



Dossier de presse

# Plan national maladies rares 2005 - 2008

20 novembre 2004

## *Préface*

La définition de la « rareté » d'une maladie - moins d'une personne atteinte sur 2 000 selon le seuil retenu en Europe - ne doit pas masquer l'importance des enjeux de santé publique que représentent les maladies rares. Chacune de ces affections concerne moins de 30 000 patients en France. Certaines maladies rares en métropole, comme la drépanocytose, sont relativement fréquentes dans les départements et territoires d'Outre Mer. Un grand nombre de ces pathologies sont aussi dites « orphelines » parce que les populations concernées ne bénéficient d'aucune réponse thérapeutique.

La majorité des maladies rares sont insuffisamment connues des professionnels de santé. Cette méconnaissance est à l'origine d'une errance diagnostique, source de souffrance pour les malades et leur famille et d'un retard dans leur prise en charge, parfois préjudiciable.

Leur diagnostic précoce et leur suivi nécessitent le recours à des équipes pluridisciplinaires, associant à la fois une expertise scientifique et une compétence médicale, permettant de faire bénéficier au plus vite les malades des progrès de la recherche. Ces équipes spécialisées, en nombre limité, doivent être reconnues et clairement identifiées par les personnes malades et les professionnels de santé.

Ces maladies posent un problème médical nouveau : il faut en effet apprendre à découvrir et à reconnaître l'exception, à progresser dans la connaissance de la maladie, à partager l'information et l'expérience, à organiser des réseaux appuyés sur des centres de référence.

Face aux 7 000 maladies rares déjà connues, un sentiment d'impuissance peut nous envahir. En termes de coût et d'efficacité, les efforts réalisés par la recherche médicale pour soigner et vaincre ces maladies peuvent paraître peu valorisants : à quoi bon, pour certains, consacrer autant de temps et d'énergie à une pathologie rencontrée une ou deux fois en cinq ans ?

Les maladies rares soulèvent un problème politique, au sens noble du terme, celui de la prise en compte des besoins des plus faibles et des moins nombreux. Si nous voulons garantir l'égal accès aux soins, si nous recherchons la meilleure qualité de prise en charge et d'accompagnement, nous comprenons aisément que l'ensemble de notre système sanitaire et médico-social soit concerné.

Les maladies rares sont des maladies le plus souvent graves, chroniques et invalidantes qui peuvent nécessiter des soins spécialisés, lourds et prolongés. De plus, elles génèrent souvent des handicaps de tout type, parfois très sévères. L'impact sur les familles est souvent majeur et ce sont elles qui se sont mobilisées pour faire reconnaître l'importance de ces maladies longtemps ignorées. Là encore, la méconnaissance des divers aspects de la maladie par les acteurs sociaux et médico-sociaux peut provoquer des retards dans le recours aux dispositifs d'aides. C'est pourquoi les mesures d'application de la loi pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées intégreront la spécificité des maladies rares.

Si les connaissances sur l'origine de ces maladies ont significativement progressé, notamment par l'identification des gènes qui permet déjà de diagnostiquer formellement plus de 800 maladies, des progrès restent encore à faire en recherche. L'industrie pharmaceutique constitue aussi une des sources majeures d'innovation avec la mise sur le marché de nouveaux médicaments, qui ont bénéficié des incitations créées par la réglementation européenne sur les médicaments orphelins en décembre 1999.

Une politique volontariste dans ce domaine impliquant l'ensemble des partenaires, notamment industriels et associatifs, doit permettre de poursuivre les efforts engagés, grâce à un renforcement des moyens dédiés à la recherche sur les maladies rares, tant en matière de diagnostic que de traitement.

Enfin, les associations de personnes atteintes de maladie rare, et en particulier l'association française contre les myopathies (AFM), jouent un rôle déterminant dans ce domaine et doivent être soutenues. L'AFM a été à l'initiative d'une véritable prise de conscience collective ; elle est devenue un acteur et un partenaire incontournable des professionnels de santé, des chercheurs et des pouvoirs publics.

