



## **Plan national Maladies Rares 2005 - 2008**

**Bilan de la mise en œuvre des 10 axes stratégiques et propositions.**

*Rapport coordonné par la DHOS et la DGS dans le cadre du co-pilotage du plan*

## Introduction

Les maladies rares ont été reconnues comme l'une des cinq priorités devant faire l'objet d'un plan stratégique, dans la loi relative à la politique de santé publique adoptée le 9 août 2004. Un plan national a été lancé fin 2004 pour la période 2005-2008.

Ce plan arrivant à échéance, son évaluation a été confiée par la ministre de la santé, au Haut Conseil de Santé Publique. Dans le cadre de cette évaluation, une conférence d'évaluation a été organisée les 8 et 9 Janvier prochain, et un rapport devrait être finalisé au plus tard en Mars 2009.

Parallèlement à cette évaluation, une évaluation « interne », coordonnée par la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins et la Direction générale de la Santé, a été menée avec l'ensemble des directions, institutions et agences concernées afin de dresser un bilan des actions engagées dans les 10 axes du plan et de faire des propositions pour un programme d'actions à engager à partir de 2010.

Ce rapport reprend les éléments de ce bilan.

Il est important de préciser que sans attendre les résultats de cette évaluation, la reconduction des crédits « structurels » du plan national maladies rares a été actée pour 2009 dans le cadre de la loi de financement de la sécurité sociale et de la loi de finances, notamment pour les centres de référence, la recherche et ORPHANET.

Enfin, différents partenaires, associatifs, industriels, de recherche ont souhaité apporter leur propre contribution à ce travail d'évaluation.

Un travail de synthèse de ces différentes contributions (Haut Conseil de Santé Publique, rapport interne de l'administration, partenaires), devrait permettre de structurer les axes et actions à engager dans le cadre du futur plan qui a été annoncé par le président de la république en Octobre dernier et qui couvrira la période 2010-2015.

## **Axe 1**

### **Mieux connaître l'épidémiologie des maladies rares**

L'axe 1 du Plan maladies rares « Mieux connaître l'épidémiologie des maladies rares » chargeait l'Institut de veille sanitaire (InVS) de mettre en place et de coordonner la surveillance épidémiologique des maladies rares (MR), en prévoyant que cette mission soit inscrite dans son programme de travail à partir de 2005, par l'intermédiaire du contrat d'objectifs et de moyens (COM).

#### **I. Rappel des objectifs initiaux**

---

1. Développer une nomenclature et une classification adaptée aux MR, en collaboration avec les instances internationales ;
2. Etablir un ordre de priorité des maladies à suivre en termes d'incidence, de prévalence, de gravité, de morbidité, de handicap et de mortalité ;
3. Définir des outils de surveillance épidémiologique adaptés, et élaborer, avec les professionnels concernés et les associations de malades, un cahier des charges épidémiologique des centres de référence ;
4. Mobiliser l'ensemble des bases de données existantes ;
5. Poursuivre le développement des registres de MR ;
6. Mettre en place une étude épidémiologique sur la mortalité due aux MR ;
7. Recueillir des données sur le handicap et sur l'insertion sociale, scolaire et professionnelle des malades ;
8. Elaborer une synthèse sur l'épidémiologie des MR.

#### **II. Mesures réalisées**

---

**Objectif 1** - Orphanet, dans le cadre de la « rare diseases task force » européenne », pilote un groupe de travail pour la révision de la Classification Internationale des maladies (CIM), afin d'y renforcer le repérage des MR. L'InVS y participe, de même qu'aux groupes « indicateurs » et « registres » pilotés également par Orphanet.

**Objectif 2** - Pour établir les critères qui permettent d'établir un ordre de priorité des MR à suivre, l'InVS s'est appuyé sur un groupe de 10 personnes (spécialistes des MR et représentants d'associations), qui a établi une liste de questions puis interrogé un panel d'experts (99 dont 48 ont répondu) par une méthode DELPHI. Dix-neuf critères de priorisation ont été définis et pondérés. Les critères de plus haut poids concernent la prise en charge des patients (possibilité d'améliorer le pronostic par un diagnostic précoce et/ou un traitement, existence d'un dépistage génétique et/ou d'un diagnostic néonatal, forte létalité, existence d'un facteur de risque environnemental ou tératogène). La lourdeur du retentissement social (handicap moteur, sensoriel, ou comportemental), la nécessité du recours à une tierce personne ont un poids plus limité. Deux scores ont été construits : Poids sur la santé publique (retentissement global de la maladie) et Potentiel d'intervention (regroupant

les 5 critères qui relèvent plus spécifiquement des missions de l'InVS, car permettant d'aider le décideur en santé publique par la proposition de mesures et/ou leur évaluation : existence d'un traitement et/ou d'un diagnostic précoce améliorant le pronostic, possibilité de diagnostic prénatal, de conseil génétique et de dépistage néonatal). Ils ont été calculés pour les 440 maladies les moins rares, et permettent de déterminer 10% de MR dont les deux scores sont élevés, pour lesquelles différents indicateurs vont pouvoir être suivis. Ce travail a fait l'objet de publications préliminaires <sup>1 2 3</sup>, et le rapport, en cours de rédaction, n'est pas encore totalement finalisé.

**Objectifs 3 et 7** - Un questionnaire évaluant le délai au diagnostic, la lourdeur de la prise en charge et le retentissement de la maladie sur le patient, sa famille, notamment en termes d'insertion scolaire et professionnelle a été établi et testé avec un centre de référence. Il était prévu d'en généraliser l'utilisation dans les centres de référence, qui n'avaient pas encore tous de système d'information organisé. D'autres solutions sont envisagées (cf. partie 3), qui devraient permettre de répondre en partie aussi à l'objectif 7. La difficulté est de trouver un socle d'indicateurs communs sans entrer dans les spécificités de chaque maladie.

**Objectifs 4 et 6** - Le travail sur la base des certificats de décès et sur la base PMSI a permis de renseigner en 2008 les indicateurs de la loi de Santé publique pour la drépanocytose (objectif 88), et d'étudier plus spécifiquement la mortalité par drépanocytose des jeunes de 0 à 18 ans<sup>4</sup>. Ces bases sont en cours d'analyse pour d'autres pathologies, dont les résultats seront synthétisés dans des fiches mises à disposition sur le site de l'InVS (mucoviscidose, hémophilie...). Les maladies prioritairement étudiées seront choisies à partir de la « priorisation ».

**Objectif 5** - Le Comité national des registres MR a été installé fin 2007, et a procédé au premier appel à qualification en 2008. Vingt six projets ont été soumis, 12 ont été retenus, qui correspondaient à la définition d'un registre, et 6 registres de maladies rares ont finalement été qualifiés en décembre 2008. Certains dossiers non retenus étaient des projets de cohorte et non de registre, qui sortaient du cadre de l'appel à qualification. Ils ont soulevé la question non résolue de savoir s'ils relèvent de la connaissance épidémiologique ou de la recherche (et de leur financement). Cette question dépasse le cadre des missions de l'InVS.

**Objectif 7** - La remontée d'information des Maisons départementales du handicap est en cours d'organisation à la CNSA, et l'InVS y collabore à deux groupes de travail (« données locales-partage des informations territoriales » et « handicaps rares »).

**Objectif 8** - Avec le recul, il paraît difficile d'élaborer une synthèse actuellement, compte tenu de l'étendue du champ des MR et de la diversité des maladies.

---

<sup>1</sup>O. Kremp, J. Donadieu, J. Bloch. La surveillance épidémiologique des 7 000 maladies rares : quelles priorités ? [http://www.invs.sante.fr/publications/2007/jvs\\_2007/posters%20invs/06\\_POSTER%20KREMP\\_BAT2.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2007/jvs_2007/posters%20invs/06_POSTER%20KREMP_BAT2.pdf)

<sup>2</sup> O. Kremp, J. Donadieu J. Bloch. Quelles priorités pour la surveillance épidémiologique des 7000 maladies rares ? [Archives de Pédiatrie](#) 2008, [Vol15, N°5](#), Page 930.

<sup>3</sup> O. Kremp, J. Donadieu, F. Suzan, J. Bloch. Monitoring rare diseases in France: which priority? [Acta Pædiatrica](#) 2008, Vol 97, N° s459, p 240.

<sup>4</sup> 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, [Vol 15, N° 5](#), Pages 629-632.

### **III. Ce qui reste à faire dans la perspective du nouveau plan**

---

Ce premier plan a permis le constat de la spécificité du champ de l'épidémiologie des maladies rares. Le rôle de l'InVS y est plus complexe que pour d'autres maladies chroniques classiquement surveillées parce qu'accessibles à la prévention primaire, et dont la surveillance de l'incidence représente en soi une évaluation des actions en matière de prévention et de contrôle. Ceci explique pourquoi le champ des maladies rares n'est par exemple pas couvert par le CDC américain.

L'InVS peut jouer un rôle dans le recueil d'indicateurs qui permettront de juger de l'efficacité du plan en matière de précocité du diagnostic et de traitement quand il existe et de l'égalité d'accès aux soins sur le territoire. Dans ce sens, l'InVS continuera de produire les indicateurs identifiés dans le travail de priorisation des maladies, soit à partir de bases médico-administratives existantes, soit à partir des centres de référence, d'autant qu'une de leur mission est de participer à l'amélioration des connaissances épidémiologiques.

Dans ce contexte, plusieurs propositions peuvent être discutées :

**1 - Continuer d'analyser les données disponibles** dans les bases médico-administratives en s'appuyant sur la priorisation établie, en sachant que cette analyse ne peut porter que sur les maladies ayant un code CIM spécifique.

**2 - Utiliser les registres de malformations congénitales** (qui sont toutes des MR) où les données relatives à l'incidence, au diagnostic pré ou post natal et à la prise en charge peuvent être identifiées. Il existe actuellement 4 registres (qui couvrent 16% des naissances), un cinquième est en cours d'évaluation, et deux sont en projet. L'InVS travaille avec ces registres à une harmonisation du recueil, dans l'objectif de produire une synthèse régulière.

**3 - Construire à partir des centres de référence** un recueil de données concernant la prise en charge et le retentissement des MR. La réflexion sur le sujet a déjà commencé avec la DHOS, l'ATIH, Orphanet et le service d'informatique de l'hôpital Necker Enfants malades. Prévu et implanté dans les systèmes d'information de ces centres, un recueil trimestriel à périodicité définie (tous les trois ans) de données sur certains patients permettrait à la fois d'apporter des informations utiles à l'évaluation des centres et à la production d'indicateurs épidémiologiques.

**4 - Soutenir ou promouvoir le développement de registres de MR** (avec suivi des patients) :

- appel à qualification du CNR maladies rares en privilégiant les maladies à dépistage néonatal.

- Un certain nombre de médicaments sont en cours de développement pour les MR : pour ces pathologies, les registres de suivi post AMM devraient prévoir, avec la participation financière des laboratoires, la prise en compte des malades traités, mais aussi les malades non traités, et être indépendants de l'industrie.

**5 - Encourager le développement de cohortes de patients** à visée de recherche clinique, fondamentale et épidémiologique, sous l'égide du ministère de la recherche, avec un processus de labellisation ou qualification sur le mode du comité national des registres

**6 - Poursuivre une réflexion à l'échelle européenne pour les maladies les plus rares**, en envisageant une collecte de données s'appuyant sur les centres de référence et/ou d'expertise et les associations de patients.

## **Axe 2**

### **Reconnaître la spécificité des maladies rares**

#### **I. Rappel des objectifs initiaux**

---

Les objectifs de l'axe 2 du plan national maladies rares visaient notamment :

- une évolution du dispositif de prise en charge des MR dans le cadre des ALD,
- une prise en charge par l'assurance maladie (sur la base essentiellement des protocoles nationaux et recommandations établis par la HAS en lien avec les centres de référence labellisés pour une maladie rare ou un groupe de MR) :
  - de médicaments ainsi que de dispositifs médicaux déjà remboursables mais prescrits hors des indications de l'AMM (ou hors des conditions de prise en charge de la Liste Produits et Prestations) ;
  - de produits non remboursables.
- ainsi que la mise en place d'une cellule dédiée aux MR au sein de l'échelon national du service médical de l'UNCAM

#### **II. Mesures réalisées**

---

- **Évolution du dispositif de prise en charge des MR dans le cadre des ALD**

La HAS a rendu le 24 novembre 2005 un avis défavorable sur l'opportunité de créer une ALD MR mais a proposé des voies d'améliorations effectives pour la prise en charge des MR au sein des ALD avec en conséquence et pour ce qui la concerne, les réalisations suivantes :

- mise à disposition d'un outil méthodologique pour les centres de référence : méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) par le centre de référence de la ou du groupe de maladies rares (mars 2006)
  - validation de 20 PNDS réalisés par les centres de référence en lien avec la HAS (au 31 décembre 2008)
  - chaque protocole national est accompagné de la liste des actes et prestations nécessités pour le diagnostic et le traitement de la maladie rare, pouvant comprendre des prestations et produits hors liste ou non habituellement pris en charge ou remboursés et précise en tant que de besoin l'échéance médicale de réexamen du droit à l'ALD.
- **Article 56 de la LFSS 2007 (article L.162.17-2-1 du CSS) qui permet la prise en charge de produits à titre dérogatoire pour les MR et décret N° 2008-211 du 3 mars 2008**

Cet article introduit la possibilité d'une prise en charge ou d'un remboursement, à titre dérogatoire de toute spécialité pharmaceutique, tout produit ou toute prestation prescrit en dehors du périmètre des biens et services remboursables pour le

traitement d'une affection de longue durée ou d'une maladie rare sous condition de la disponibilité d'un avis ou d'une recommandation préalable de la HAS.

Les conditions de mise en œuvre de ce dispositif ont fait l'objet d'une lettre ministérielle le 8 août 2008 à destination de la HAS.

Par ailleurs, un guide méthodologique d'élaboration d'un avis est en cours de réalisation par la HAS afin de proposer une méthode de travail adaptée à l'application de l'article 56 conjointement avec l'AFSSAPS.

Afin d'identifier les besoins des patients concernant la prise en charge dérogatoire de produits ou de prestations, une enquête a été menée par la DGS auprès des centres de référence.

Au regard des résultats de cette enquête, les premières saisines de la HAS par le ministère de la santé, en date du 19 août 2008 portaient sur:

- Xeroderma pigmentosum ;
- Mucoviscidose,
- Vascularites nécrosantes systémiques,
- Hypertension artérielle pulmonaire,
- Syndrome de Marfan et apparentés,
- Sclérose en plaques.

Ainsi que sur la spécialité pharmaceutique Thalidomide Pharmion.

#### • **Prise en charge des actes**

La prise en charge des agénésies dentaires chez l'enfant a été décidée par l'UNCAM le 3 avril 2007.

#### • **Création d'une cellule nationale maladies rares**

Une cellule nationale dédiée aux MR a été créée à la CNAMTS par lettre réseau DDGOS 39-2008 qui précise aussi les conditions de prise en charge des MR. Il en a été fait de même au sein du RSI (Régime Social des Indépendants) et de la MSA (Mutualité sociale Agricole).

Cette cellule a pour mission de faciliter la gestion harmonisée des demandes de prise en charge en ALD pour les MR au niveau des échelons locaux du service médical. Elle constitue un appui technique pour les médecins conseils qui le souhaiteraient mais n'a pas vocation à recevoir systématiquement pour avis l'ensemble des dossiers qui parviennent aux échelons.

Par ailleurs, un comité inter-régimes se réunira deux fois par an afin de centraliser les informations provenant des différents régimes dans le domaine des MR mais également de formuler des propositions.

#### • **Prise en charge des frais de transport pour les personnes atteintes de MR**

La lettre réseau de la CNAMTS du 11 août 2006 a rappelé les dispositions qui s'appliquent en matière de prise en charge des frais de transports pour les patients atteints de MR.

Les modalités de droit commun de prise en charge des frais de transport ont été adaptées pour les assurés atteints de MR. Ainsi, par décret du 30 décembre 2004, la

règle selon laquelle ne sont remboursés que les frais de transports pour une hospitalisation vers le centre hospitalier le plus proche du domicile a été levée pour ces patients. En revanche, un accord préalable du service du contrôle médical reste nécessaire pour les transports de plus de 150 kilomètres. Lorsqu'il n'existe qu'un seul centre de référence labellisé en France pour une MR donnée, l'assurance maladie prend en charge les transports vers ce centre de référence pour toute hospitalisation ou toute consultation, l'accord préalable du contrôle médical étant automatique. En revanche, s'il existe plusieurs centres de référence pour une même MR, la règle du centre de référence le plus proche du domicile s'applique, sauf exception médicalement justifiée.

### **III. Ce qui reste à faire dans la perspective du nouveau plan**

Concernant le dispositif de l'article 56 de la LFSS 2007, les premiers arrêtés de prise en charge seront publiés au début 2009. Parallèlement, les saisines de la HAS seront poursuivies.

Enfin, s'agissant des agénésies dentaires chez l'adulte, une saisine de la HAS en vue d'un avis sur l'inscription au remboursement d'actes thérapeutiques a été faite par la DSS dans le cadre du programme de travail 2009.



## **Axe 3**

### **Développer une information pour les professionnels de santé et le grand public**

#### **I. Rappel des objectifs initiaux**

---

##### **1-1 : Problématique et objectif général :**

Les professionnels de santé de 1<sup>e</sup> ligne, les malades, le grand public rencontrent des difficultés pour s'informer et s'orienter dans le système de soins, ce qui entraîne une errance diagnostique, altère la qualité de la prise en charge et majore le sentiment d'isolement des patients et leur entourage.

Pour les professionnels de santé, l'information sur les MR est souvent dispersée, peu accessible dans un contexte où les connaissances évoluent rapidement.

Le grand public est, malgré les campagnes médiatiques mises en place par les associations, encore mal informé sur les maladies rares.

Des moyens d'information sur les MR sont déjà disponibles sur Internet (Orphanet), et par l'intermédiaire de téléphonie de santé (Maladies Rares Info Service) mais ces medias restent encore insuffisamment développés et peu connus des publics cibles.

