise en charge des malades	36
Rappel des mesures	36
Constats	36
Les centres de référence	36
Le Comité national consultatif de labellisation	36
L'analyse des dossiers des centres de référence	36
Typologie des centres de référence	36
Impact	37
Difficultés	37
Partenariat avec les associations	38
Recherche	38
Financements	39
Les centres de compétence	39
Autres aspects de la prise en charge	40
Point de vue des patients	40
Propositions	42
Axe n° 7	
Poursuivre l'effort en faveur des médicaments orphelins	43
Rappel des mesures	43
Constats	43
Une prise en charge généreuse par l'Assurance maladie	43
La croissance des coûts de prise en charge des médicaments orphelins	44
Contribution des firmes françaises au développement des médicaments orphelins	45
Vigilance sur les arrêts de commercialisation	45
Promouvoir une recherche thérapeutique ambitieuse	45
Harmoniser les attitudes des autorités du médicament en Europe	45
Propositions	46
Axe n° 8	
Répondre aux besoins d'accompagnement spécifique des personnes atteintes de maladie rare et développer le soutien aux associations de malades	47
Rappel des mesures	47
Constats	47
Le soutien aux associations	47
L'activité des maisons départementales des personnes handicapées (MDPH)	47
Propositions	49
Axe n° 9	
Promouvoir la recherche et l'innovation sur les maladies rares, notamment pour les traitements	49
Rappel des mesures	49
Constats	49
Bilan du soutien financier incitatif	49
Axes stratégiques	51
Épidémiologie/Histoire naturelle/Nosologie/Recherche clinique	51
Génétique	51
Physiopathologie	51
Thérapeutique	51
Sciences humaines et sociales	52
Réflexions du Codev	52
Propositions	54
Axe n° 10	
Développer des partenariats nationaux et européens dans le domaine des maladies rares	54
Rappel des mesures	54

Constats	55
La Plateforme maladies rares	55
Présence des associations dans les instances de décision	55
Les partenariats au niveau européen	55
Le développement des coopérations reste entravé par la lourdeur des procédures européennes	56
Propositions	56
Synthèse des constats sur la mise en œuvre des axes du Plan	57
Synthèse générale : réponses aux principales questions de l'évaluation	59
Un réel problème de santé publique qui justifie l'existence d'un Plan	59
L'évaluation confirme la pertinence des objectifs et des actions du Plan	59
Un pilotage trop éclaté	60
Des dépenses globalement conformes aux engagements pris	60
Un manque de données sur le coût global du Plan	61
Une amélioration incontestable de la prise en charge des malades, mais des progrès restent à faire	61
Des inégalités dans le remboursement des prestations qui posent un problème d'équité	62
Conclusions générales : un effort justifié, des avancées à consolider, des insuffisances et des inquiétudes...	62
Un effort justifié	62
Des avancées à consolider	62
Des insuffisances et des inquiétudes	63
Recommandations	65
Pilotage et suivi	65
Les indicateurs de suivi et d'évaluation	66
Les points positifs à conforter	66
Les centres de référence	66
Orphanet	66
La recherche et les avancées thérapeutiques	67
Les insuffisances à combler	67
Annexes	69
Annexe 1	
Liste des sigles	71
Annexe 2	
Liste des membres et réunions du Codev	73
Pilotes	73
Membres	73
Réunions	73
Annexe 3	
Documents analysés	74
Rapports	74
Articles et communications	75
Articles	75
Communications	75
Comptes rendus de réunions	75
Réunions CNCL	75
Autres documents CNCL	75
Réunions Comité de suivi du Plan national maladies rares	75
Réunions Europe et maladies rares	76
Autres réunions	76
Documents budget PNMR	76
Arrêtés, propositions de loi, recommandations	76
Documents divers	76