Compte tenu de ces enjeux, les maladies rares ont été retenues comme une des cinq grandes priorités de la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004. Traduisant cet engagement politique fort, le Plan National Maladies Rares propose une série de mesures concrètes, cohérentes et structurantes pour l'organisation de notre système de soins. Elles devraient permettre de répondre aux attentes des malades et de leur entourage.

Ce plan résulte d'un processus de concertation très large associant des experts des maladies rares, cliniciens et chercheurs, et des représentants des malades, de l'assurance maladie, des ministères de la santé et de la recherche.

Philippe DOUSTE-BLAZY

Marie-Anne MONCHAMP

François d'AUBERT

## **Un plan national Maladies rares pour assurer l'équité de l'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge**

**Ce plan est articulé autour de 10 axes stratégiques  
pour mieux répondre aux enjeux de santé publique**

- Mieux connaître l'épidémiologie des maladies rares
- Reconnaître la spécificité des maladies rares
- Développer l'information sur les maladies rares
- Former les professionnels à mieux les identifier
- Organiser le dépistage et l'accès aux tests diagnostiques
- Améliorer l'accès aux soins et la qualité de la prise en charge des malades
- Poursuivre l'effort en faveur des médicaments orphelins
- Répondre aux besoins d'accompagnement spécifique des personnes atteintes et développer le soutien aux associations de malades
- Promouvoir la recherche et l'innovation, notamment pour les traitements
- Développer les partenariats nationaux et européens

## Les 10 axes du Plan national Maladies rares

**Une maladie est dite rare si moins d'une personne sur 2 000 en est atteinte**, soit en France moins de 30 000 personnes pour une maladie donnée. On dénombre près de **7 000 maladies rares identifiées**, plus ou moins invalidantes, dont **80 % sont d'origine génétique**. Plus de 3 millions de Français et 27 millions d'Européens seraient concernés, de près ou de loin, par ces maladies.

Une cinquantaine de maladies rares touchent chacune quelques milliers de personnes en France, alors que 500 autres n'en atteignent que quelques centaines, et des milliers d'autres ne touchent quelques dizaines de personnes.

L'amélioration de l'accès des malades au diagnostic et aux soins, à l'information et à l'accompagnement adapté, la nécessité de dynamiser la recherche et de renforcer la formation et l'information des professionnels de santé, constituent des enjeux essentiels pour améliorer la prise en charge des maladies rares.

Des initiatives nombreuses ont été développées en France, en lien avec les associations de malades, - création d'une base de données « Orphanet », accessible gratuitement sur les maladies rares, création d'un Institut de recherche sur les maladies rares, soutien à la recherche clinique et au développement des médicaments orphelins, création de centres d'information téléphonique grand public. Est à souligner l'action prépondérante de l'Association française contre les myopathies grâce aux donateurs de Téléthon

Le Plan national Maladies rares est l'un des 5 plans stratégiques prévus par la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004. L'objectif du plan est d'assurer une équité pour l'accès au diagnostic au traitement et à la prise en charge des malades.

Ces mesures s'étaleront sur 4 ans et mobiliseront 100 millions d'euros, dont 80 millions d'euros pour le Ministère de la Santé et de la Protection sociale et 20 millions d'euros pour le Ministère de la Recherche.

Le Plan se décline en 10 axes :

- **Mieux connaître l'épidémiologie des maladies rares**, par la mise en place, sous l'égide de l'Institut national de veille sanitaire, d'une surveillance qui permettra de mieux appréhender l'histoire naturelle de ces maladies, d'évaluer les besoins et les parcours des malades au sein du système de soins, de suivre leur évolution et leur qualité de vie.

Un financement de 2 millions d'euros est prévu sur 4 ans.