**Il est donc nécessaire de développer davantage l'information sur les maladies rares pour l'ensemble des publics.**

##### **1-2 : Les objectifs opérationnels :**

- Améliorer l'information disponible sur internet
- Améliorer l'information par téléphone sur les maladies rares en lien avec l'INPES
- Développer une information spécifique en lien avec certains publics (école, travailleurs sociaux)
- Développer l'éducation thérapeutique
- Faire connaître le plan maladies rares aux malades, grand public, aux professionnels de santé.

#### **II. Mesures réalisées**

---

##### **2-1 : Soutien de la base de données Orphanet :**

Dans le cadre d'un contrat d'objectifs et de moyens (COM) signé entre la Direction générale de la santé (DGS) et l'INSERM, la base de données Orphanet a été soutenue à hauteur de 300 000 euros par an afin de devenir le « portail de référence des maladies rares » (avec un nouveau portail plus convivial, mis en service en 2008) sur lequel converge l'ensemble des informations sur les maladies rares à destination des malades, du grand public, des professionnels de santé et sociaux.

Les actions réalisées par Orphanet ont comporté :

- Le renforcement des services déjà proposés : enrichissement de l'encyclopédie médicale des maladies rares, mise à jour de l'information sur la recherche, les associations, les consultations, les médicaments orphelins,
- La création de nouveaux services : mise à disposition de fiches d'urgence pour les professionnels de santé, fiches pédagogiques pour les patients et leurs familles, documents généraux d'information sur la prise en charge sociale, l'épidémiologie, articles médicaux,
- La création d'outils interactifs d'aide au diagnostic « par signe », d'outils de formation continue (Orphanschool),
- La participation d'Orphanet à la diffusion du plan maladies rares : traduction du plan en 5 langues, diffusion du plan sur Internet,
- Participation d'Orphanet, en tant que base de données experte, à la réflexion internationale, (en lien avec l'OMS) sur la nomenclature des maladies rares, sur l'épidémiologie (en lien avec l'InVS).

Une évaluation externe d'Orphanet a été conduite à la demande de la DGS en 2007 afin d'évaluer l'atteinte des objectifs fixés dans le cadre du COM et d'envisager les collaborations futures entre la DGS et l'INSERM/Orphanet. Ce rapport d'évaluation a montré que les objectifs ont été atteints même si un certain retard a été observé du fait des délais de mise en place du nouveau portail. Seuls, les objectifs concernant la formation (initiale et continue) fixés à Orphanet n'ont pas pu être totalement atteints. Il a été montré que, malgré sa qualité, la base de données est encore insuffisamment connue des professionnels de santé de 1<sup>ère</sup> ligne, en particulier des généralistes et des professionnels sociaux.

## **2-2 : Soutien de la téléphonie santé :**

Un soutien est apporté à la téléphonie santé « Maladies Rares Info Service » (N° Azur : 0 810 63 19 20), MRIS sous forme d'une subvention de 200 000 euros annuels via l'INPES.

Cette téléphonie développe un service professionnalisé (équipe de 5 écoutants formés dont deux médecins et un documentaliste), selon les recommandations définies par l'INPES, auprès des malades, des proches, du grand public mais aussi de professionnels de santé ou sociaux ne disposant pas d'un accès à Internet et reçoit environ 5000 à 6000 appels par an, gère des réponses à des courriels et des courriers.

Un service de mise en relation des malades isolés (Milor) a été créé permettant à des malades d'être mis en relation selon des modalités sécurisées.

MRIS participe à l'élaboration des fiches pédagogiques d'Orphanet destinées aux patients.

Une enquête annuelle de satisfaction est menée auprès des usagers ; la téléphonie est jugée positivement pour son accessibilité, son accueil, l'aide et le soutien apporté mais l'information est jugée cependant moyennement utile quand la maladie est très rare.

## **2-3 : Développement de l'information ciblant certains publics :**

- **Soutien de la base de données « Intégrascop » :**

Cette base de données hébergée par l'Education nationale a pour objectif de fournir de l'information pour les enseignants, les médecins scolaires sur les enfants victimes de maladies rares (ou non rares) et de handicap afin d'améliorer leur prise en charge éducative au sein de l'école.

Rédigée par des professionnels de santé et des enseignants, en lien avec les associations de malades, cette base de données fournit des informations pratiques et validées sur les maladies rares.

## **2-4 : Développement de l'information et de l'éducation thérapeutique : mise en place des « cartes de soins et d'informations de maladies rares »**

Un certain nombre de maladies rares peuvent se compliquer en situation d'urgence et peuvent menacer le pronostic vital, dans la mesure où les professionnels de 1<sup>ère</sup> ligne ne sont pas toujours à même de reconnaître et de traiter ces complications, rarement rencontrées dans leur pratique médicale.

Cette problématique ayant été identifiée comme prioritaire par les associations de patients, les spécialistes des maladies rares et les médecins urgentistes, il a été décidé d'un commun accord de mettre en place 1) des fiches d'urgence sur le site Orphanet 2) des cartes de soins et d'urgence de maladies rares avec l'objectif de mettre en place des outils de coordination de la prise en charge des malades atteints de maladies rares en situations d'urgence.

Dix-neuf cartes de maladies rares (exemples : hémophilie, myasthénie, mucoviscidose, angioedème, Prader-Willi...) sont actuellement disponibles, 5 cartes seront disponibles début 2009 (cartes consultables sur le site d'Orphanet ou sur le site du ministère : [www.santé.gouv.fr](http://www.santé.gouv.fr), dossier par ordre alphabétique, maladies rares, cartes de soins).

Ces cartes sont délivrées aux patients par les médecins des centres de référence ou des centres de compétence. Elles sont confidentielles et soumises au secret médical. Chaque carte comporte un volet « soins » destiné au professionnel de santé et un volet « informations », destiné au malade.

A partir d'un modèle générique commun, chaque carte est élaborée par un groupe de travail associant des représentants des centres de référence et des associations concernés par la maladie.

Il est prévu une évaluation externe de l'action en 2009 afin de mesurer l'impact des cartes sur la prise en charge des malades et d'envisager s'il y a lieu de poursuivre l'action.

### **III. Ce qui reste à faire dans la perspective du nouveau plan**

---

#### **3-1 : Actions à pérenniser :**

- **Soutien de la base de données Orphanet**

Les services actuellement rendus par Orphanet doivent se pérenniser même si de nouvelles orientations doivent être envisagées impliquant encore davantage de convivialité et de réactivité afin de mieux prendre en compte l'évolutivité de l'information. La réflexion engagée par l'Inserm sur la structure et le fonctionnement d'Orphanet doit être poursuivie avec la DGS..

- **Soutien de MRIS**

Cette téléphonie donnant accès à des informations sur les maladies rares à un public ne disposant pas d'internet, répond à un besoin de santé toujours présent,

- **Soutien d'Intégrascal. qui a déjà diffusé les cartes d'information et de soin pour les maladies rares. Des Plans d'Actions Intégrés (PAI) spécifiques à certaines MR pourraient être discutés avec la HAS, la DGS et la DGESCO.**
- **Améliorer la connaissance de ces outils d'information par le grand public et les professionnels de santé, en collaboration avec l'INPES.**

### **3-2 : Actions à réaliser :**

- **Soutien d'actions dans le domaine de l'éducation thérapeutique** ciblant les maladies rares, notamment dans le cadre du plan qualité de vie des maladies chroniques, en particulier dans le cadre hospitalier (centres de référence), compte tenu de la particularité des maladies rares, en lien avec les associations de patients.
- **Envisager avec la CNSA une amélioration de l'information des patients et des professionnels sur la prise en charge sociale des handicaps rares et des handicaps liés aux MR.**

### **3-3 : Actions à poursuivre en fonction des résultats de l'évaluation :**

- **Cartes de soins et d'information de maladies rares :**

L'évaluation de l'action permettra d'envisager s'il est opportun de poursuivre l'action en l'état ou de la ré-orienter.

## **Axe 4**

### **Former les professionnels de santé à mieux identifier les maladies rares**

#### **I. Rappel des objectifs initiaux**

---

##### **1-1 : Problématique et objectif général :**

L'errance diagnostique et les problèmes rencontrés par les malades et leurs proches dans la continuité des soins sont souvent soulignés par les patients. La formation initiale et continue sur les maladies rares est essentielle, elle ne peut, cependant être exhaustive sur toutes les maladies rares, compte tenu de leur nombre. Il est donc important de privilégier l'acquisition de méthodes de recherche et de raisonnement diagnostique face à un symptôme inhabituel.

La coordination de la prise en charge et des intervenants est également essentielle et favorise la circulation de l'information.

La formation des professionnels de santé à l'annonce du diagnostic et à l'accompagnement tout au long de la vie, éventuellement en situation d'aggravation ou de fin de vie est également une préoccupation.

L'objectif général est donc de former les professionnels de santé à mieux identifier les maladies rares.

##### **1-2: Les objectifs opérationnels :**

- Adapter la formation initiale et continue,
- Reconnaître de nouveaux métiers susceptibles d'améliorer la prise en charge des malades et leurs familles,
- Améliorer la circulation de l'information.

#### **II. Mesures réalisées**

---

##### **2-1 : Amélioration de la formation initiale :**

Le nouveau programme des études de médecine permet dans les objectifs pédagogiques du 2<sup>e</sup> cycle d'aborder de plusieurs façons la problématique des maladies rares :

- Dans le cadre « des modules transdisciplinaires », celui consacré à l'apprentissage de l'exercice médical cible spécifiquement les maladies rares dans l'item 12, avec notamment un enseignement sur la recherche documentaire ; les modules « de la conception à la naissance », « maturation et vulnérabilité » et « handicap » permettent d'aborder la génétique, le dépistage et la prise en charge notamment chez l'enfant ;
- Dans le cadre des modules par « maladies », un enseignement est réservé pour des maladies rares parmi les plus fréquentes ;
- Dans le cadre des modules par « signes », de nombreuses situations permettent d'évoquer le diagnostic de maladie rare dans le raisonnement médical.

## **2-2 : Création du métier de conseiller en génétique :**

Il s'agit de professionnels travaillant en binôme avec un médecin dans les domaines de la génétique et de la médecine prédictive (conseil génétique, évaluation et gestion du risque, réalisation d'arbres généalogiques, contact et information des familles, intégration des dimensions sociales, psychologiques, culturelles, légales et éthiques, introduction d'options de recherche...).

Les domaines d'applications sont variés (hérédité mendélienne et multifactorielle, diagnostic prénatal, oncogénétique, neurogénétique, pédiatrie, cardiovasculaire, endocrinologie, nutrition et troubles du métabolisme...).

Les programmes de formation niveau master 2, « master de science de la santé, mention pathologie humaine, spécialité conseil génétique et médecine prédictive », s'adressent à des publics variés désireux de se former en génétique (infirmiers, chercheurs, sages-femmes, médecins, pharmaciens...).

Cette formation est actuellement délivrée à la faculté de médecine de Marseille Aix et donne lieu à une autorisation d'exercice de la profession depuis 2008 (arrête du 17 avril 2008 relatif à l'autorisation d'exercice de la spécialité de conseiller de génétique).

## **2-3 : Mise en ligne de programmes de formation continue sur Orphanet :**

Des programmes de formation continue ont été mis en place dans le cadre du contrat d'objectifs et de moyens signé avec la DGS dans l'objectif d'améliorer l'information et la formation des professionnels, comprenant les dossiers thématiques sur les maladies rares (données épidémiologiques, informations sur les médicaments orphelins..) et des modules de formations interactifs, « orphan-school » sur la génétique.

## **2-4 : Inscription en priorité nationale de formation continue des maladies rares pour le personnel paramédical hospitalier en 2006, 2007 et 2008.**

Les maladies rares ont été inscrites en tant que priorité de formation par la DHOS dans le plan de formation des personnels des hôpitaux. Cependant, cette thématique, proposée annuellement depuis 2006, n'a pas été choisie par les équipes dans les programmes de formation sur le terrain. Il faut y voir la faible connaissance des équipes de l'importance des maladies rares dans leur pratique quotidienne à l'hôpital. En effet, de nombreuses personnes atteintes de maladies rares sont vues, soignées à l'hôpital, consultent en urgence, mais ne sont pas repérées comme telles par les soignants. Un travail de sensibilisation est donc nécessaire auprès des équipes.

### **III. Ce qui reste à faire dans la perspective du nouveau plan**

#### **3-1 : Réalisation de programmes EPP maladies rares :**

Inscription dans les programmes d'EPP de thématiques « maladies rares », notamment, pour des formations réalisées dans les CHU abritant des centres de référence de maladies rares.

**3-2 : Renforcement de l'information sur les MR dans les modules d'enseignements spécialisés de 3<sup>ème</sup> cycle des facultés de médecine (DES et DESC)**

**3-3 : Réalisation de programmes de sensibilisation des personnels médicaux de 1<sup>e</sup> ligne, des personnels paramédicaux en particulier à l'hôpital, et des personnels des Maisons Départementales des Personnes Handicapées (MDPH):**

Réalisation de programmes de formation continue de sensibilisation sur les maladies rares :

- pour les médecins généralistes,
  - pour le personnel hospitalier paramédical,
  - pour le personnel paramédical, social et éducatif hospitalier des MPDH ;
- avec pour objectif de mieux faire connaître les problématiques générales des maladies rares, les méthodes de recherche documentaire (où et comment s'informer), les parcours de soins et les problèmes d'accompagnement des patients et des proches.

## **Axe 5**

### **Organiser le dépistage et l'accès aux tests diagnostiques**

#### **I. Rappel des objectifs initiaux**

---

##### **1-1 : Problématique et objectif général :**

La multiplicité des tests génétiques disponibles et l'essor de la biologie moléculaire permettent d'envisager la possibilité de diagnostiquer de plus en plus de MR.

Si la plupart des tests individuels s'effectuent dans le cadre d'une consultation médicale encadrée, certains examens sont réalisés par le biais d'Internet sans prescription médicale, sans contrôle quant à leur qualité, leur validation scientifique et leur utilité pour le patient.

La disponibilité des tests permet également d'envisager leur utilisation pour des dépistages de maladies en population générale ou ciblée. Le choix dans le domaine des programmes de dépistage doit prendre en compte l'ensemble des enjeux en présence : (1) enjeu technique (disposer d'un test fiable, acceptable), (2) enjeu éthique (dépistage éthiquement acceptable et bénéfique pour l'individu qui s'y soumet), (3) enjeu organisationnel (les personnes dépistées doivent pouvoir être prises en charge par la société qui décide du dépistage), (4) enjeu sociétal (choix de la société de privilégier le dépistage plutôt qu'une autre action). Il est donc nécessaire d'évaluer les programmes de dépistages avant de décider de leur mise en place et au cours de leur mise en œuvre éventuelle. De même, une évaluation en cours de programme est indispensable afin de juger de l'action réalisée.

En France, un programme<sup>5</sup> de dépistage organisé, pris en charge par l'assurance maladie a été mis en place. Il permet de rechercher à la naissance systématiquement 4 maladies (phénylcétonurie, hypothyroïdie, insuffisance surrénalienne, mucoviscidose), et, de façon ciblée en fonction du risque, la drépanocytose.

L'objectif général est donc d'améliorer l'organisation du dépistage et l'accès aux tests diagnostiques tant en ce qui concerne les tests individuels que les tests réalisés dans le cadre de programmes organisés de dépistage :

- Mettre en place une politique cohérente en matière de dépistage de MR fondée sur une définition de priorités, reposant sur une évaluation rigoureuse des dépistages envisagés et sur la rationalisation des décisions prenant en compte les choix de sociétés ;
- Améliorer l'accessibilité aux tests diagnostiques ;
- Proposer une politique concertée en Europe sur le dépistage des MR.

##### **1-2: Les objectifs opérationnels :**

---

<sup>5</sup> Programme réalisé par l'association Française de Prévention et de Dépistage de handicap de l'Enfant, (AFDPHE), au moyen d'une goutte de sang, prélevé au talon de l'enfant, avant le 5<sup>ème</sup> jour de vie.



- Améliorer l'organisation des programmes de dépistage en population générale en France
- Améliorer l'organisation des tests individuels
- Améliorer la disponibilité des tests génétiques
- Sensibiliser les professionnels de santé et le grand public aux tests de dépistage et à leurs modalités de mise en place

Saisir les autorités européennes pour l'élaboration de recommandations relatives aux tests de dépistage.

## **II. Mesures réalisées**

---

### **2-1 : Améliorer l'organisation des dépistages en population générale :**

#### **2-1-1 : Des évaluations des programmes de dépistages sont en cours, soit pour des programmes déjà réalisés, soit pour des programmes envisagés :**

- Saisine de la HAS par le ministère chargé de la santé pour réaliser « un guide pour l'évaluation à posteriori d'un programme de dépistage<sup>6</sup> » le document est attendu pour fin 2008.
- Saisine de la HAS par le Ministère chargé de la santé pour évaluer le programme de dépistage néonatal de la mucoviscidose en France en cours de réalisation, résultat attendu fin 2008
- Saisine de la HAS en 2008 pour évaluer la pertinence d'un programme de dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme par la méthode de la spectrométrie
- Évaluation de la faisabilité d'un programme de dépistage de la surdité en maternité sur 150 000 naissances (CNAMTS-DGS). Le rapport de première phase a été remis en décembre 2007. Le rapport de deuxième phase est attendu fin 2008-début 2009.

#### **2-1-2 : Des avancées ont été faites dans l'organisation générale des dépistages en France :**

- Mise en place d'un cadre juridique aux tests de dépistage y compris en population par la parution d'un décret, le 4 avril 2008 (N°2008-321 relatif à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne ou à son identification par empreintes génétiques à des fins médicales) ; un arrêté définissant la liste des tests de dépistage concernés doit paraître début 2009.
- Mise en place, sur proposition conjointe des Directeurs de la DGS et de la CNAMTS, d'une mission ministérielle de réflexion, pilotée par le Pr BRODIN, professeur de santé publique, président du Conseil scientifique de la CNAMTS et du Comité National Consultatif de labellisation<sup>7</sup> (CNCL), chargée de faire des propositions opérationnelles sur les aspects juridiques, organisationnels et financiers des programmes de dépistage. Les conclusions de cette mission sont attendues pour début 2009 et devraient permettre de faire de

<sup>6</sup> Un guide d'évaluation d'un programme de dépistage a priori est déjà disponible par l'ANAES depuis 2004.