Annexe 4	
Liste des entretiens et auditions réalisés	77
Entretiens	77
Auditions	77
Annexe 5	
Évaluation du Plan national maladies rares : enquête qualitative auprès de personnes atteintes de maladie rare	78
Synthèse	78
Introduction	79
Présentation de l'enquête	79
Méthodologie de l'enquête	79
Le recrutement des patients et familles	80
Les entretiens	81
Processus diagnostique et identification de la maladie	81
La période du prédiagnostic	81
La divulgation du diagnostic	82
L'annonce du diagnostic : un « choc »	82
L'annonce du diagnostic : un « soulagement »	83
L'information donnée au moment du diagnostic	84
La période postdiagnostic	84
La maladie au quotidien	85
L'école et le travail	85
L'école	85
Le travail	85
Le quotidien du malade	86
Le lupus	86
La drépanocytose	87
Troubles du rythme cardiaque	87
Maladies métaboliques rares	88
Un vécu de la maladie différent selon l'âge	88
L'enfance	88
L'adolescence	89
L'âge adulte	89
Rôle du médecin généraliste ou du pédiatre dans la prise en charge	90
L'implication du médecin généraliste ou du pédiatre dans le diagnostic	90
Les contacts avec la médecine spécialisée	90
Le suivi de la maladie et les relations avec les patients	91
Prise en charge du patient et traitement	92
Des inégalités territoriales fortes liées à la présence ou non d'un centre de référence	92
Inégalités de prise en charge	92
Inégalités dans le remboursement des médicaments hors AMM	93
Inégalités de reconnaissance des handicaps liés aux maladies rares par les MDPH	94
Le coût de la maladie pour les patients	94
Information et connaissance sur la maladie	96
L'information reçue par les patients (lors du diagnostic ou après) sur la maladie, la prise en charge	96
L'information et la formation des médecins sur les maladies	96
Le rôle des associations	96
L'information du grand public	97
Conclusion : point de vue des malades sur le Plan et propositions	98
Une faible connaissance du Plan	98
Impact du Plan	98
Les souhaits et propositions des malades	98
La recherche	98
L'annonce de la maladie	98
Une meilleure prise en charge psychologique du patient et de ses proches	99

Une aide financière spécifique et supplémentaire pour les parents obligés d'arrêter de travailler pour s'occuper de leur enfant malade	99
Un meilleur relais dans la prise en charge lors du passage enfant/adulte	99
Une meilleure reconnaissance du handicap par les MDPH	99
Un meilleur accès au crédit	100
Améliorer l'information sur les maladies rares, toutes les maladies rares	100
Informations complémentaires sur le déroulement de l'enquête et les maladies étudiées	101
1. Annonce de recrutement sur les forums de discussion	101
2. Tableaux récapitulatifs des entretiens	101
3. Grille d'entretien de personnes atteintes de maladie rare	103
4. Grille de restitution des entretiens	104
5. Description des maladies rares étudiées	104
La drépanocytose	104
Le lupus	105
Troubles du rythme cardiaque rares	105
Le syndrome du QT long	105
Le syndrome de Brugada	106
Le syndrome de Wolff-Parkinson-White	106
Maladies héréditaires du métabolisme	107
La phénylcétonurie	107
La galactosémie	107
Porphyrie	108
Maladie de Fabry	108
Autres maladies	109
Syndrome de Sapho	109
Rhombencéphalosynapsis	109

Annexe 6

Synthèse de l'analyse des questionnaires d'autoévaluation des 35 centres de référence labellisés en 2004	110
Introduction : remarques préliminaires	110
Méthodologie	110
Généralités	111
Labellisation et autoévaluation	111
Activité du centre	111
Ressources humaines	113
Qualification et nombre d'ETP consacrés à l'activité du centre	113
Recours (critère 4), prise en charge de l'urgence (5-5) et critère 6-6	115
Expertise	115
Structuration et animation de la filière de prise en charge sanitaire et médico-sociale	116
Critère 5-1, 5-2 (réseau, contacts avec les autres CR)	116
Critère 5-3 (filière nationale et européenne)	116
Critère 5-5, 5-6 (relations avec professionnels de santé extrahospitaliers, animation et constitution d'une filière de prise en charge)	116
Critère 5-7 (continuité des soins enfants/adultes)	116
Critère 5-8 (filière spécifique avec les acteurs médico-sociaux (MDPH, médecins scolaire ou du travail)) Critères 5-5, 5-8, 6-1, 6-2, 6-3, 6-4 (prise en charge médico-sociale, relations avec les acteurs médico-sociaux, relations avec les MDPH)	116
Critère 6-3 (collaborations avec le milieu éducatif)	117
Critère 6-4 (relations avec Assurance maladie, mutuelles, etc.)	117
Critère 6-5 (banques, assurances, médecine du travail)	118
Critère 6-7 (protocoles élaborés pour les professionnels de proximité) et	
Critère 6-8 (documents d'information sur la maladie, protocoles pour autres affections, site Internet, dossier partagé)	118
Information/formation du personnel de santé, des patients et famille	119
Critère 8 (actions réalisées)	119