<sup>7</sup> Instance consultative chargée de donner un avis au Ministre sur les candidatures des centres pour l'obtention du label de « centre de référence de maladies rares ».

préconisations permettant d'améliorer l'organisation des dépistages en France.

## **2-2 : Améliorer l'accès aux tests diagnostiques-**

Un soutien a été apporté aux laboratoires de génétique des CHU réalisant des analyses d'une particulière complexité, sous forme d'appels à projets successifs lancés entre 2005 et 2008, pour un montant total de 16 millions d'euros sur 4 ans (détaillé en annexe) :

- Nombre total de projets soutenus : 11 projets de plateaux techniques hospitaliers mutualisés de génétique constitutionnelle (PTM), 82 projets de laboratoires
- Typologie :
  - 2005, génétique moléculaire des MR (sauf les précédentes déjà soutenues en 2001 et 2003 et l'oncogénétique) ;
  - 2006, génétique moléculaire des MR en général (sauf oncogénétique, qui fait par ailleurs l'objet d'un soutien spécifique dans le cadre du plan cancer) ;
  - 2007, cytogénétique et génétique moléculaire : plateaux techniques mutualisés (= PTM) vue de l'exploration pangénomique des microremaniements chromosomiques par CGH-array ;
  - 2008, renforcement et extension des PTM soutenus en 2007.

Cette action en faveur des laboratoires appelle plusieurs remarques :

- elle avait commencé avant le début du plan MR : la multiplication des analyses hyperspécialisées indispensables aux cliniciens pour le conseil génétique, le diagnostic prénatal, l'orientation diagnostique dans les cas complexes a très vite imposé de prévoir un soutien à quelques laboratoires des CHU travaillant au profit de tous ;
- il s'agit d'analyses complexes, hors nomenclature, nécessitant outre le matériel adéquat (séquenceur, DHPLC, etc.), beaucoup de temps de biologiste et de technicien de laboratoire,
- tous les laboratoires, conformément aux obligations du code de la santé publique, disposent des autorisations de pratiquer les examens des caractéristiques à des fins médicales, soit pour la génétique moléculaire (2001 à 2008), soit pour la cytogénétique (PTM en 2007 et 2008). L'obtention de ces autorisations constitue déjà une forte sélection.

## **2-3 : Saisine des autorités sanitaires de la problématique des dépistages :**

- **L'amélioration de l'accès au remboursement des actes d'assistance médicale à la procréation.** Les actes d'assistance médicale à la procréation sont pris en charge à 100 % par l'assurance maladie et ne sont pas soumis à la participation de 18 €, en application des dispositions des articles L. 322-3 et R. 322-9 du code de la sécurité sociale. S'agissant des actes relatifs au diagnostic préimplantatoire (actes réalisés sur les embryons), ils ne sont pas mentionnés dans la nomenclature de biologie médicale et, par conséquent, ne donnent pas lieu à prise en charge par l'assurance maladie. Toutefois, de tels actes réalisés dans les trois centres autorisés (Alsace, IDF, Languedoc-

Roussillon) sont pris en charge par le biais des missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation (MIGAC).

- Inclusion de la problématique des dépistages dans le texte des préconisations de la France concernant les MR à l'occasion de la présidence française de l'union européenne en 2008, avec une demande d'élaboration de recommandations au niveau européen.
- Participation de la France, notamment, de l'Agence de biomédecine et du ministère chargé de la santé à la réflexion menée au niveau européen sur les tests génétiques.

### **III. Ce qui reste à faire dans la perspective du nouveau plan**

---

#### **3-1 : Poursuivre l'amélioration de l'organisation des programmes de dépistage en population en :**

- Évaluant les programmes en cours ou envisagés, en collaboration avec la HAS et en partenariat avec les autres pays européens et leurs instances sanitaires d'expertises.
- Donnant une place à la réflexion éthique et aux choix de la société par l'organisation de débats publics autour du thème des dépistages, en lien avec le Comité National Consultatif d'Éthique et les Assemblées, Sénat et Assemblée Nationale.
- Optimisant l'organisation des programmes notamment, en clarifiant le rôle des acteurs : bénéficiaires, décideurs/financeurs, évaluateurs, opérateurs, suite aux préconisations qui seront proposées dans le rapport du Pr BRODIN.

#### **3-2 : Améliorer l'information des professionnels et du grand public sur les dépistages et leurs enjeux :**

- Améliorer les programmes de formation initiale et continue des professionnels de santé, en particulier des médecins, concernant la génétique, ses implications en termes de santé publique mais aussi juridique, éthique et sociétal.
- Sensibiliser le grand public sur les enjeux de la génétique et de l'information sur ce qu'est un dépistage, ses avantages mais aussi ses risques à l'échelle d'une personne ou d'une population.

#### **3-3 Poursuivre le soutien aux laboratoires de diagnostic, améliorer leur articulation avec les réseaux des centres de référence et mieux encadrer la prescription de ces examens (arbres décisionnels)**

Ces laboratoires, situés dans les CHU, doivent répondre aux besoins des prescripteurs spécialisés et en priorité aux demandes des cliniciens des centres de référence. La rédaction d'arbres de décisions par des collègues d'experts pour ces analyses complexes mérite d'être systématiquement encouragée.

#### **Mesures d'ordre financier à prévoir :**

- Dans un premier temps, lancer un appel à projets auprès des laboratoires spécialisés doté de 5 M€, sous forme de crédits hospitaliers reconductibles au titre des mesures d'intérêt général ;
- A terme, mener à bien les travaux entrepris dans le cadre de la Mission Tarification à l'activité afin de prendre en charge de manière rationnelle les B hors nomenclature.

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

**I. Rappel des objectifs initiaux**

---

- A. Mettre en place des centres de référence pour la prise en charge des maladies rares ;
- B. Structurer, à partir de ces centres, une organisation des soins permettant au patient de bénéficier d'une prise en charge au plus près de ses besoins ;
- C. Mettre en cohérence le dispositif d'organisation des soins avec le dispositif de prise en charge par l'assurance maladie et les autres dispositifs d'indemnisation ;
- D. Assurer la disponibilité et la prise en charge des médicaments orphelins et prévenir les arrêts de commercialisation de certains produits de santé.

---

**II. Mesures réalisées**

---

**A. Mettre en place des centres de référence pour la prise en charge des maladies rares**

---

**a) Mesure prise : création d'un « comité national consultatif de labellisation ».**

- Celui-ci a été créé par arrêté du 9 août 2004 et ses membres ont été désignés par arrêté du 24 avril 2006,
- Il a rempli ses missions, s'est réuni en moyenne 3 à 4 fois par an et a donné des avis au Ministère en charge de la santé notamment pour la labellisation des centres de référence.

**b) Mesure prise : labellisation de 131 centres de référence pour les maladies rares, composés d'équipes pluridisciplinaires avec des missions définies**

- 4 appels d'offre ont été conduits entre 2004 et 2007 (circulaire n° 247 du 27 mai 2004, circulaire n° 129 du 9 mars 2005, circulaire n° 33 du 23 janvier 2006 et circulaire n° 479 du 9 novembre 2006),
- Ils ont permis la désignation de 132 centres de référence maladies rares (34 en 2004, arrêté du 19 novembre 2004, 33 en 2005, arrêté du 6 octobre 2005, 36 en 2006, arrêté du 12 juillet 2006 et 29 en 2007, arrêté du 3 mai 2007),
- Le label d'un centre de référence n'a pas été maintenu en 2008 suite au départ de son coordonnateur (arrêté du 29 mai 2008),
- Cette désignation s'est appuyée sur un cahier des charges reprenant les missions prévues dans le cadre du plan national maladies rares. Y a été ajouté un dispositif d'auto-évaluation du bon accomplissement de ces

missions à 3 ans et d'évaluation externe à 5 ans en partenariat avec la HAS avant reconduction ou non du label.

**c) Mesure prise : diffusion large de la liste des centres de référence auprès des professionnels de santé et des malades et de leurs familles,**

- Est diffusée sur Orphanet et sur le site du Ministère en charge de la santé, la liste des centres de référence labellisés,
- Un travail est en cours de finalisation pour communiquer, notamment par voie cartographique, sur l'ensemble des sites constitutifs des centres de référence et leurs centres de compétences (501 centres de compétences désignés en 2008 : ces centres ont vocation à constituer des structures d'appui pour les centres de référence pour permettre une prise en charge de proximité des maladies rares).

**d) Mesure prise : financement pérenne de ces centres par la T2A et par les financements MIG pour les missions d'intérêt général qui leur sont confiées**

- Entre 2004 et 2008, 137 millions d'euros de financement MIG ont été alloués aux centres de référence, ce qui correspond à 40 millions de financement structurel par an à compter de 2008,
- Des réflexions sont en cours pour définir des critères d'attribution des MIG afin de tendre vers une allocation optimisée,
- La version 11 du PMSI qui introduit « 4 niveaux de gravité » pour certains GHS et qui entrera en vigueur en 2009 doit permettre de corriger le différentiel identifié entre les coûts de prise en charge constatés et le financement alloué.

---

**B. Structurer, à partir de ces centres, une organisation des soins permettant au patient de bénéficier d'une prise en charge au plus près de ses besoins**

---

**a) Mesure prise : Désignation de 501 centres de compétences en 2008 et développement des outils de coordination au sein de la filière via des conventions inter-hospitalières et des solutions informatiques adaptées**

- La structuration et l'animation de leur filière de soins relève des missions des centres de référence qui peuvent pour cela constituer des réseaux,
- Les ARH ont été sensibilisées à la problématique des maladies rares notamment lors de la phase d'instruction en vue de la désignation des centres de compétences rattachés aux centres de référence. 501 centres de compétences ont ainsi été désignés au 31/12/2008
- La désignation des centres de compétences par les ARH, sur proposition des centres de référence et après avis de la DHOS et du CNCL s'appuie sur un cahier des charges incluant la signature d'une convention avec le ou les centre(s) de référence de rattachement. Les centres de compétences répondent à une forte demande associative et constituent des structures de prise en charge pluridisciplinaire au niveau régional ou

interrégional. Au 31 décembre 2008, 501 centres de compétences ont été désignés dont 476 conformément aux avis de la DHOS et du CNCL. Les 25 exceptions répondent pour l'essentiel à des problèmes de prévalence ou d'éloignement nécessitant la désignation de plusieurs centres de compétences pour une région donnée,

- Sur 131 centres de référence, 32 se sont équipés de l'outil informatique CEMARA qui permet de réaliser un suivi épidémiologique et d'activité tant au niveau des hospitalisations que des consultations externes.

---

### **C. Mettre en cohérence le dispositif d'organisation des soins avec le dispositif de prise en charge par l'assurance maladie et les autres dispositifs d'indemnisation**

---

#### **a) Mesures prises pour l'identification des centres de référence comme experts correspondants des services de contrôle médical des caisses d'assurance maladie**

- Création au sein de la CNAMTS d'une cellule nationale maladies rares cf Axe 2.
- Les centres de référence via les protocoles nationaux de diagnostic et de soins (20 finalisés à ce jour et 20 en cours de rédaction) participent à la définition des bonnes pratiques à suivre et à prendre en charge par l'Assurance Maladie cf Axe 2.

#### **b) Mesure prise pour l'information des malades et des familles sur les différents dispositifs d'aide et d'accompagnement social**

1. Cette mission figure dans la liste des missions dévolues aux centres de référence et pour lesquelles des moyens MIG leur ont été accordés. L'auto-évaluation en 2007 des 34 centres de référence labellisés en 2004, laisse apparaître que cette mission n'est pas celle qui a été le mieux remplie par les centres de référence. L'auto-évaluation en 2008 des 33 centres labellisés en 2005 témoigne d'une plus grande sensibilisation à ces problématiques d'accompagnement social et de pratiques innovantes de certains centres de référence qu'il conviendra de diffuser par-delà leurs filières de soins.

---

### **D. Assurer la disponibilité et la prise en charge des médicaments orphelins et prévenir les arrêts de commercialisation de certains produits de santé**

---

#### **a) Aucune mesure n'a été précisée dans le Plan pour cet objectif de l'Axe 6 ; ces mesures sont détaillées dans l'axe 7**

---

### **III. Ce qui reste à faire dans la perspective du nouveau plan**

---

#### **A. Mettre en place des centres de référence pour la prise en charge des maladies rares**

---

- Concernant le comité de suivi, il nous paraît important d'envisager en vue d'une simplification des structures de pilotage, une fusion entre l'actuel Comité National Consultatif de Labellisation présidé par le Pr Marc BRODIN et le comité de suivi tel qu'il avait été constitué pour le premier plan. En effet, la structuration de la filière de soins pour les maladies rares, qui a constitué l'essentiel de la mission du CNCL est désormais réalisée. Il s'agit maintenant d'en assurer le suivi, l'évaluation et l'adaptation par rapport à de nouveaux besoins. Cette mission nous paraît pouvoir être intégrée dans celles d'un Comité de suivi renouvelé qui pourrait être renommé « Comité de suivi et de Labellisation ».
- Nécessité d'adapter le dispositif d'évaluation des centres de référence afin de pouvoir :
  - bien mesurer à partir d'indicateurs synthétiques prédéfinis l'accomplissement de leurs missions par les centres de référence ainsi que l'évolution de leur activité (volume et niveau d'attractivité national/international),
  - évaluer par filière de soins maladie rare (un ou plusieurs centres de référence et leurs centres de compétences) la cohérence des périmètres de recherche et de prise en charge des centres de référence considérés, l'adaptation ou non de leurs financements à leurs missions et les éventuelles synergies et/ou modification de fléchage de crédits à prévoir,
  - d'apprécier au regard de ces éléments l'opportunité du renouvellement du label de l'ensemble des centres de référence d'une même filière.
- Pour la mise en place de ce dispositif d'évaluation amélioré, il conviendra de préciser le rôle des différents opérateurs concernés par :
  - a) la production des indicateurs souhaités : (ATIH et HAS (programme COMPAQH/QUALHAS), plateforme maladies rares (dont la création est préconisée au point B suivant), sous-direction F et ARS / suivi budgétaire),
  - b) l'analyse de ces indicateurs (HAS ou ANAP ou autres structures d'évaluation + ministère en charge de la santé)
- Il conviendrait de procéder à une étude par ORPHANET, des champs non encore couverts par le PNMR ou d'autres dispositifs (rappel : la prise en charge des cancers rares est organisée et pilotée par l'INCA)
- Plus généralement, il serait souhaitable de prévoir une marge de manœuvre permettant :



- a) de redéployer les financements « maladies rares » initialement alloués aux centres délabellisés en les majorant pour tenir compte de l'évolution des coûts (salariaux notamment),
  - b) le financement de centres de référence complémentaires pour pouvoir valoriser de nouveaux pôles d'expertise et d'excellence pour des pathologies rares insuffisamment prises en charge.
- Nécessité de réfléchir à des supports d'information plus diversifiés à destination des praticiens généralistes et spécialistes pour les orienter vers la base de données Orphanet, dans laquelle il conviendra de mieux hiérarchiser l'information au regard du niveau d'expertise des centres de prise en charge dédiés.
  - Le coût des consultations pluridisciplinaires et de recours apparaît déconnecté de leur mode de financement actuel. Ce problème dépasse le champ des maladies rares et appelle une réflexion de la part de l'UNCAM et de la Mission T2A sur les modalités de financement des consultations longues et pluridisciplinaires pour l'ensemble des pathologies concernées et plus largement sur les missions appelant un financement par des recettes d'activité et celles appelant un financement MIGAC.

## **B. Structurer, à partir de ces centres, une organisation des soins permettant au patient de bénéficier d'une prise en charge au plus près de ses besoins**

---

- Il convient de mieux informer les centres de référence sur l'existence du FICQS (Fonds d'Intervention pour la Qualité et la Coordination des Soins) et les possibilités qu'il offre pour soutenir des réseaux innovants,
- Les « réseaux maladies rares » doivent être conçus, en s'appuyant sur les réflexions menées à l'échelle européenne et sur la nécessité à travers eux de favoriser les liens entre la recherche fondamentale et la recherche clinique. Cette réflexion devra s'inscrire dans le cadre des futures ARS, compte tenu de leur champ qui intègre le sanitaire et le médico-social.
- Il apparaît souhaitable, en s'appuyant sur la codification Orphanet et l'expérience CEMARA, de :
  - A. piloter au niveau national et de financer une plateforme ou un système informatisé dédié aux maladies rares commun à l'ensemble des centres de référence et de compétences
  - B. définir le cahier des charges de cette structure, en lien avec la CNIL, l'ATIH, l'INVS, l'INSERM et Orphanet,
    - Cette structure pourrait en lien avec l'ATIH permettre de recueillir pour l'ensemble des centres de référence et de compétences les données d'activité relative aux maladies rares qui ne sont en grande majorité pas identifiées dans les codes PMSI actuels.
    - Cette structure pourrait également, en lien avec l'INVS, l'INSERM et Orphanet, offrir aux centres de référence :
      - des prestations de conseil pour identifier avec eux les solutions les plus adaptées au suivi épidémiologique de

- leurs patients (base de donnée et ou registres mutualisés),
- Des prestations d'hébergement sécurisé de ces registres et bases de données avec des possibilités de cofinancements public-privé, en apportant les garanties d'indépendance nécessaires
  - La télémédecine doit également être encouragée ; elle constitue un outil privilégié de coordination médicale au niveau des réseaux,

**C. Mettre en cohérence le dispositif d'organisation des soins avec le dispositif de prise en charge par l'assurance maladie et les autres dispositifs d'indemnisation**

---

- Poursuivre la mobilisation des centres de référence dans l'élaboration des PNDS. Faire des PNDS (cf. annexe 5), l'un des supports privilégiés de l'EPP des praticiens correspondants des centres de référence à commencer par les centres de compétences.
- Faciliter la conduite de la mission d'information sur les dispositifs d'accompagnement social par les centres de référence en structurant la coordination sur ce thème avec leurs correspondants naturels et en particulier les MDPH (Maison départementale des personnes handicapées), mais également auprès des services de la justice et de l'éducation nationale.
- Encourager l'implication des centres de référence, le recours à leur expertise et la disponibilité de celle-ci auprès des principaux opérateurs institutionnels concernés (UNCAM, ministères (Santé, recherche, justice, personnes handicapées... et des agences (HAS, AFSAAPS).

**D. Assurer la disponibilité et la prise en charge des médicaments orphelins et prévenir les arrêts de commercialisation de certains produits de santé**

---

Ces mesures sont détaillées dans l'axe 7

**Axe 7**  
**Poursuivre l'effort en faveur des médicaments orphelins**

**I. Rappel des objectifs initiaux**

---

Poursuivre par des mesures adaptées la dynamique de développement de nouveaux médicaments orphelins.

Ci-après sont reprises par objectif :

- b) **Les mesures envisagées,**
- c) Les mesures prises,
- d) Les actions complémentaires à engager.

Au point II, figurent les premières propositions de la DGS en vue du prochain plan national « maladies rares »

**1. Mesure envisagée :**

**La Commission européenne présentera, début 2006, un bilan du règlement sur les médicaments orphelins. De ce bilan, pourrait éventuellement naître une procédure de réexamen par les instances européennes des dispositions adoptées en 1999.**

**Le Gouvernement français, profondément attaché à la préservation du dispositif existant, suivra avec une grande vigilance l'ensemble de ce processus, afin d'éviter tout risque de remise en cause du régime particulier établi en faveur des médicaments orphelins ;**

Mesures prises :

En juillet 2005, un rapport a été élaboré à l'attention de la Commission par le comité des médicaments orphelins de l'Agence européenne du médicament pour établir un bilan de la mise en œuvre du règlement européen (CE) 141/2000 du parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 sur les médicaments orphelins après cinq années de mise en œuvre.

Le comité a estimé dans ce rapport que le règlement était un dispositif législatif opérationnel et qu'il avait entièrement mis en pratique les nouveaux concepts introduits par ce texte en les clarifiant progressivement au fil de la mise en œuvre. Au vu de ces cinq ans de pratique, le comité a conclu qu'il n'était pas nécessaire de réviser le règlement mais il a plutôt recommandé quelques amendements mineurs pour donner plus de souplesse au système.

Les dispositions de ce règlement n'ont donc pas été remises en cause.

**2. Mesure envisagée :**

**L'exonération actuelle, pour les promoteurs de médicaments orphelins, des taxes et contributions dues par l'industrie pharmaceutique au profit de l'assurance maladie et de l'AFSSAPS sera maintenue ;**

Mesures prises :

Les médicaments orphelins restent exonérés des principales taxes existantes relatives aux médicaments.

### **3. Mesure envisagée :**

**Le Comité économique des produits de santé (CEPS) a prévu, dans l'accord sectoriel entre l'Industrie pharmaceutique et l'Etat, un volet relatif aux médicaments orphelins. Cette disposition sera maintenue dans le cadre des futures politiques contractuelles Industrie-Etat ;**

Mesures prises :

L'accord sectoriel 2008-2011, conclu en 2007 entre l'industrie pharmaceutique et l'Etat, a bien repris les dispositions en faveur des médicaments qui figuraient dans l'accord sectoriel précédent.

### **4. Mesure envisagée :**

**Le développement des médicaments orphelins est étroitement associé aux recherches soutenues par le programme hospitalier de recherche clinique. Comme le prévoient les mesures décrites dans l'axe « Recherche », les maladies rares resteront une thématique prioritaire et spécifique de ce programme de recherche ;**

Mesures prises :

Sur les quatre années couvertes par le plan national maladies rares, 26,6 millions d'euros ont été consacrés par le programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) à la recherche sur les maladies rares, soit 16 % des dépenses engagées sur la période. Ce financement a concerné 101 projets, soit 16 % des projets financés par le PHRC sur les 4 ans. Un nombre important de ces projets ont porté sur des thérapeutiques et notamment sur des médicaments.

### **5. Mesure envisagée :**

**Les médicaments orphelins seront inscrits sur la liste des molécules innovantes et coûteuses dans le cadre de la réforme de la tarification à l'activité (mesure décrite dans l'axe « améliorer l'accès aux soins ». Ce dispositif doit permettre de diffuser sans retard les « médicaments orphelins » dès l'obtention de leur AMM. Il nécessite une mise à jour des listes de produits concernés, afin d'éviter tout retard dans l'accès aux thérapeutiques innovantes ;**

Mesures prises :

Actuellement, 19 médicaments désignés comme orphelins sont inscrits sur la liste hors TAA. Le Conseil de l'hospitalisation examine systématiquement sans délai avec une attention particulière les nouveaux médicaments orphelins qui arrivent sur le marché pour garantir leur financement par les établissements hospitaliers qui les administrent.

## **6. Mesure envisagée :**

**Le Conseil de l'Hospitalisation pourra conseiller le ministre chargé de la santé sur les molécules de réserve hospitalière sans AMM, qui pourront être financées sur l'enveloppe hospitalière (ONDAM hôpital) ;**

Mesures prises :

A l'occasion de chaque campagne budgétaire, le Conseil de l'hospitalisation veille à garantir que les crédits alloués aux établissements de santé au titre des missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation (MIGAC) soient suffisants pour assurer le financement des médicaments, notamment orphelins, faisant l'objet d'autorisations temporaires d'utilisation.

## **7. Mesure envisagée :**

**L'arrêt de commercialisation intempestif de certains produits de santé prescrits et utiles pour les maladies rares sera prévenu. Cette mesure sera mise en œuvre dès 2005, par la Mission des médicaments orphelins, en lien avec le Comité économique des produits de santé (CEPS) et l'Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé (AFSSAPS) ;**

Mesures prises :

L'article L. 5124-6 du code de la santé publique a été introduit par la loi portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire du 26 février 2007. Il prévoit notamment l'obligation pour toute entreprise pharmaceutique qui prend la décision de suspendre ou de cesser la commercialisation d'un médicament utilisé dans une ou des pathologies graves sans alternative thérapeutique ou qui a connaissance de faits susceptibles d'entraîner la suspension ou la cessation de cette commercialisation d'en informer l'AFSSAPS au moins 6 mois avant la date envisagée. L'article précise que la cessation de commercialisation ne peut intervenir avant la fin du délai nécessaire pour mettre en place les solutions alternatives permettant de couvrir ce besoin.

L'accord sectoriel 2008-2011 conclu entre le CEPS et le LEEM précise dans son article 12 que, lorsqu'une entreprise envisage un arrêt de production ou de commercialisation pour une de ses spécialités pharmaceutiques répondant à un besoin thérapeutique qui ne serait plus couvert en cas de disparition du marché, l'entreprise s'engage, sous peine de déconventionnement, à ouvrir une discussion avec le CEPS sur les conditions économiques de son maintien sur le marché .

## **8. Mesure envisagée :**

**Le dispositif d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU), particulièrement avantageux en France, sera maintenu. Ce dispositif permet que des médicaments n'ayant pas d'AMM, présumés efficaces et d'un niveau de sécurité acceptable, soient accessibles aux patients atteints de maladie rare.**

Mesures prises :

Le dispositif des autorisations temporaires d'utilisation, qui permet un accès en amont de l'octroi de l'AMM et une prise en charge à 100 % et à prix libre des médicaments destinés au traitement de maladies graves ou rares lorsqu'il n'existe pas de traitement approprié, est toujours en vigueur.

Un dispositif de déclaration au comité économique des produits de santé par les laboratoires ou les pharmacies hospitalière du montant de l'indemnité demandée a été prévu par la loi de financement de la sécurité sociale pour 2007 (article L. 162-16-5-1 du code de la sécurité sociale). Cet article prévoit, en outre, lorsque le prix du médicament fixé par les autorités françaises pour le médicament au titre de l'AMM est inférieur au montant de cette indemnité, un reversement de tout ou partie de la différence entre le chiffre d'affaires facturé aux établissements de santé sur la base de l'indemnité et celui qui aurait résulté de la valorisation des unités vendues au prix ou au tarif de responsabilité fixé par le comité économique des produits de santé.

:

## **II - Eléments prospectifs en vue de la négociation du prochain plan national maladies rares**

Les axes de développement suivants pourraient être retenus dans le cadre du prochain plan.

1) Constat : le coût de traitement des médicaments désignés comme orphelins par la Commission a très fortement augmenté depuis la mise en place du dispositif de désignation des médicaments orphelins

Sans méconnaître les coûts induits par la recherche développement pour les médicaments orphelins, on est en droit de s'interroger sur les niveaux des coûts de traitement revendiqués par les laboratoires. Il est à redouter que le niveau de prix revendiqué par les laboratoires pour ces produits ne finissent par rendre très difficilement supportable leur prise en charge par les régimes de sécurité sociale des pays de l'Union européenne. La Commission européenne devrait être sensibilisée sur ce point, afin qu'une étude soit conduite pour apprécier le retour sur investissement des firmes sur les médicaments orphelins mis sur le marché depuis l'entrée en vigueur du règlement européen. On dispose en effet aujourd'hui d'un recul suffisant pour établir un bilan dans ce domaine.

Il convient de rappeler à ce titre, que l'article 8 du règlement (CE) du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins, précise que la durée de l'exclusivité commerciale de 10 ans dont bénéficient ces médicaments peut être ramenée à 6 ans s'il est établi, à la fin de la cinquième année que, pour le médicament concerné, les critères énoncés à l'article 3

ne sont plus remplis et, entre autres, s'il est démontré, en se fondant sur les données disponibles, que la rentabilité est suffisante pour ne plus justifier le maintien de l'exclusivité commerciale.

Ces dispositions n'ont jamais été appliquées. Pour faciliter leur mise en œuvre, il conviendrait de préciser dans un règlement d'application européen les modalités de mise en œuvre de cette mesure.

Pour illustrer la surenchère sur les prix des médicaments orphelins de la part des laboratoires, on peut relever le cas de certaines AMM de médicaments désignés comme orphelins, accordées sur la base de données bibliographiques. Le principe actif des médicaments concernés est utilisé hors AMM depuis de très nombreuses années dans le traitement de maladies rares (exemple : Siklos – hydroxycarbamide - du laboratoire Addmédica). Il n'apparaît pas légitime que les laboratoires puissent revendiquer pour ce type de produits des prix sans commune mesure avec l'investissement réalisé en terme de recherche développement.

2) Constat : certaines autorisations de mise sur le marché centralisées sont accordées à des médicaments désignés comme orphelins, compte tenu de l'absence d'alternative thérapeutique disponible, alors même que l'évaluation du médicament n'est pas achevée.

Cette autorisation anticipée de mise sur le marché peut conduire à une sortie prématurée des patients inclus dans les essais cliniques en cours mettant ainsi en péril ou fragilisant l'exploitation des résultats. Or, faut-il le rappeler, les données sur les thérapeutiques disponibles pour ces pathologies rares sont extrêmement limitées. Les médicaments désignés comme orphelins doivent être évalués avec la même rigueur que les médicaments destinés au traitement de maladies plus communes. L'accès anticipé aux médicaments doit passer par une mise à disposition à titre compassionnel si nécessaire (dispositif des ATU en France) avec un partage du coût entre le laboratoire et les systèmes de sécurité sociale des Etats membres.

Il convient également de souligner l'ambiguïté rédactionnelle de certaines AMM centralisées, portant sur des médicaments désignés comme orphelins, qui peut conduire à des mises sur le marché inopportunes basées sur une mauvaise lecture du libellé de l'AMM. A titre d'exemple, la mention dans le libellé de l'AMM de Myozyme (Genzyme), indiqué dans le traitement de la maladie de Pompe, que les bénéfices du médicament ne sont pas établis dans le traitement de sa forme tardive. Ce libellé a conduit la France et nombre d'Etats de l'UE à considérer que le médicament disposait d'une AMM dans les deux formes de la pathologie, précoce et tardive, et à prévoir une prise en charge à ce titre pour la forme tardive.

3) Constat : les registres mis en place par les laboratoires dans le cadre des plans de gestion du risque européens sont gérés par les laboratoires ce qui conduit de facto à une confiscation par ces derniers des données relatives à la pathologie. Cette situation nuit tout à la fois à la recherche et à la connaissance de la maladie. Il serait souhaitable que ces registres « pathologie » soient gérés par une structure européenne indépendante des laboratoires permettant de garantir l'objectivité de l'exploitation ainsi que la confidentialité des données relatives aux patients. Le financement de ces registres devrait être mis à la charge des laboratoires.

4) Constat : Il existe un risque d'instrumentalisation des associations de patients par les laboratoires qui les financent.

Pour éviter ce type de dérive, le nouveau plan national maladies rares devrait comporter un volet sur la communication institutionnelle en direction des associations de patients sur les maladies rares. Il appartient aux pouvoirs publics d'apporter une information objective à ces associations et de discuter de certains cas particuliers.

5) Constat : la capacité d'expertise des centres de référence labellisés « maladies rares » ne bénéficie pas suffisamment aux autorités ministérielles et aux institutions qui en ont le plus grand besoin.

Un dispositif contractuel pourrait être mis en place entre les centres de références et les ARH pour conditionner leur financement et le renouvellement de leur labellisation au respect d'engagements relatifs aux besoins spécifiques de l'Etat et des institutions (informations sur la pathologie nécessaires à la CT lors de l'évaluation des médicaments orphelins, participations aux avis rendus par la HAS au titre de l'article 56 de la LFSS pour 2007...)

6) Constat : compte tenu du caractère très limité des données disponibles, l'évaluation nationale de la valeur thérapeutique ajoutée des médicaments orphelins n'est pas toujours aisée.

Le Conseil de l'Union européenne recommande l'élaboration d'un système de partage au niveau communautaire des rapports d'évaluation des Etats membres sur la valeur ajoutée thérapeutique des médicaments orphelins, afin de réduire autant que possible les délais d'attente des patients atteints de maladies rares pour ce qui est de l'accès à ces médicaments. Le nouveau plan national maladies rares devrait comporter un engagement spécifique pour garantir l'effectivité de cette recommandation.

7) Constat : Compte tenu du très fort succès rencontré par le règlement européen, il apparaît nécessaire de recentrer le dispositif sur les pathologies les plus rares qui n'intéressent pas la recherche privée.

Un durcissement des critères de désignation des médicaments orphelins serait opportun pour recentrer le dispositif sur son cœur de cible, les maladies orphelines. Il faut en effet relever que de nombreux anticancéreux, positionnés en dernière ligne de traitement, obtiennent cette désignation et les avantages qui y sont associés, ce qui détourne le dispositif de son objectif initial. En outre le critère de prévalence actuellement retenu (5 pour 10 000) pourrait être discuté pour recentrer le dispositif d'incitation et d'accompagnement mis en place par le règlement européen sur les pathologies les plus rares.

8) Constat : La France pourrait s'appuyer sur le réseau de centres de référence « maladies rares » pour identifier les besoins thérapeutiques non couverts pour les maladies rares

Le réseau français d'expertise, constitué par les centres de référence et de compétence labellisés, pourrait être mobilisé en vue de l'identification des besoins



thérapeutiques non couverts en termes de recherche/ développement pour les maladies rares.

Ils pourraient notamment être sollicités pour identifier les principes actifs dont les droits de propriété sont tombés dans le domaine public et qui sont utilisés hors indications de l'AMM dans le traitement d'une maladie rare. A partir de ce recensement, un appel à projet pourrait être lancé au plan national pour trouver des structures candidates (institutions publiques de type AGEPS ou sociétés privées) pour déposer une demande de désignation comme médicament orphelin et conduire les essais. Les crédits de l'Agence nationale pour la recherche pourraient être mobilisés pour soutenir le développement des médicaments retenus sur la base de cet appel à projet.

## **Axe 8**

### **Répondre aux besoins spécifiques d'accompagnement**

#### **I. Rappel des objectifs initiaux**

---

Apporter des réponses adaptées aux besoins d'accompagnement spécifiques des personnes atteintes de maladies rares et de leurs familles :

- A) en améliorant l'accès des patients, associations et professionnels aux informations sur les dispositifs d'aide ;
- B) en structurant les liens entre les maisons départementales des personnes handicapées et les réseaux de prise en charge des personnes atteintes de maladies rares, en particulier autour des centres de référence ;
- C) en intégrant la spécificité des maladies rares et les besoins personnels des malades dans l'élaboration de projets d'aide et d'accompagnement.

#### **II. Mesures réalisées**

---

Pour une part , la réalisation des objectifs de cet axe, est liée à la mise en place du dispositif prévu par la loi du 11 février 2005 relative aux personnes handicapées et notamment au fonctionnement des maisons départementales des personnes handicapées (MDPH) qui sont montées en charge progressivement depuis janvier 2006.

A ce titre, il convient de signaler le rôle de la CNSA qui est chargée d'assurer un échange d'expériences et d'informations entre les MDPH et de diffuser de bonnes pratiques d'évaluation individuelle.

##### **A) développer l'accès des patients, associations et professionnels aux informations**

- faire connaître aux malades les sources d'information : site du ministère, ligne téléphonique ... (site santé, DGS, y compris Orphanet)
- le Ministère de l'Education Nationale, dans le cadre d'INTEGRASCOL, a réalisé des documents notamment sur les maladies rares et les maladies chroniques qui sont diffusés auprès des services de santé scolaire et de médecine du travail.

### **B) favoriser le lien entre les MDPH et les centres de référence<sup>8</sup> :**

La loi du 11 février 2005 a prévu que l'équipe pluridisciplinaire de la MDPH sollicite en tant que de besoin les centres de référence pour maladies rares. Par ailleurs la commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées vérifie en cas de handicap de faible prévalence si l'équipe pluridisciplinaire a consulté si besoin est le pôle de compétence spécialisé.

Un nombre important de centres de référence ont une vocation nationale, une convention entre chaque MDPH et chaque centre n'aurait pas de sens.

Toutefois, la CNSA met à disposition des MDPH la liste des centres de références et favorise l'accès aux arrêtés relatif à la labellisation de ces centres. Un travail de même nature devra être réalisé avec les centres de compétence qui ont vocation à être un interlocuteur privilégié des MDPH.