Critère 9 (relations avec les associations de malades, informations sur les ADM données par le CR, questionnaire QOL, vie associative)	119
Critère 11 (surveillance épidémiologique)	119
Critère 10 (recherche thérapeutique et fondamentale, études multicentriques)	120
Dépistages	120
Synthèse	120
Les avancées indiscutables	120
Les points faibles	120
Annexe 7	
Questionnaire auprès des responsables des centres de référence n'ayant pas fait l'objet de l'autoévaluation HAS	122
Note à l'attention des responsables de centres de référence pour les maladies rares	122
Annexe 8	
Synthèse de l'enquête auprès des centres de référence labellisés entre 2005 et 2007	125
Activité	125
Moyens accordés par la labellisation	125
Difficultés dans l'obtention des moyens	127
Relations avec les directions des hôpitaux	127
Information, sensibilisation, IECC	129
Rapports avec les associations de malades	129
Organisation des centres de compétence	130
Épidémiologie, essais thérapeutiques, recherche clinique et fondamentale	132
Divers	132
Publications	132
Conclusion	133
Annexe 9	
Rapport de la Conférence d'évaluation des 8 et 9 janvier 2009	134
Introduction	134
Atelier I. Épidémiologie	134
Les mesures	134
Les travaux réalisés par l'InVS	136
Contexte	136
Travaux menés	136
La surveillance épidémiologique en général	136
Peu de sources de données médico-administratives sont utilisables pour la surveillance des maladies rares	137
Les difficultés du dénombrement	137
Les formes du dénombrement	137
La priorisation des maladies rares	137
L'InVS n'est pas le bon opérateur	138
Le suivi d'indicateurs spécifiques, les études et recherches	138
Les bases de données des centres de référence	138
Les problèmes techniques de recueil de données, les outils	139
Les partenariats, la mutualisation	140
Propositions	140
Atelier II. Dépistage	140
L'atelier s'accorde sur un constat : un retard français très important en matière de dépistage	140
Une réflexion sur les facteurs de blocage en matière de dépistage en France	141
Présentation du groupe de travail sur les tests de dépistage	141
Questions soumises à la réflexion des participants	141
Quel contrôle de qualité des dépistages ?	141
Quelle attitude adopter vis-à-vis des hétérozygotes ou porteurs sains repérés dans le cadre de dépistages systématiques, en particulier néonataux ?	142

Faut-il étendre le dépistage ciblé de la drépanocytose ?	142
Dans quelles situations faut-il proposer la mise en œuvre du dépistage individuel en cas de maladie familiale ?	142
Quelle attitude adopter concernant la mise à disposition de tests génétiques ou biologiques vers le grand public ? Quelles mesures législatives ?	143
Comment développer les études en sciences humaines sur le dépistage ?	143
Atelier III. Prise en charge	144
La prise en charge financière	144
ALD	144
PNDS	144
Article 56 du PLFSS 2007	145
Accès aux prestations sociales	145
Conclusion	145
La prise en charge des malades	145
Dispositif des centres de référence	145
Partenariat avec les associations	146
Financements	146
Les centres de compétence	147
Autres aspects de la prise en charge	147
Conclusions	147
Les propositions du groupe	148
Atelier IV. Information et formation	148
Cadre général de la réflexion	149
Les maladies sont rares mais nombreuses et les besoins immenses	149
L'errance des familles reste importante	149
La fracture entre le médical et le social persiste	149
L'impact du Plan dans le domaine de l'information sur les maladies	149
Le développement d'Orphanet	149
La conception et la distribution de cartes de soins et d'urgence par la DGS	150
Une professionnalisation de Maladies rares info-services	150
Une multiplication des points d'accès à l'information	150
Une dynamique nouvelle	150
Recommandations de l'atelier dans le domaine de l'information sur les maladies	150
L'impact du Plan dans le domaine de la formation des professionnels	151
En ce qui concerne les médecins	151
En ce qui concerne les paramédicaux	151
En ce qui concerne les professionnels travaillant dans les MDPH et les établissements médico-sociaux	151
En ce qui concerne les aidants familiaux	151
De nouvelles professions émergent	151
Les recommandations de l'atelier dans le domaine de la formation des professionnels	152
En ce qui concerne les médecins	152
En ce qui concerne les paramédicaux	152
En ce qui concerne les professionnels travaillant dans les MDPH et les établissements médico-sociaux et les aidants familiaux	152
Autres constats et recommandations	152
Atelier V. Médicament, recherche et partenariats européens	153
Remarques générales pour les axes 7, 9 et 10 du PNMR	153
Les médicaments orphelins	153
Les mesures	153
Axe 7 du PNMR « Poursuivre l'effort en faveur des médicaments orphelins »	153
Les constats	154
1. Une prise en charge généreuse par l'Assurance maladie	155
2. La croissance des coûts de prise en charge des médicaments orphelins	155
3. Contribution des firmes françaises au développement des médicaments orphelins	156
4. Vigilance sur les arrêts de commercialisation	157
Résumé des discussions sur l'axe 7 : médicaments orphelins	157
La recherche sur les maladies rares	157