### **C) intégrer la spécificité des maladies rares et des besoins personnels des malades dans l'élaboration de projets d'aide et d'accompagnement et des plans personnalisés de compensation**

Cette meilleure prise en compte des spécificités des maladies rares nécessite de faciliter l'accès des MDPH aux informations déjà disponibles.

La CNSA a mis en place plusieurs outils qui permettent de structurer les informations transmises aux MDPH. Ces outils, sans être spécifiquement dédiés aux maladies rares permettent de transmettre régulièrement des informations aux MDPH et facilitent l'accès des MDPH à des sources d'informations externes :

- un document d'information est transmis régulièrement, par messagerie, au MDPH ("info-réseau").
- un site extra-net permet notamment de faire le lien avec les sources d'informations existantes à ce jour :
  - Orphanet,
  - le site de la HAS pour faciliter l'accès aux guides mis en place pour les ALD qui couvrent (ou couvriront à terme) de nombreuses maladies chroniques ou maladies rares,
  - les fiches élaborées en lien avec d'autres partenaires sur l'insertion professionnelle ou scolaire. Par exemple, pour l'accès aux documents élaborés par le Ministère de l'Éducation Nationale dans le cadre d'INTEGRASCOL (ils portent sur les maladies rares et les maladies chroniques) ; l'accès aux travaux de l'association de médecin du travail CINERGIE,

---

<sup>8</sup> Art L. 146-8 L'équipe pluridisciplinaire sollicite, en tant que de besoin et lorsque les personnes concernées en font la demande, le concours des établissements ou services visés au 11° du I de l'article L. 312-1 ou des centres désignés en qualité de centres de référence pour une maladie rare ou un groupe de maladies rares.

Art L. 241-7 : commission vérifie si le handicap ou l'un des handicaps dont elle est saisie est à faible prévalence et si, dans l'affirmative, l'équipe pluridisciplinaire a consulté autant que de besoin le pôle de compétence spécialisé visé à l'article L. 146-8 et a tenu compte de son avis.

La CNSA a mené une réflexion spécifique sur les handicaps rares, qui a fait l'objet d'un rapport d'orientation <sup>9</sup>. Un schéma est en cours d'élaboration:

### **III. Ce qui reste à faire dans la perspective du nouveau plan**

---

Concernant l'information portant notamment sur l'accès aux droits, différents outils ont été mis en place tant au niveau national que par des associations.

Un lien est à faire avec le plan sur la qualité de vie des malades atteints de maladies chroniques qui a engagé un travail sur la diffusion de l'information.

Des liens sont à développer entre les trois centres nationaux de ressource « handicap rares » et les centres de référence MR .

Une mutualisation et des outils commun à différents plans est très certainement un facteur important pour faciliter l'accès à l'information, des usagers comme des professionnels.

---

<sup>9</sup> [http://www.cnsa.fr/IMG/pdf/document\\_orientationfinal\\_handicaps\\_rares.pdf](http://www.cnsa.fr/IMG/pdf/document_orientationfinal_handicaps_rares.pdf)

## Axe 9 Promouvoir la recherche sur les maladies rares

### I. Rappel des objectifs initiaux

---

#### Objectifs

L'objectif poursuivi est d'améliorer la recherche sur les maladies rares en mettant en œuvre des mesures destinées à :

- **promouvoir une politique de recherche volontariste**, notamment dans le domaine des essais cliniques ;
- **assurer la nécessaire coordination des travaux des chercheurs**, au sein d'un programme spécifique de recherche, dont la création sera proposée en accord avec le ministère chargé de la Recherche ;
- **permettre à ce programme de développer des actions incitatives**, en partenariat avec les institutions, l'industrie et les associations.

#### Mesures prévues

---

- Renforcer la priorité « maladies rares » dans le Programme Hospitalier de Recherche Clinique (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 de la Recherche (ANR), 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 :
  - *L'épidémiologie ;*
  - *La caractérisation génétique et moléculaire des maladies rares*
  - *La physiopathologie*
  - *La mise au point de tests diagnostiques*
  - *La recherche thérapeutique*
  - *L'évaluation des performances des systèmes de soins et des modes de prise en charge et des conséquences psychosociales des maladies rares*

### II. Mesures réalisées

---

Deux actions ont été menées sous la forme d'appels à projets annuels lancés par l'ANR et le PHRC. L'identification spécifique de la thématique Maladies Rares (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 (3 ans en moyenne) ont eu un effet très incitatif.  
Par ailleurs des appels d'offre ont aussi été lancés dans le cadre européen (E-RARE)

**1-Soutien spécifique à la recherche sur les maladies rares : appels d'offres Agence nationale de la recherche (ANR) / GIS-Institut des Maladies Rares / Association Française contre les Myopathies (AFM) / Direction Générale de la Santé (DGS)**

- La programmation, l'évaluation et la gestion des 3 appels d'offres entre les années 2005 et 2007 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, 55 M€ sur 3 ans
- Nombre total de projets soutenus : 109 projets impliquant 256 équipes (taux de succès moyen : 27,6% ; financement moyen de 284 300 € 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.

Depuis 2008, la ligne programme « Maladies Rares » de l'ANR n'existe plus en tant que telle. Les programmes de l'ANR « Maladies Rares » et « Physiopathologie des maladies humaines » ouverts depuis 2005 ont été fondus en un seul appel d'offres dont l'intitulé est « Genopat : du gène à la physiopathologie ; des maladies rares aux maladies communes ». Ce nouvel appel d'offres couvre toutes les spécialités médicales à l'exception du cancer (dédié l'INCA) et de la neurologie. Cette dernière spécialité fait l'objet, depuis 2008, d'un appel d'offres spécifique appelé « Maladies neurologiques et psychiatriques (MNP) », où les projets « maladies rares » sont, comme dans « Genopat », présents au coté des projets portant sur les maladies communes.

Les 2 appels d'offres 2008 « Genopat » et « MNP » ont conduit au financement de 31 projets de recherche sur les maladies rares, représentant un budget de 15, 707 M€. Le financement, en 2008, de projets portant sur les maladies rares atteint en fait un budget de près de 18 M€ puisque l'on peut noter également cette année là le financement de quelques projets sur la thématique des maladies rares dans d'autres programmes de l'ANR, et en particulier dans le "programme de recherches pluridisciplinaires en physique et chimie du vivant" ou encore le programme partenarial public-privé "Biotechnologies" portant sur des recherches plus appliquées.

En résumé, sur la période 2005-2008 où furent ouverts 4 appels d'offres à l'ANR, le financement total des projets maladies rares atteint 46,255 M€ (dont 13% en moyenne proviennent de l'Association Française contre les Myopathies), avec 140 projets financés.

Du fait de l'importance de ces recherches pour la compréhension des mécanismes des maladies et le développement de nouveaux outils thérapeutiques, les maladies

rare continueront en 2009 à être fléchées dans deux programmes nationaux, Genopat et MNP ainsi que dans le programme international E-rare.

## ***2-Soutien spécifique à la recherche sur les maladies rares : appels d'offres annuels du ministère en charge de la santé (Direction de l'Hospitalisation et de l'organisation des soins(DHOS) dans le cadre du Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC)***

- Montant total : 26,6 M€ sur 4 ans soit 4 millions d'euros de plus que prévu dans le plan (détaillé en annexe)
- Nombre total de projets soutenus : 101 projets (taux de succès moyen 20-25 %)
- Typologie : recherche clinique dont 28 % d'essais cliniques thérapeutiques

*Ce dépassement de l'objectif initial s'explique par le dynamisme remarquable des chercheurs et la qualité de la recherche clinique dans le domaine des maladies rares.*

## ***3- Appel d'offres européen E-RARE***

Le premier appel d'offres européen France/Italie/Allemagne/Espagne/Turquie/Israël lancé dans le cadre du réseau Eranet E-Rare 2006-2010 soutenu par la communauté européenne et coordonné par le GIS-Institut des Maladies Rares

- Montant total : 10,2 M€ dont 2,4 M€ financés par l'ANR pour les équipes françaises
- Pour un nombre total de 123 projets transnationaux soumis au sein desquels on comptait un total de 105 équipes françaises, 13 projets (comptant au total 17 équipes françaises et au moins une équipe française dans chacun des projets) furent finalement financés.
- Typologie : projets multidisciplinaires impliquant au moins 3 pays / avec mise en commun de cohortes cliniques et de collections biologiques et de très larges projets couvrant souvent tous les aspects de la recherche sur les maladies rares, génétique, physiopathologique et pré-thérapeutique.

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 de la Commission Européenne, liées au ciblage thématique annuel trop restrictif des appels d'offres du FP7.

Le consortium E-Rare, appuyé par 4 nouveaux pays partenaires vient de lancer, fin 2008, son 2<sup>ème</sup> appel à projets transnationaux sur les maladies rares.

En sus de ces importantes actions incitatives Recherche menées sur Appels à projets , il est important de noter que 2 autres actions menées dans le cadre du Plan, la mise en place et le financement des Centres Maladies rares (cf bilan axe 6) et des réseaux de laboratoires de diagnostic de référence (cf bilan axe 5) , ont eu un effet très favorable pour la recherche sur les maladies rares.

Au total, le budget total annuel moyen correspondant au soutien incitatif d'Etat à la recherche dans le cadre du PNMR a été d'environ 23.38 M€ hors soutien récurrent à la recherche apporté par les EPST, les universités et les structures hospitalières. A

ce financement d'Etat s'est ajouté un financement caritatif important dont une partie a permis de financer non seulement les projets sélectionnés dans le cadre des appels d'offres annuels de l'ANR (voir plus haut) mais aussi 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.

### **III. Ce qui reste à faire dans la perspective du nouveau plan**

---

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 5 axes stratégiques :

- Epidémiologie / 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 2005-08, les avancées récentes des connaissances et des technologies, les « goulots d'étranglement » résiduels et le contexte Européen.

#### **III-1 Epidémiologie, 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 de personnel de type ARC (Attachés de Recherche Clinique), nécessaire pour un recueil exhaustif des données.

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 de Référence de 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. 3 à 5 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 de Référence de 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'offre 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.

### **III-2 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.

#### **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 / 2 ingénieurs IR par plateforme / 3 plateformes sont à mettre en place dans les 2 ans à venir soit 6 postes d'IR/ Financement annuel 6 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<sup>o</sup>année)

### **III-3 Identification des mécanismes physiopathologiques**

Les gènes impliqués dans plus de 2000 MR ont été identifiés au cours des 20 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 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 IbiSA 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.

Un soutien est 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

#### **III-4 Recherche thérapeutique**

De très nombreuses difficultés persistent tant pour la mise au point de thérapies 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 pharmaco-chimie / 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 pré-clinique 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 5 ans) et à un haut niveau des équipes mais aussi des centres de ressources. 4-5 projets / an / Budget total 10 M€
- Approches pharmacologiques :
  - o 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
  - o 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

### **III-5 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 i) Société et maladies rares (perception sociale, équité de prise en charge, évaluation économique des traitements) ii) Maladies rares, recherche et innovations iii) 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 2 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 3 ans des bourses doctorales et postdoctorales pour des étudiants en SHS avec co-encadrement par équipes SHS et équipes de recherche clinique. 3 bourses par an de niveau doctoral et/ou post doctoral / coût estimé : 120 K€ par an

## **Conclusions**

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 bénéficieront non seulement aux MR mais également aux maladies communes, au travers de l'identification d'acteurs moléculaires jouant un rôle clef 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 MR 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).

Non 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 MR et des laboratoires labellisés.

Il est indispensable que la partie "Appels d'offres" soit réalisée sous la forme d'appels d'offres clairement ciblés Maladies Rares notamment au niveau de l'Agence Nationale de la Recherche.

### **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° année): **2 M€**
- Essais thérapeutiques / thérapie génique et cellulaire / approches de pharmacologie conventionnelle : **10 M€**
- Recherche clinique d'aval et essais réalisés dans le cadre du Programme Hospitalier de Recherche Clinique : **6 M€** annuels
- Sciences humaines et sociales : **0,12 M€**

### **Soutien plateformes**

- Plateforme Clinique de la souris : **0,6 M€**
- Plateformes « pharmacologiques » (criblage haut débit / profils Pharmaco/pharmacocinétique) : **0,25 M€**

### **BUDGET INCITATIF TOTAL ANNUEL**

**Crédits provenance Etat : 25,97 M€**

**Crédits provenance Assurance maladie : 6 M€**

## **Axe 10**

### **Développer des partenariats nationaux et européens**

#### **I. Rappel des objectifs initiaux**

---

La mise en œuvre des différentes mesures du plan national maladies rares a mobilisé de nombreux partenaires. Elle s'est appuyée sur une organisation mise en place antérieurement au plan, la Plateforme Maladies Rares. Cette plateforme, créée en Octobre 2001 à l'initiative de l'Association Française contre les Myopathies (AFM) qui en est le financeur majoritaire, est co-financée par la DGS, la CNAMTS et l'INSERM. Localisée dans les locaux de l'hôpital BROUSSAIS (Paris XIVème), elle regroupe :

- l'Alliance Maladies Rares, collectif français de plus de 150 associations de malades (chiffre à actualiser),
- EURORDIS, collectif européen regroupant plus de 200 associations de maladies rares, dont 10 Alliances nationales, issues de 16 pays (à actualiser),
- Maladies Rares Info service, service d'écoute, d'information et d'orientation,
- ORPHANET, portail européen sur les maladies rares et les médicaments orphelins,
- l'Institut des Maladies Rares, groupement d'intérêt scientifique, structure de coordination et d'impulsion de la recherche sur les maladies rares.

La politique menée par la France dans le domaine des maladies rares, ne peut se concevoir sans son intégration à la politique européenne. Reconnue comme leader au plan européen sur ce thème, la France avait au moment où elle a initié son plan déjà lancé plusieurs initiatives :

- Sous sa présidence en 1999, la France est à l'origine de l'adoption *du « Règlement européen sur les médicaments orphelins »* favorisant le développement des innovations thérapeutiques dans ce domaine.
- Depuis 1999, les maladies rares ont été reconnues comme une priorité des trois programmes d'action communautaire en santé publique, l'actuel programme étant le programme communautaire de santé 2008-2013.

Les objectifs généraux à atteindre en matière de coopération européenne sur les maladies rares sont les suivants :

- améliorer la reconnaissance et la visibilité des maladies rares,
- soutenir les politiques dans les Etats membres (recherche, codification des maladies, accès à des soins de qualité,...)
- développer au niveau communautaire, la coopération et la coordination entre les Etats membres (expertise, partage d'informations,...).

Cet rôle moteur de la France s'est accéléré pendant la période du plan français avec la préparation du projet de communication et de recommandation sur les maladies rares par la commission européenne en 2007 et 2008, et au travers des différents événements qu'elle a pu organiser dans le cadre de sa présidence de l'Union Européenne de Juillet à Décembre 2008.



## II. Mesures réalisées

---

- **Pérenniser et développer les missions de la Plateforme Maladies Rares.** L'hébergement de la Plateforme dans les locaux de l'hôpital Broussais a été pérennisée par la signature d'une convention entre l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris et l'AFM fin 2006 et par l'attribution d'une subvention de la Direction Générale de la Santé à hauteur de 40 000 euros par an sur la durée du plan (**à vérifier par la DGS**).

- **Développer une coordination au niveau européen .**

Depuis 2004, un groupe de travail sur les réseaux européens de référence (RER), présidé par la France, dans le cadre du « *Groupe à haut niveau de la Commission sur les services de santé et les soins médicaux* » a développé le concept de RER dans le domaine des maladies rares avec la contribution du groupe d'experts de la « *Task Force sur les maladies rares* » de la DG SANCO. L'objectif de ces réseaux est de « privilégier la mobilité de l'expertise, quelle que soit la forme de cette mobilité, c'est-à-dire qu'elle soit physique ou virtuelle, plutôt que celle des patients, qui ne doivent se déplacer que lorsque cela est indispensable.

-Depuis 2006, une dizaine de projets pilotes de « RER » sont financés par les programmes santé des DG SANCO et RTDF.

- L'article 15 du « *projet de Directive relative aux droits des patients en matière de soins de santé transfrontaliers* » adopté le 2 juillet 2008 par la Commission et actuellement en cours de discussion au Conseil de l'UE a pour but de fournir une base juridique à ces réseaux.

-Cette thématique des « RER » a été reprise par le symposium labellisé PFUE du 10 octobre 2008 organisé par l'AFM : « *L'Europe et les maladies rares : un espoir à la mesure des attentes des patients et des familles* » avec l'active participation du ministère, ainsi que lors de la conférence ministérielle de la PFUE des 13 et 14 octobre 2008 : « *L'Europe de la santé au service des patients* », afin de montrer la valeur ajoutée de la nécessaire coopération européenne dans ce domaine, et ce tant pour les patients que pour les professionnels de santé

- Le collège des commissaires a adopté le 11 novembre 2008 une *communication* intitulée : « *Les maladies rares: un défi pour l'Europe* » pour améliorer la reconnaissance et la prise en charge des maladies rares en Europe, ainsi qu'une « *proposition de recommandation du Conseil relative à une action européenne dans le domaine des maladies rares* ». Cette proposition a été soumise à la discussion au niveau du « groupe santé publique du Conseil », les 27 novembre et 4 décembre 2008, sous PFUE.

-Cette communication vise notamment à inciter les Etats à travailler sur le développement d'une classification dédiée aux maladies rares (en effet et à ce jour, seules 250 sur plus de 7000 maladies rares bénéficient d'un code d'identification dans la « **classification internationale des maladies (CIM 10)** » de l'OMS, en cours de révision). Au niveau communautaire, ce travail d'identification et de révision a été confié à la « *task force sur les maladies rares* » de la DG SANCO, avec « *ORPHANET* » comme base de données et l'appui de l'unité INSERM comme coordinateur de ces importants travaux.

- Le projet de recommandation insiste principalement sur le développement des stratégies et des plans nationaux dans les Etats membres. Cette problématique a été présentée pour la première fois le 18 novembre lors de la conférence PFUE « *Stratégies et Plans nationaux pour les maladies rares : état des lieux et partage d'expériences : vers des recommandations communes* », dans le cadre du projet « *EUROPLAN* » de la DG SANCO, auquel participent 19 Etats membres, ayant pour objet d'étudier et de formuler des recommandations relatives aux conditions de la mise en place de stratégies et/ou de plans d'action nationaux sur les maladies rares au sein de l'ensemble des Etats membres.

**Au niveau mondial, peu de pays disposent à ce jour, comme la France, d'un plan national « maladies rares » opérationnel et dûment mis en œuvre.** La Bulgarie a tout récemment adopté le sien, et d'autres devraient suivre.

### **-Evènements organisés par la France dans le cadre de sa présidence de l'Union Européenne.**

5 « évènements » marquants sur les maladies rares ont été organisé dans le cadre de la PFUE sur les maladies rares :

- « *L'Europe et les maladies rares : un espoir à la mesure des attentes des patients et des familles* », le 10 octobre
- la conférence ministérielle « *L'Europe de la santé au service des patients* », les 13-14 octobre
- le 9<sup>ème</sup> séminaire européen d'EPPOSI sur les thérapies innovantes, les 16-17 octobre
- la conférence « *Les stratégies et plans d'action nationaux maladies rares* », le 18 novembre
- le Téléthon européen sur les maladies rares, les 5-6 décembre.

### **III. Ce qui reste à faire dans la perspective du nouveau plan**

La France a soutenu et accompagné l'ensemble des travaux au niveau UE, et a pour objectif un calendrier rapide d'adoption de cette proposition de recommandation du Conseil, et ce compte tenu d'une forte mobilisation de l'ensemble des acteurs et partenaires.

La présidence tchèque a d'ores et déjà inscrit l'adoption de cette proposition de recommandation lors du prochain EPSSCO du 9 juin 2009.

Les enjeux de la coopération au niveau européen sur les maladies rares sont les suivants :

- le renforcement de l'information et de la connaissance sur les maladies rares (par le renforcement des bases de données telles qu'ORPHANET et des services d'information)
- le renforcement de la recherche sur les maladies rares, et en particulier rappeler l'importance particulière dans le domaine des maladies rares du développement de partenariats public/privé
- l'identification, la mise en œuvre et le développement des réseaux européens de référence (et ce, en cohérence avec la teneur de l'actuel Article 15 du projet de Directive sur les soins transfrontaliers )

- la mutualisation de l'expertise (référentiels de bonnes pratiques dans les domaines de la prévention, du dépistage...)
- le soutien de la coopération internationale entre régions développées (USA, Canada, Japon, Singapour, Corée, Australie) et entre pays du Nord et pays du Sud, hors UE.

## Liste des Annexes

Annexe 1 :

Cartes de soins et d'informations pour les maladies rares

Annexe 2 :

- Tableau « Total des mesures nouvelles allouées sur la période 2005 - 2008 aux centres de référence maladies rares labellisés (entre 2004 et 2007) ».

Annexe 3 :

- Tableau « PHRC PNMR 2005 – 2008 financés »

Annexe 4 :

- Tableaux « Soutien aux laboratoires hospitaliers de génétique moléculaire » 2005 - 2008

Annexe 5

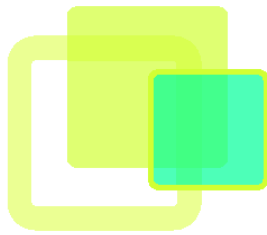
- Liste des ALD

Annexe 6

- Evénements PNMR réalisés pendant la période 2005-2008

Annexe 7

- Plan national maladies rares 2005-2008- Mesures financées par la DGS



# 18 CARTES DE SOINS ET D'INFORMATION POUR LES MALADIES RARES

**OBJECTIF : AMÉLIORER LA COORDINATION DES SOINS**

**pour le professionnel de premier recours :**  
des informations immédiatement disponibles sur la maladie et sa prise en charge, particulièrement, en situation d'urgence  
**pour le malade et son entourage :**  
informations sur la maladie et recommandations en cas d'urgence

**18 CARTES EN 2008**

- ▶ cartes délivrées, signées et expliquées par le médecin spécialiste au malade
- ▶ 2 volets format portefeuille



Annexe 2

PLAN NATIONAL MALADIES RARES 2005-2008

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 (dont 1 centre délabellisé en 2008)	mesures nouvelles allouées aux 33 centres de référence labellisés en 2005	mesures nouvelles allouées aux 36 centres de référence labellisés en 2006	mesures nouvelles allouées aux 29 centres de référence labellisés en 2007	Total
Groupe 1	Maladies auto-immunes et maladies systémiques rares	465 830,00 €	410 962,80 €	480 541,00 €	343 923,00 €	1 701 256,80 €
Groupe 2	Maladies cardio-vasculaires rares	498 110,00 €	- €	532 158,00 €	242 275,00 €	1 272 543,00 €
Groupe 3	Anomalies du développement embryonnaire d'origine génétique	538 000,00 €	1 750 836,81 €	905 600,00 €	529 976,00 €	3 724 412,81 €
Groupe 4	Maladies dermatologiques rares	1 090 683,00 €	747 446,99 €	- €	191 772,00 €	2 029 901,99 €
Groupe 5	Maladies endocriniennes rares	248 368,00 €	753 883,51 €	845 469,00 €		1 847 720,51 €
Groupe 6	Maladies hépato-gastro-entérologiques rares	450 815,00 €	655 584,50 €	194 035,00 €		1 300 434,50 €
Groupe 7	Maladies hématologiques non malignes rares	1 215 355,00 €	851 875,66 €	1 365 941,00 €	643 508,00 €	4 076 679,66 €
Groupe 8	Maladies héréditaires du métabolisme	598 800,00 €	1 601 487,09 €	354 466,00 €	432 214,00 €	2 986 967,09 €
Groupe 9	Maladies neurologiques rares	796 200,00 €	2 368 044,57 €	1 058 446,00 €	1 697 326,00 €	5 920 016,57 €
Groupe 10	Maladies neuromusculaires	2 021 527,00 €	409 655,87 €	1 909 442,00 €	1 053 971,00 €	5 394 595,87 €

## Annexe 2

Groupe 11	Maladies pulmonaires rares	510 000,00 €	- €	928 827,00 €		1 438 827,00 €
Groupe 12	Maladies sensorielles rares	729 207,00 €	743 059,94 €	319 063,00 €	112 206,00 €	1 903 535,94 €
Groupe 13	Maladies rénales rares	1 003 583,00 €	416 647,92 €	276 940,00 €		1 697 170,92 €
Groupe 14	Maladies osseuses rares	241 705,00 €	- €	326 156,00 €		567 861,00 €
Groupe 15	Déficits immunitaires rares	210 084,00 €	- €	- €		210 084,00 €
Groupe 16	Maladies de la trame conjonctive	800 000,00 €	- €	398 535,00 €		1 198 535,00 €
Groupe 17	Maladies rares de la tête et du cou	- €	- €	- €	696 015,00 €	696 015,00 €
Groupe 18	Autres maladies			217 445,00 €	1 802 304,00 €	2 019 749,00 €
		<b>11 418</b> <b>267,00 €</b>	<b>10 709</b> <b>485,65 €</b>	<b>10 113</b> <b>064,00 €</b>	<b>7 745</b> <b>490,00 €</b>	<b>39 986</b> <b>306,65 €</b>

**NOTA** *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)*

### Annexe 3

Année PHRC	DRC	Etablissement Promoteur	IP	Financement Ass Mal	Titre
2005	Bordeaux	CHU Bordeaux	PEREL	221 000 €	Cohorte prospective nationale de suivi des enfants atteints d'anémie hémolytique auto-immune ou de syndrome d'Evans
2005	CLERMONT-FERRAND	CHU Clermont-Ferrand	BOESPLUG-TANGUY	260 000 €	LEUCODYSTROPHIES LIEES A DES MUTATIONS PLP: Outils d'évaluation de la myélinisation et de la souffrance axonale
2005	Lyon	HCL	GUEYFFIER	153 000 €	Efficacité du minoxidil chez les enfants atteints du syndrome de Williams et Beuren : un essai clinique randomisé
2005	Lyon	HCL	PLAUCHU	440 000 €	ATERO : validation et analyse de la réponse à l'Acide Tranexamique sur les Epistaxis de la maladie de Rendu Osler (maladie vasculaire rare d'origine génétique). Effets bénéfiques ou iatrogènes ?
2005	Marseille	Hôpital de la Timone	LEVY	500 000 €	Caractérisation et explorations cliniques, génomiques et fonctionnelles des Laminopathies systémiques : vers l'identification de syndromes candidats et la mise en place d'essais thérapeutiques
2005	Marseille	Hôpital Sainte Marguerite	GROB	100 000 €	Evaluation de la qualité de vie au cours des maladies rares dermatologiques : mise en place d'une étude clinique protocolisée
2005	Montpellier	CHU Montpellier	DEREURE	180 000 €	Comparaison de la corticothérapie locale seule prolongée et de la corticothérapie locale associée au méthotrèxate dans le traitement de la pemphigoïde bulleuse
2005	Nantes	CHU Nantes	LE MAREC	364 000 €	Évaluation de l'intérêt d'un traitement par quinidine pour la prise en charge des patients atteints d'un syndrome de Brugada a risque rythmique eleve et implantés d'un défibrillateur
2005	Paris	Antoine Béclère	SIMONNEAU	400 000 €	Etude des caractéristiques, de la prévalence et du pronostic de l'HTAP au cours de la drépanocytose (étude ETENDARD)
2005	Paris	Henri Mondor	WOLKENSTEIN	275 000 €	Malades à risque d'évolutivité au cours de la neurofibromatose 1 : Etude comparative phénotypique, génotypique et protéomique au sein d'une cohorte.



2005	Paris	Necker-Enfants Malades	SALOMON	180 000 €	Caractérisation et analyse de l'évolution à long terme des atteintes rénales et extra-rénales au cours de la néphronophtise.
2005	Paris	Pitié Salpêtrière	AGID	130 000 €	Traitement de la maladie de Gilles de la Tourette par stimulation bilatérale à haute fréquence de la partie antérieure du globus pallidus interne.
2005	Paris	Pitié Salpêtrière	COSTEDOAT	500 000 €	Etude de la réduction des poussées de lupus érythémateux systémique par adaptation de la posologie de l'hydroxychloroquine à sa concentration sanguine. Etude randomisée multicentrique nationale.
2005	Paris	Pitié Salpêtrière	BENSIMON	200 000 €	Etude de l'activation microgliale chez des patients présentant une Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA). Recherche de la dose inhibitrice optimale de minocycline. Etude monocentrique, randomisée, en double aveugle vs placebo de 3 doses de minocycline
2005	Paris	Pitié Salpêtrière	HAINQUE	290 000 €	Etude génétique de la dysplasie ventriculaire droite arythmogène (DVDA)
2005	Paris	Raymond Poincaré	SHARSHAR	300 000 €	Evaluation de l'effet épargneur de Prednisone par des cures mensuelles d'IgIV chez les patients myasthéniques traités par prednisone-azathioprine.
2005	Paris	Robert Debré	LOIRAT	340 000 €	Registre National du Syndrome Hémolytique et Urémique atypique de l'enfant : analyse des gènes candidats, corrélations génotype - phénotype et facteurs pronostics.
2005	Paris	Saint-Antoine	POUPON	330 000 €	Essai randomisé multicentrique comparant l'association acide ursodésoxycholique plus budésonide à acide ursodésoxycholique plus placebo dans le traitement de la cirrhose biliaire primitive.
2005	Paris	Saint Louis	OKSENHENDLER	311 000 €	"Def-I" Etude des déficits immunitaires primitifs avec Hypogammaglobulinémie chez l'adulte.
2005	Paris	Saint Louis	SOCIE	246 000 €	Evaluation des méthodes de diagnostic et de pronostic de la maladie de Fanconi.

2005	Strasbourg	Hopitaux Universitaires de STRASBOURG	DOLLFUS	273 000 €	Etude clinique et moléculaire du syndrome de Cockayne.
2005	Paris	Henri Mondor	ROUJEAU	315 000 €	Amélioration de la prise en charge des malades atteints de nécrolyse épidermique toxique.
2005	Paris	Antoine Béclère	VEYRADIER	200 000 €	Facteurs pronostiques dépendant d'ADAMTS13 dans le purpura thrombotique thrombocytopénique de l'adulte et de l'enfant.
2005	Paris	Henri Mondor	SAHALI	150 000 €	Caractérisation des anomalies des transcrits identifiées dans les lymphocytes T de patients atteints d'un syndrome néphrotique idiopathique à rechutes.
2006	PARIS	Cochin - Saint Vincent de Paul	BERTHERAT	317 000 €	Evaluation des manifestations de la Dysplasie Micronodulaire Pigmentée des Surrénales (PPNAD) et du complexe de Carney
2006	PARIS	Ambroise Paré	BOILEAU	360 000 €	Identification des gènes et des mécanismes pathogéniques associés aux formes rares d'hypercholestérolémie autosomique dominante
2006	PARIS	Robert Debré	VERLOES	220 000 €	Utilisation de la CGH-array haute résolution par oligomères pour la recherche de remaniements génomiques chez 100 patients porteurs d'un handicap mental avec microcéphalie
2006	PARIS	Necker-Enfants Malades	CORMIER-DAIRE	160 000 €	Etude clinique et moléculaire, suivi à long terme - Dystrophie thoracique de jeune
2006	PARIS	Lariboisière	TOURNIER-LASSERVE	240 000 €	Maladies héréditaires des petites artères cérébrales de cause inconnue. Identification des gènes impliqués par une approche "gènes candidats" centrée sur la voie de signalisation Notch3 et une approche de "génétique inverse"
2006	PARIS	Cochin	GUILLEVIN	230 000 €	Nouvelle stratégie de traitement de la polyangeite microscopique, de la periartérite noueuse et du syndrome de Churg-Strauss sans facteur de mauvais pronostic : étude prospective multicentrique randomisée en double aveugle (CHUSPAN 2006)

### Annexe 3

Année PHRC	DRC	Etablissement Promoteur	IP	Financement Ass Mal	Titre
2006	PARIS	Armand Trousseau	AMSELEM	200 000 €	Diagnostic moléculaire des dyskinésies ciliaires primitives
2006	PARIS	Ambroise Paré	JONDEAU	450 000 €	Intérêt de l'association du losartan au traitement bêta-bloquant pour la limitation des complications aortiques chez les patients présentant un syndrome de Marfan
2006	PARIS	Pitié Salpêtrière	BRICE	489 000 €	Caractérisation clinique, moléculaire et par neuroimagerie des formes monogéniques de syndromes parkinsoniens : les mutations du gène LRRK2
2006	PARIS	Henri Mondor	BACHOU LEVY	400 000 €	Neuroleptiques et maladie de Huntington. Comparaison de l'Olanzapine, la Risperidone et du Tiapride. Un essai multicentrique, randomisé, en double aveugle
2006	PARIS	Pitié Salpêtrière	MEININGER	400 000 €	Efficacy, safety and tolerability of minocycline in amyotrophic lateral sclerosis
2006	PARIS	Pitié Salpêtrière	STANKOFF	250 000 €	Evaluation de l'efficacité du Rituximab sur la récupération fonctionnelle des myélites transverses extensives. Etude nationale multicentrique randomisée
2006	PARIS	Bicêtre	MARIETTE	250 000 €	Atteinte SyStémique et Evolution des patients atteints de Syndrome de Sjögren primitif (ASSESS)
2006	CLERMONT-FERRAND	CHU Clermont-Ferrand	DURIF	250 000 €	Stimulation du cortex moteur et prémoteur dans le traitement des dystonies focales secondaires avec lésion striato-pallidale: évaluation de l'innocuité et de l'efficacité
2006	TOURS	CHU de Tours	VAILLANT	330 000 €	Efficacité de la rapamycine topique dans le traitement des lichens érosifs chroniques de la muqueuse buccale, Etude en double aveugle randomisée rapamycine vs corticoïdes
2006	LILLE	CHU Lille	DELHAES	200 000 €	Evaluation et prise en charge du risque fongique chez le patient atteint de mucoviscidose en France : étude multicentrique prospective
2006	LILLE	CHU Lille	THEVENON	260 000 €	Efficacité thérapeutique d'un programme personnalisé de rééducation fonctionnelle sur les handicaps générés par la

					polymyosite et la dermatomyosite
2006	NANTES	CHU Nantes	WEBER	300 000 €	Phénotypage et génotypage des patients atteints d'une amaurose congénitale de Leber ou d'une dystrophie rétinienne sévère précoce en vue d'un essai clinique de thérapie génique
2006	MARSEILLE	Hôpital de la Timone	MANCINI	380 000 €	Etude pilote des effets de la désipramine sur les paramètres neurovégétatifs de l'enfant porteur de syndrome de Rett
2006	LYON	Hospices Civils de Lyon	LION-FRANCOIS	30 000 €	Etude comparative chez l'enfant des troubles attentionnels primaires et dans la neurofibromatose de type 1. Etude randomisée du méthyl-phénidate en double aveugle versus placebo chez les enfants atteints de neurofibromatose de type 1.
2007	PARIS	Robert DEBRE	SCHLEGEL	363 000 €	Identification et caractérisation phénotypique et génotypique des thrombopénies constitutionnelles liées à des anomalies du gène MYH9
2007	PARIS	Bichat-Claude Bernard	ESCOUBET	158 000 €	Evaluation CARDioVasculaire d'une pathologie rare avec hyperaldostéronisme sans hypertension artérielle : le pseudo hypoaldostéronisme de type 1 (PHA1) (PHA-CARV)
2007	PARIS	Armand TROUSSEAU	DESCHENES	340 000 €	Infection virale des cellules lymphoïdes au cours de la première manifestation de syndrome néphrotique de l'enfant
2007	PARIS	Armand TROUSSEAU	EPAUD	110 000 €	Anomalies des protéines du surfactant dans les pathologies pulmonaires chroniques de l'enfant
2007	PARIS	Pitié Salpêtrière	BRANDEL	312 000 €	Efficacité et tolérance de la doxycycline dans le traitement des maladies humaines à prions : un essai randomisé en double aveugle versus placebo
2007	PARIS	Necker-Enfants Malades	FISCHER	158 000 €	Déficits immunitaires primitifs des lymphocytes B : rôle des anticorps d'isotype IgM dans la protection anti-bactérienne et anti-virale. Etude prospective multicentrique.
2007	PARIS	COCHIN	GUILLEVIN	185 000 €	Les phénotypes des vascularités avec anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
2007	PARIS	TENON	SOUBRIER	315 000 €	Recherche de marqueurs moléculaires circulants et vasculaires de l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique et familiale
2007	PARIS	Robert DEBRE	HUSSON	150	Etude de l'effet de la pioglitazone dans l'ataxie de Friedreich :