Les mesures	157
Axe 9 du PNMR – «Promouvoir la recherche et l'innovation»	157
Les constats	158
Les améliorations attendues pour le nouveau PNMR	158
Résumé des discussions sur l'axe 9 : recherche	159
Les constats	159
Déficits et progrès possibles	159
Les partenariats nationaux et européens	159
Les mesures	159
Axe 10 du PNMR – «Développer des partenariats nationaux et européens»	159
Les relations associations/industriels	160
Les relations recherche publique : industriels	160
Présence des associations dans les instances de décision	160
Les partenariats au niveau européen	160
Pérennisation de la Plateforme maladies rares à long terme	160
Résumé des discussions sur l'axe 10 : partenariats nationaux et européens	161
Les constats	161
Partenariats à développer	161
Annexe 10	
Bilans financiers	162
Annexe 11	
Axe stratégique recherche	
Financements sur appels à projets 2005-2008 (hors PHRC)	166
Bilan établi par le GIS-Institut des maladies rares	166
Financement	167
I.1. Budget des appels à projets	167
I.2. Répartition et origine des sources de financement	168
II. Caractéristiques des appels à projets	169
II.1. Évolution de la participation et du taux de succès	169
II.2. Évolution du financement moyen par projet	170
II.3. Durée des projets financés et équipes	170
III. Répartition géographique des projets financés	171
IV. Origine des projets financés	172
V. Nature des projets financés	173
V.1 Réseaux et recherche	173
VI. Domaines et thématiques des projets financés	174
VI.1. Grands domaines médicaux	174
VI.2. «Axes» thématiques	175
V. Conclusion	176
Annexe 12	
Rapport du groupe de travail GT3 sur l'axe recherche	178
Actions 2005-2008 et propositions du groupe de travail pour «l'après 2008»	178
Contexte	178
Actions menées dans le cadre du volet recherche du PNMR 2005-2008	178
Soutien spécifique MR/appels d'offres MRAR/ANR/AFM/DGS/GIS-Institut des maladies rares (2005-2007)	178
Soutien spécifique MR/appels d'offres annuels PHRC (2005-2008)	179
Appel d'offres européen E-Rare	179
Orientations stratégiques et actions prioritaires	179
Épidémiologie, nosologie, histoire naturelle/cohortes, registres et collections biologiques	180
Actions à entreprendre	180
Moyens à mettre en œuvre	180
Identification des gènes	181
Actions à entreprendre	181

Moyens à mettre en œuvre	182
Identification des mécanismes physiopathologiques	182
Actions à entreprendre et moyens à mettre en œuvre	182
Recherche thérapeutique	182
Principales actions à entreprendre	183
Moyens à mettre en œuvre	183
Recherche en sciences humaines et sociales	183
Conclusions	184
Budget nécessaire	184
Appels d'offres	184
Soutien plateformes	185
Budget incitatif total annuel	185

Évaluation du Plan national maladies rares 2005-2008

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne
75350 Paris 07 SP
Téléphone : 01 40 56 79 80
Télécopie : 01 40 56 79 49
Site : www.hcsp.fr
Courriel : hcsp-secr-general@sante.gouv.fr
Bureaux
18 place des Cinq-Martyrs-du-Lycée- Buffon
75014 Paris
1^{er} étage, accueil pièce 1131
Métro : Montparnasse, Pasteur, Gaîté
Bus : 88, 91