				000 €	étude "preuve de concept"
2007	PARIS	Necker-Enfants Malades	GOULET	179 000 €	Caractérisation phénotypique et étude génétique de la dysplasie épithéliale intestinale
2007	PARIS	Bicêtre	MARIETTE	140 000 €	Essai prospectif randomisé contre placebo en double aveugle de l'hydroxychloroquine dans le traitement du syndrome de Sjogren primitif (étude JOQUER)
2007	PARIS	Avicenne	ABAD	166 000 €	Etude de l'effet d'épargne cortisonique du méthotrexate chez des sujets atteints d'uvéites au cours de la sarcoïdose - UVEXATE
2007	PARIS	Necker-Enfants Malades	LYONNET	252 000 €	Réseau français du syndrome de Kabuki : épidémiologie, prise en charge et recherche par CGH ARRAY haute densité
2007	PARIS	Necker-Enfants Malades	SALOMON	200 000 €	Hypodysplasie rénale : étude des cas familiaux et recherche des gènes de prédisposition
2007	PARIS	Pitié Salpêtrière	ARNULF	501 000 €	Marqueurs des hypersomnies neurologiques : constitution d'une banque clinique, neurophysiologique et biologique pour la narcolepsie idiopathique et le syndrome de Kleine-Levin
2007	STRASBOURG	Hopitaux Universitaires de STRASBOURG	DOLLFUS	255 000 €	Physiopathologie neurosensorielle et métabolique du syndrome de BARDET BIEDL
2007	BORDEAUX	CHU Bordeaux	DE VERNEUIL	177 000 €	Thérapie génique de la porphyrie érythropoïétique congénitale
2007	MONTPELLIER	CHU Montpellier	CLAUSTRES	261 000 €	DYSTONIES IDIOPATHIQUES FOCALES : recrutement national et étude de l'hétérogénéité génétique.
2007	TOULOUSE	CHU Toulouse	MALECAZE	350 000 €	Localisation et identification de gènes impliqués dans le kératocône.
2007	TOULOUSE	CHU Toulouse	RASCOL	522 000 €	Evaluation de l'effet de la fluoxétine chez le patient atteint d'atrophie multi-systématisée : étude randomisée en double-insu versus placebo. Etude MSA-fluoxétine.
2007	NANTES	CHU Nantes	LE MAREC	390 000 €	Approche génétique et physiologique pour l'identification des mécanismes responsables des valvulopathies par dégénérescence myxoïde.

2007	MARSEILLE	AP-HM	KAPLANSKI	300 000 €	Etude du profil de vasculocompétence endothéliale dans la prise en charge du Purpura Thrombotique Thrombocytopénique auto-immun de l'adulte
2007	MARSEILLE	AP-HM	HARLE	200 000 €	Lymphohistiocytose hémophagocytaire secondaire de l'adulte et immunité innée
2007	LYON	Hospices Civils de Lyon	KOHLER	88 000 €	Evaluation d'une Protéine Osteo-Inductrice (rhBMP-2) dans le traitement de la Pseudarthrose Congénitale de l'enfant
2008	PARIS	Saint Vincent de Paul	LINGLART	78 000 €	Ostéoporose du syndrome de Rett : compréhension du mécanisme et identification de biomarqueurs
2008	PARIS	ARMAND TROUSSEAU	DENOYELLE	267 000 €	Epidémiologie génétique des surdités dominantes non syndromiques
2008	PARIS	Bicêtre	KONÉ- PAUT	172 000 €	MISE AU POINT D'UN OUTIL DE MESURE DE L'ACTIVITE DES MALADIES AUTO-INFLAMMATOIRES [FIEVRES RECURRENTES HEREDITAIRES]
2008	PARIS	Bichat-Claude Bernard	BRIHAYE	101 000 €	Etude de la valeur diagnostique de l'IRM corps entier dans l'évaluation de patients suspects d'être atteints de myopathie inflammatoire (Diagnostic accuracy of Whole body MRI in inflammatory myopathies)
2008	PARIS	Necker-Enfants Malades	CAVAZZANA-CALVO	507 000 €	Protocole n°2 de thérapie génique du déficit immunitaire combiné sévère lié à l'X (DISC-X1) à l'aide d'un vecteur rétroviral sécurisé
2008	PARIS	Henri Mondor	REMY	430 000 €	Evaluation de l'efficacité d'une corticothérapie à faible dose, associée à l'acide mycophénolique (Myfortic) dans le traitement d'attaque du syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales de l'adulte
2008	PARIS	Lariboisière	CHABRIAT	209 000 €	Prolongation à 5 ans de l'étude prospective IRM et clinique d'une cohorte Française de patients ayant une mutation du gène Notch3 responsable de CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy)
2008	PARIS	Saint Antoine	CHRISTIN-MAITRE	272 000 €	Analyse génétique des cas familiaux d'insuffisance ovarienne prématurée

2008	PARIS	Necker-Enfants Malades	RUEMMELE	150 000 €	Entéropathie auto immune chez l'enfant - études génétiques et fonctionnelles des lymphocytes T régulateurs
2008	PARIS	COCHIN	GUILLEVIN	344 000 €	ETUDE DE L'EFFICACITE DU RITUXIMAB EN TRAITEMENT D'ENTRETIEN DES VASCULARITES ASSOCIEES AUX ANCA : ETUDE PROSPECTIVE, MULTICENTRIQUE, CONTROLEE, RANDOMISEE, VERSUS AZATHIOPRINE
2008	PARIS	COCHIN	MOUTHON	200 000 €	Auto-immunité et pronostic de l'hypertension artérielle pulmonaire
2008	PARIS	Necker-Enfants Malades	BROUSSE	293 000 €	Etude des facteurs pronostiques de séquestration splénique aiguë dans une cohorte d'enfants drépanocytaires dépistés en période néonatale.
2008	PARIS	Saint Vincent de Paul	AUBOURG	229 000 €	Etude de l'évolution naturelle de l'atteinte de la substance blanche cérébrale dans la leucodystrophie métachromatique en IRM à haut champ et imagerie de tenseurs de diffusion.
2008	PARIS	HEGP	PLOUIN	400 000 €	Aspects vasculaires, rénaux et génétiques de la progression des lésions de dysplasie fibromusculaire : la cohorte PROFILE
2008	PARIS	HEGP	BLANCHARD	107 000 €	Évaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'indométacine et de deux diurétiques épargneurs de potassium dans le syndrome de Gitelman de l'adulte
2008	PARIS	CHI Créteil	BERNAUDIN	282 000 €	Etude prospective multicentrique nationale comparant les résultats de l'allogreffe génoidentique au programme transfusionnel chez les enfants drépanocytaires avec vasculopathie cérébrale détectée par le Doppler transcrânien. (projet DREPAGREFFE)
2008	STRASBOURG	Hopitaux Universitaires de STRASBOURG	BLOCH-ZUPAN	188 000 €	Etude clinique et moléculaire des amélogenèses imparfaites
2008	BORDEAUX	CHU Bordeaux	PAPAXANTHOS	100	Etude des caractéristiques spermatiques des patients atteints

				000 €	de maladie de Fabry.
2008	CAEN	CHU Caen	BIENVENU	212 000 €	Etude du lien entre la pharmacocinétique des corticoïdes et la réponse à la prednisone au cours de la maladie de Horton (PREDICORT)
2008	DIJON	CHU Dijon	OLIVIER-FAIVRE	268 000 €	Etude clinique, cytogénétique et moléculaire nationale multicentrique des syndromes marfanoïdes avec retard mental
2008	RENNES	CHU Rennes	DEUGNER MOSSER	349 000 €	Recherche de gènes modificateurs de la pénétrance de l'hémochromatose <i>HFE</i> : étude de la voie <i>BMP</i> de régulation de la synthèse d'hepcidine dans une cohorte de 582 homozygotes C282Y
2008	ROUEN	CHU Rouen	LEFEBVRE	328 000 €	Etude randomisée de l'action d'un antagoniste 5-HT4, le piboserod, sur la sécrétion des corticostéroïdes chez les volontaires sains et les patients atteints de syndromes d'hypersécrétion corticosurrénalienne primitive (hyperaldostéronisme primaire et hype
2008	MONTPELLIER	CHU Montpellier	HAMEL	301 000 €	Rétinites pigmentaires dominantes autosomiques :Prévalence des gènes connus, Identification de nouveaux loci/gènes
2008	TOULOUSE	CHU Toulouse	CHAIX	224 000 €	Caractérisation neuropsychologique des déficits cognitifs à l'origine des difficultés de lecture chez l'enfant NF1
2008	TOULOUSE	CHU Toulouse	TAUBER	368 000 €	Existe t-il une sensibilité accrue à l'hormone de croissance chez les enfants présentant un syndrome de Prader-Willi ?
2008	LILLE	CHU Lille	COTTENCIN	150 000 €	Etude de l'influence du profil psychopathologique et addictologique des patients atteints de maladie de buerger sur l'arrêt de la consommation tabagique ou cannabique
2008	LILLE	CHU Lille	MANOUVRIER	130 000 €	Evaluation de la fréquence des anomalies chromosomiques cryptiques chez les patients porteurs de malformations rares des membres : étude par Array-CGH à haute résolution
2008	LILLE	CHU Lille	PRIN	133 000 €	Identifications par immuno-protéomique de nouveaux marqueurs sériques dans le syndrome hyperéosinophilique
2008	LILLE	CHU Lille	PROUST-LEMOINE	256 000 €	Présentation et pronostic du syndrome apeced. recensement national



2008	LYON	HCL	BOUVAGNET	239 000 €	Criblage de Nouveaux Genes Responsables de Malformations Cardiaques Congénitales
2008	LYON	HCL CERMEP	DES PORTES	260 000 €	Phénotypage clinique et caractérisation des réseaux neuronaux, mécanismes cognitifs impliqués dans les retards mentaux liés au chromosome
2008	LYON	HCL	PACHECO	300 000 €	Etude Clinique et Génétique des Formes Familiales de Sarcoidose
2008	LYON	HCL	SANLAVILLE	321 000 €	Recherche de locus impliqués dans la genèse des malformations cérébrales, l'étude en CGH array haute densité de 100 fœtus porteurs de malformations cérébrales syndromiques
				26 614 000 €	

**Annexe 4**

<p align="center"><b>Année 2005</b>  <b>Soutien aux laboratoires hospitaliers de génétique moléculaire</b>  <b>Maladies rares (hors mucoviscidose et maladies neurosensorielles ou musculaires)</b></p>			
<b>Région</b>	<b>Etablissement hospitalier</b>	<b>Responsables des activités</b>	<b>Notification</b>
Bretagne	CHU de Brest	Claude FEREC, Cédric LE MARECHAL	94 000 €
Bretagne	CHU Rennes	Véronique DAVID	65 000 €
Centre	CHRU Tours	Martine RAYNAUD	30 000 €
Basse-Normandie	CHU Caen	Marie-Laure KOTTLER	40 000 €
Ile-de-France - APHP	AP-HP -Ambroise Paré	Catherine BOILEAU	124 000 €
Ile-de-France - APHP	AP-HP -Armand Trousseau	Serge AMSELEM	174 000 €
Ile-de-France - APHP	AP-HP -Bicetre	Anne MANTEL, Micheline MISRAHI	40 000 €
Ile-de-France - APHP	AP-HP -Bicetre	Michèle BRIVET, Alain LEGRAND	60 000 €
Ile-de-France - APHP	AP-HP -Bichat	Bernard GRANDCHAMP	114 000 €
Ile-de-France - APHP	AP-HP -Cochin	Marc DELPECH	119 000 €
Ile-de-France - APHP	AP-HP -Mondor	Philippe GOOSSENS	210 000 €
Ile-de-France - APHP	AP-HP -HEGP	Xavier JEUNEMAITRE	124 000 €
Ile-de-France - APHP	AP-HP -HEGP	Martine AIACH	30 000

			€
Ile-de-France - APHP	AP-HP Lariboisière - Fernand Vidal	Jean-Marie LAUNAY	40 000
Ile-de-France - APHP	AP-HP -Louis Mourier	Jean-Charles DEYBACH	104 000 €
Ile-de-France - APHP	AP-HP Necker	Arnold MUNNICH, Corinne ANTIGNAC	260 000 €
Ile-de-France - APHP	AP-HP Necker	Geneviève DE SAINT BASILE, Anne DURANDY	110 000 €
Ile-de-France - APHP	AP-HP Pitié Salpêtrière	Eric LE GUERN, Alexis BRICE	94 000 €
Ile-de-France - APHP	AP-HP Robert Debré	Jacques ELION, Hélène CAVE	164 000 €
Ile-de-France - APHP	AP-HP Saint Antoine	Pascale BENLIAN	70 000 €
Languedoc-Roussillon	CHU de Montpellier	Mireille CLAUSTRES	100 000 €
Lorraine	CHU Nancy	Jean-Louis GUEANT	40 000 €
Midi-Pyrénées	CHU Toulouse	Patrick CALVAS	87 000 €
Nord-Pas-de-Calais	CHRU Lille	Nicole PORCHET	87 000 €

#### Annexe 4

<b>Année 2005</b> <b>Soutien aux laboratoires hospitaliers de génétique moléculaire</b> <b>Maladies rares (hors mucoviscidose et maladies neurosensorielles ou musculaires)</b>			
Région	Etablissement hospitalier	Responsables des activités	Notification
PACA	AP-HM	Alain ENJALBERT	60 000 €

PACA	AP-HM	Nicolas LEVY	€	40 000
Pays de la Loire	CHU Angers	Yves MALTHIERY	€	20 000
Pays de la Loire	CHU Nantes	Stéphane BEZIEAU	€	35 000
Picardie	CHU Amiens	Jacques ROCHETTE	€	15 000
Rhône-Alpes	HCL Louis Pradel	Patrice BOUVAGNET	€	50 000
Rhône-Alpes	HCL Edouard Herriot	Claude NEGRIER	€	65 000
Rhône-Alpes	HCL Pierre Wertheimer	Agnès SASSOLAS	€	70 000
Rhône-Alpes	HCL Edouard Herriot	Alain CALENDER	€	50 000
Rhône-Alpes	HCL	FRANCINA	€	40 000
Rhône-Alpes	HCL Debrousse	Yves MOREL, Irène MAIRE	750 €	272
			<b>Total</b>	<b>750 € 3 097</b>

Annexe 4

**Année 2006**  
**Soutien exceptionnel aux laboratoires de génétique moléculaire**  
**Maladies rares hors cancer**

Région	Etablissement hospitalier	Responsables des activités	Thématiques	Montants annuels
PACA	AP-HM La Conception	Alain ENJALBERT	Hypopituitarismes antérieurs. Pseudohypoparathyroïdies. Maladie de Mac Ardle. Surcharge ferrique non hémochromatosique. Résistances aux hormones thyroïdiennes.	90 500 €
PACA	AP-HM La Timone	Nicolas LEVY	Myopathies des ceintures et autres dystrophies musculaires progressives. Pathologies neurosensorielles. Maladies du vieillissement prématuré. Maladies de l'hémoglobine. Periaxine. SD de Costello. Retards mentaux.	230 500 €
Ile-de-France - APHP	AP-HP Ambroise Paré	Catherine BOILEAU	Dystrophies myotoniques type 2, SD Marfan et apparentées, formes rares d'hypercholestérolémies familiales et apparentées	208 000 €
Ile-de-France - APHP	AP-HP Armand Trousseau	Serge AMSELEM, Yves LEBouc, Rémy COUDERC, Delphine FELDMANN, Lydie BURGLEN et Irène NETCHINE	Maladies neurosensorielles, neurogénétiques, de la croissance et respiratoires rares de l'enfant	220 000 €
Ile-de-France - APHP	AP-HP Beaujon	Michel VIDAUD	Etude gène NF1	63 000 €
Ile-de-France - APHP	AP-HP Bicetre	Anne MANTEL, Micheline MISRAHI	Neuropathies Charcot-marie Tooth, myopathie Duchenne et SD Rett. Endocrinologie moléculaire et maladie Wilson et neuropathies amyloïdes familiales. SD Alagille	126 000 €

Ile-de-France - APHP	AP-HP Bicetre	Michèle BRIVET, Alain LEGRAND	Maladies mitochondriales et maladies du foie de l'enfant	63 000 €
Ile-de-France - APHP	AP-HP Cochin	Marc DELPECH	Mucoviscidose, dystrophies musculaires progressives (Duchenne, Becker et □ et □-sarcoglycanopathies), maladies lysosomales, fièvres héréditaires, amyloses héréditaires et hémophilie	296 000 €

#### Annexe 4

**Année 2006**  
**Soutien exceptionnel aux laboratoires de génétique moléculaire**  
**Maladies rares hors cancer**

Région	Etablissement hospitalier	Responsables des activités	Thématiques	Montants annuels
Ile-de-France - APHP	AP-HP HEGP	Xavier JEUNEMAITRE	Maladies cardiovasculaires, tubulopathies rénales, maladies métaboliques de Fabry, surcharges en fer non-HFE et endocrinologie surrénalienne	122 500 €
Ile-de-France - APHP	AP-HP HEGP	Martine AIACH	Thrombophilie, maladies hémorragiques	63 000 €
Ile-de-France - APHP	AP-HP Henri Mondor	Michel GOOSSENS	Mucoviscidose, pathologie du globule rouge, hémophilie, neurocristopathies	356 000 €
Ile-de-France - APHP	AP-HP Lariboisière - Fernand Widal	Elisabeth TOURNIER-LASSERVE	Leucoencéphalopathies vasculaires et rétinopathies vasculaires	126 000 €
Ile-de-France - APHP	AP-HP Lariboisière - Fernand Widal	Jean-Marie LAUNAY	Maladie Wilson et craniosténoses	50 000 €

Ile-de-France - APHP	AP-HP Louis Mourier	Jean-Charles DEYBACH	Porphyries	110 000 €
Ile-de-France - APHP	AP-HP Necker	Arnold MUNNICH, Corinne ANTIGNAC	Mucoviscidose et maladies dermatologiques, rénales, osseuses, métaboliques, neuromusculaires, ophtalmologiques, mitochondriales. Malformations et immuno-hématologique	191 300 €
Ile-de-France - APHP	AP-HP Pitié Salpêtrière	Eric LE GUERN, Pascale RICHARD, Alain CARRIE, Florent SOUBRIER, Christine BELLANNE-CHANTELOT et Bernard HAINQUE	Neurogénétique moléculaire. Maladies métaboliques et neutropénies congénitales. Cardiogénétique et myogénétique. Endocrinologie et oncologie moléculaires. Angiogénétique	387 000 €
Ile-de-France - APHP	AP-HP Robert Debré	Jacques ELION	Maladies métaboliques	226 000 €

#### Annexe 4

**Année 2006**  
**Soutien exceptionnel aux laboratoires de génétique moléculaire**  
**Maladies rares hors cancer**

Région	Etablissement hospitalier	Responsables des activités	Thématiques	Montants annuels
Ile-de-France - APHP	AP-HP Saint Antoine	Pascale BENLIAN	Maladies héréditaires rares du métabolisme	93 000 €
Picardie	CHU Amiens	Jacques ROCHETTE	SD Brugada et Hémochromatose	43 000 €
Pays de la Loire	CHU Angers	Yves MALTHIERY, Dominique BONNEAU et Marie-Claire MALINGE	Résistance hormones thyroïdiennes, mal. Mitochondriales, atrophies optiques héréditaires	220 000 €
Aquitaine	CHU Bordeaux	Benoît ARVEILER	Mucoviscidose. SD Rubinstein-Taybi. Albinisme oculocutané. Filaminopathies A. Surdités. SD	150 000 €

			Costello.	
Bretagne	CHU Brest	Claude FEREC, Cédric LE MARECHAL	Mucoviscidose. Surdité. Chorée Huntington. Pancréatite chronique. Polykystose rénale et hépatique.	240 000 à
Basse Normandie	CHU Caen	Marie-Laure KOTTLER	Mucoviscidose. X-fragile. GNAS 1.	43 000 �
Auvergne	CHU Clermont-Ferrand	Isabelle CREVEAUX	Leucodystrophies	150 000 �
Rhône-Alpes	CHU Grenoble	Françoise MOREL, Marie-Josée STASIA	Ganulomatose septique chronique	62 400 à
Nord-Pas-de-Calais	CHU Lille	Bernard SABLONNIERE et Viviane DUMUR	Génopathies et neurobiologie. Mucoviscidose	121 500 �
Nord-Pas-de-Calais	CHU Lille	Nicole PORCHET	Anomalies du développement embryonnaire et maladies du métabolisme	60 000 �
Languedoc-Roussillon	CHU Montpellier	Mireille CLAUSTRES	Mucoviscidose, dystrophinopathies, DMC M�rosine négative, neurosensoriel, Marfan, Ehlers-Danlos vasculaire	221 000 à
Languedoc-Roussillon	CHU Montpellier	Isabelle TOUITOU	Maladies auto-inflammatoires héréditaires	105 000 �
Languedoc-Roussillon	CHU Montpellier	Jean-François SCHVED et Patricia AGUILAR-MARTINEZ	Métabolisme du fer, déficit facteur VII et hémoglobinopathies.	43 000 �
Lorraine	CHU Nancy	Philippe JONVEAUX	Maladies neurologiques, musculaires, neurosensorielles et retards mentaux	81 500 �
Lorraine	CHU Nancy	Jean-Louis GUEANT	Métabolisme-nutrition	63 000 à

#### Annexe 4

**Année 2006**  
**Soutien exceptionnel aux laboratoires de génétique moléculaire**  
**Maladies rares hors cancer**

Région	Etablissement hospitalier	Responsables des activités	Thématiques	Montants annuels
--------	---------------------------	----------------------------	-------------	------------------



Pays de la Loire	CHU Nantes	Stéphane BEZIEAU	SD Brugada, Willebrand, hémophilie A et B, acrodermatite entéropathique	63 000 €
PACA	CHU Nice	Claude TURC-CAREL, Véronique PAQUIS	Maladies neuromusculaires, neurosensorielles et retards mentaux	160 000 €
Poitou Charentes	CHU Poitiers	Alain KITZIS	Mucoviscidose. Maladie Steinert. X-fragile.	53 000 €
Bretagne	CHU Rennes	Véronique DAVID	Myopathies de Duchenne et Becker, SD du X-fragile, Dystrophie myotonique Steinert, Holoprosencéphalie, Pathologie métabolisme du fer	100 000 €
Haute Normandie	CHU Rouen	Pascale SAUGIER-VEBER	Amyotrophie spinale. Hydrocéphalie-X. Alzheimer. Myclonies-dystonies. Sd Sotos. SD William-Beuren. SD DiGeorge. Microdélétion Xp21-p22.	90 000 €

Annexe 4

**Année 2006**  
**Soutien exceptionnel aux laboratoires de génétique moléculaire**  
**Maladies rares hors cancer**

Région	Etablissement hospitalier	Responsables des activités	Thématiques	Montants annuels
Rhône-Alpes	CHU Saint-Etienne	Renaud TOURAINE	X-fragile et retards mentaux	123 500 €
Centre	CHU Tours	Martine RAYNAUD	X-fragile et retards mentaux, myopathies Duchenne et Becker-apparentés, pathologies neurosensorielles et hémophilie A	63 000 €
Rhône-Alpes	HCL Debrousse	Yves MOREL, Irène MAIRE	Myopathie Duchenne - Becker. Pathologies mitochondriales. Maladie Charcot - Marie Tooth. Pathologies endocriniennes. Polykystose rénale. Maladies héréditaires du métabolisme. Neurolipidoses. Maladie Wilson.	163 000 €
Rhône-Alpes	HCL Edouard Herriot	Alain CALENDER	Maladie Rendu_Osler. X fragile. Retard mentaux liés X. Epilepsies familiales. Dystonies sévères. Troubles du langage oral.	67 900 €
Rhône-Alpes	HCL Edouard Herriot	Patrice BOUVAGNET	Malformations congénitales cardiaques	63 000 €
Rhône-Alpes	HCL Edouard Herriot	Claude NEGRIER	Hémophilie A et B. Willebrand. Déficit facteur V. Femmes Tx bas de facteur VIII et IX	100 000 €
Rhône-Alpes	HCL Edouard Herriot	Alain FRANCINA	Anomalies hémoglobine.	60 000 €
Rhône-Alpes	HCL Louis Pradel	Robert ROUSSON	Arythmies cardiaques	36 400 €
Rhône-Alpes	HCL Wertheimer	Agnès SASSOLAS	Hypercholestérolémies familiales.	32 000 €

Alsace	Hôpitaux universitaires de Strasbourg	Jean-Louis MANDEL	Retard mental X-fragile. Maladie Steinert. Maladie Huntington. Ataxie Friedreich. SD Coffin-Lowry. Sd Bardet-Biedl. Myopathies Duchenne - Becker. Sd Angelman et Prader-Willi. Hypercholestérolémies.	200 000 €
<b>Total</b>				<b>6 000 000 €</b>

## Annexe 4

Année 2007			
Dénomination plateau technique	Thèmes	Notifications crédits définitive	Détails crédits
Plateau Technique Mutualisé de Génétique Constitutionnelle du GHU Est	a) <b>le retard mental isolé ou syndromique</b> b) <b>les troubles envahissants du développement et en particulier l'autisme</b> c) <b>les malformations congénitales chez les enfants et les adultes</b> d) <b>les maladies hypophysaires syndromiques</b> e) <b>les malformations de la face</b>	€ 198 000	
Plateforme de Génomique Constitutionnelle du GHU Nord (PfGC-Nord)	Anomalies du développement, syndromes polymalformatifs et retard mental. Maladies monogéniques.	€ 396 000	
Plate-forme de CGH array pour le diagnostic des microremaniements chromosomiques du GHU Ouest de l'assistance publique des hôpitaux de Paris (AP-HP)	Recherche de microremaniements chromosomiques chez les malades atteints de retard mental avec dysmorphie ou malformations	€ 396 000	
Plateau technique aCGH du GHU Sud de Paris et d'Orléans	Le retard mental	€ 396 000	Henri Mondor: 205 000 € Antoine Béclère: 100 000 € Bicêtre: 45 000 € CHR Orléans: 45 000 €

Plateau technique d'étude du caryotype moléculaire de l'Inter Région Est «PécamoRE»	Etudes de pathologies génétiques constitutionnelles. Détection et caractérisation de microremaniements chromosomiques. Cartographie de points de cassure chromosomique	€ 410 000	CHU Nancy: 264 000 € CHU Besançon: 30 000 € CHU Dijon: 60 000 € CHU Reims: 30 000 € CHU Strasbourg: 26 000 €
---	---	-----------	--

#### Annexe 4

Année 2007			
Dénomination plateau technique	Thèmes	Notifications crédits définitive	Détails crédits
Réseau de plates-formes de puces à ADN du Grand Ouest en cytogénétique constitutionnelle	Recherche d'anomalies micro-cytogénétiques dans le cadre des anomalies constitutionnelles du développement. Recherche de micro-remaniements chromosomiques des hémopathies malignes	€ 396 000	CHU Rennes: 165 000 € CHU Nantes: 165 000 € CHU Angers: 66 000 €
Plate-forme de biologie dédiée aux maladies génétiques constitutionnelles	Détection et caractérisation de microremaniements chromosomiques par la technique de CGH array, qui seront validées par des techniques complémentaires (FISH, qPCR,...). Recherche de délétions/duplications : PCR quantitative en temps réel, PCR quantitative m	€ 396 000	HCL: 356 000 € CHU Saint-Etienne: 40 000 €
Plateforme de génétique constitutionnelle Aquitaine – Midi Pyrénées	Concernera principalement les patients avec retard mental et/ou porteurs de dysmorphisme	€ 396 000	CHU Bordeaux: 304 000 € CHU Toulouse: 92 000 €

Plateforme hospitalière mutualisée de détection de microremaniements génomiques constitutionnels par CGH-array	Patients présentant un retard des acquisitions psycho-motrices et/ou des malformations associées.	€ 396 000	CHRU Lille: 360 000 € CHU Caen: 36 000 €
	Le retard mental de l'enfant ou de l'adulte	€ 396 000	AP-HM: 304 000 € CHU Nice: 92 000 €
Plate-forme Affymetrix Montpellier - Nîmes pour la recherche de microremaniements chromosomiques	Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs du Sud de la France	€ 198 000	CHU Montpellier: 178 000 € CHU Nîmes: 20 000 €

## Annexe 4

Année 2008		
	ETS	NOTIFICATIONS
PTM PACA	Marseille	190 000,00 €
	Nice	58 000,00 €
GHU EST	GHU EST	362 000,00 €
GHU NORD	GHU NORD	212 000,00 €
	CH Poissy	70 000,00 €
GHU OUEST	GHU OUEST	212 000,00 €
GHU SUD	GHU SUD	177 000,00 €
	CHR Orléans	35 000,00 €
PTM NORD OUEST	Lille	172 000,00 €
	Amiens	40 000,00 €
	Caen	15 000,00 €
	Rouen	120 000,00 €
PTM EST	Nancy	84 000,00 €
	Strasbourg	51 000,00 €
	Dijon	32 000,00 €
	Besançon	21 000,00 €
	Reims	24 000,00 €
PTM LANGUEDOC	Montpellier	81 000,00 €
	Nîmes	81 000,00 €
PTM GRAND OUEST	Nantes	107 000,00 €
	Rennes	107 000,00 €
	Angers	30 000,00 €
	Brest	100 000,00 €
	Poitiers	60 000,00 €
	Tours	60 000,00 €
PTM RAA	Lyon	176 000,00 €
	St Etienne	36 000,00 €
	Grenoble	60 000,00 €
	Clt Ferrand	60 000,00 €
PTM BORDEAUX	Bordeaux	91 000,00 €
	Toulouse	91 000,00 €
		3 015 000,00 €
<b>TOTAL période 2005-2008</b>		<b>16 086 750,00 €</b>

## Annexe 5

	Maladie rare	Date de mise à disposition
1.	ALD n°18 - Mucoviscidose	15/12/2006
2.	ALD n°11 - Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves	5/2/2007
3.	ALD n°17 - Maladie de Gaucher	11/5/2007
4.	ALD n°9 - Sclérose latérale amyotrophique	6/6/2007
5.	ALD n°31 - Xeroderma pigmentosum	17/7/2007
6.	ALD n°17 - Mucopolysaccharidose de type I	8/8/2007
7.	ALD n°21 - Vascularites nécrosantes systémiques	29/11/2007
8.	ALD n°5 - Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)	19/12/2007
9.	ALD n°31 - Syndrome de Turner	26/2/2008
10.	ALD n°17 - Maladie de Wilson	21/3/2008
11.	ALD n°19 - Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant	25/6/2008
12.	ALD n°19 - Syndrome néphrotique idiopathique de l'adulte	25/6/2008
13.	ALD n°31 - Syndromes de Marfan et apparentés	9/7/2008
14.	ALD n°10 - Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires	25/7/2008
15.	ALD n°5 - Cardiopathies congénitales complexes : Transposition artérielle	7/10/2008
16.	ALD n°5 - Cardiopathies congénitales complexes : Transposition simple des gros vaisseaux	7/10/2008
17.	ALD n°5 - Cardiopathies congénitales complexes : tétralogie de Fallot, atrésie pulmonaire à septum ouvert ou agénésie des valves pulmonaires avec communication interventriculaire	7/10/2008
18.	ALD n°31 - Atrésie de l'œsophage	14/11/08
19.	ALD n°21 - Sclérodémie systémique	19/11/2008
20.	ALD n°31 - Syndrome de Cushing	9/12/2008



## Annexe 6

Evénements PNMR réalisés pendant la période 2005-2008		
Réunions du Comité de suivi		
Titre	Date	Lieu
1 <sup>er</sup> Comité de suivi du Plan National maladies rares 2004 - 2008	Mardi 8 novembre 2005	Salons du Cabinet Ministère de la santé, Paris VII ème
2 <sup>ème</sup> Comité de suivi du Plan National maladies rares 2004 - 2008	Jeudi 28 juin 2007	Salons du Cabinet Ministère de la santé, Paris VII ème
3 <sup>ème</sup> Comité de suivi du Plan National maladies rares 2004 - 2008	Mardi 13 mai 2008	Salons du Cabinet Ministère de la santé, Paris VII ème
Colloques et réunions du réseau des centres de référence		
Titre	Date	Lieu
« Plan national maladies rares : bilan à un an et perspectives »	Jeudi 2 février 2006	Salle Pierre LAROQUE Ministère de la santé, Paris VII ème
« 2 <sup>nde</sup> rencontre des centres de référence maladies rares »	Mardi 19 décembre 2006	Salle Pierre LAROQUE Ministère de la santé, Paris VII ème
Symposium Maladies rares	10 octobre 2008	Maison de la mutualité
Colloque PFUE L'Europe de la santé au service des patients"	Lundi 13 et mardi 14 octobre 2008	Institut Pasteur, Paris XV ème
Colloque PFUE « 9th EPPOSI Workshop on Innovative Therapies for Rare Diseases »	Jeudi 16 et vendredi 17 octobre 2008	Assemblée Nationale, Paris VII ème
Colloque PFUE « Stratégies et plans d'action nationaux pour les maladies rares en Europe »	Mardi 18 novembre 2008	Salle Pierre LAROQUE Ministère de la santé, Paris VII ème

Annexe 7

Plan national maladies rares 2005-2008- Mesures financées par la DGS

Axe du Plan	Mesures	Financements DGS 2005 - 2008
<p><b>Axe 3</b> Développer une information pour les professionnels de santé et le grand public</p>	<p>1) Développer l'information disponible sur Orphanet : convention DGS-Orphanet</p> <p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Faire connaître le plan maladies rares auprès des professionnels et des malades</li> </ul>	<p><b>1. Orphanet</b> : 2005 : 300 000€ , 2006 : 300 000 €, 2007 : 300 000€ + évaluation en 2007 : 4981,34 €, 2008 : 300 000€ + solde évaluation : 44832,06 € <b>soit total 2005-2008 : 1,25 M€(1 249 813,3 €)</b></p> <p><b>2. Cartes d'information et de soins</b> : 2005 : 48318,4 €, 2006 : 50345,62 € ,2007 : 0€, 2008 : 6500€ <b>soit total 2005-2008 : 0,05 M€</b></p> <p><b>3. Autres actions d'information notamment par le soutien aux associations</b> <b>Soit total 2005-2008 : 0, 17 M€ (171 000 €)</b></p> <p><b>Total axe 3 : 1,47 M€</b></p>
<p><b>Axe 4</b> Former les professionnels de santé à mieux identifier les maladies rares</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Améliorer la mise à disposition des outils pédagogiques via ORPHANET</li> </ul>	<p>Inclus dans convention ORPHANET</p>
<p><b>Axe 9</b> Promouvoir la recherche sur les maladies rares</p>	<p>Soutien du Programme pluriannuel Maladies Rares (MRAR/ANR/AFM/DGS-GIS6MR) : appel à projets annuel.</p>	<p>Subvention DGS : 2005 : 150 000€, 2006 : 150 000 €,2007 : 150 000 €, 2008 : 141 000 € <b>Soit total 2005-2008 : 591 000 €</b></p>
<p><b>Axe 10</b> Développer des partenariats nationaux et européens</p>	<p>Pérenniser et développer les missions de la plate-forme maladies rares</p>	<p><b><u>Soutien à la plateforme Maladies rares : 2005 : 0 €, 2006 : 40 000 €, 2007 : 60 000 €, 2008 : 60 000 €</u></b> <b><u>Soit total : 160 000€</u></b></p>