- **Reconnaître la spécificité des maladies rares** en améliorant la reconnaissance des maladies rares dans le cadre du dispositif des Affections de longue durée (ALD30) :
  - simplifier le dispositif de prise en charge des malades reconnus atteints d'une affection de longue durée ;
  - élargir la prise en charge à certains produits prescrits pour traiter la maladie rare ;
  - alléger les procédures de prise en charge des frais de transports ;

- améliorer la connaissance par les services médicaux des caisses de ces maladies et leur spécificité
- **Développer une information pour les malades, les professionnels de santé et le grand public par :**
  - l'enrichissement de l'information disponible sur Internet, en faisant de la base de données « Orphanet » le portail de référence des maladies rares, par la création de nouveaux outils d'information, d'aide à l'orientation dans le système de soins et de prise en charge, de connaissances sur les maladies, les recherches et les thérapeutiques ;
  - l'amélioration de l'information donnée par téléphone sur les maladies rares, sous l'égide de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) ;
  - le développement d'outils d'information et d'éducation thérapeutique en lien avec les associations de malades et l'INPES ;
  - l'information concernant le Plan auprès des professionnels de santé, y compris au niveau international, aux malades et au grand public

Un financement de 2,8 millions d'euros est prévu pour la durée du plan.

- **Former les professionnels de santé à mieux identifier les maladies rares en :**
  - adaptant la formation médicale initiale par la modification des programmes, l'introduction de modules spécifiques ;
  - organisant la formation médicale continue, en lien avec le Collège national de la formation médicale continue ;
  - sensibilisant les autres professionnels de santé et sociaux à la problématique des maladies rares ;
  - organisant le programme de formations de nouveaux métiers : « conseiller génétique » et de « coordonnateur de soins » ;
  - améliorant la circulation des informations médicales concernant le malade dans le respect des principes de confidentialité et de secret médical (dossier médical personnel, carte d'urgence...)

Le financement prévu est de 400 000 euros pour la durée du plan.

- **Organiser le dépistage et l'accès aux tests diagnostiques :**
  - améliorer l'organisation des programmes de dépistage en population générale en mettant en place une procédure prévoyant une évaluation systématique a priori et a posteriori et la mise en place d'un Comité consultatif indépendant chargé de donner l'avis de la société ;
  - améliorer l'organisation des dépistages individuels en validant l'indication des tests sur prescription médicale et la validité scientifique et médicale des autotests disponibles sur Internet en lien avec la Haute Autorité de santé ;
  - organiser avec les instances européennes une concertation sur le dépistage des maladies rares ;
  - améliorer la disponibilité des tests diagnostiques de certaines maladies rares par la mise en place d'un appel d'offres destiné aux laboratoires de biologie moléculaire ;
  - améliorer le remboursement des actes prévu dans le cadre d'un diagnostic pré-implantatoire dans le cadre d'une assistance à la procréation ;
  - sensibiliser les professionnels et le grand public aux enjeux des dépistages

Le financement prévu est de 5 millions d'euros par an, soit 20 millions d'euros.

▪ **Améliorer l'accès aux soins et la qualité de la prise en charge :**

- mettre en place une labellisation nationale des centres de référence pour la prise en charge des maladies rares : d'ici 2008, une centaine de centres sera labellisée par type de maladies rares ;
- faciliter la constitution de réseaux sanitaires et médico-sociaux en lien avec les centres de référence ;
- développer les outils de la coordination au sein de la filière de soins en expérimentant le dossier médical partagé dans un ou deux centres de référence ;
- mettre en place une tarification adaptée des centres de référence dans le cadre de la réforme de la tarification à l'activité ;
- identifier les centres de référence comme réseau d'expertise national pour les services médicaux des caisses d'assurance maladie ;
- établir un cahier des charges sur la mission d'information et d'orientation vers les dispositifs d'aide et d'accompagnement social des centres de référence

Le financement prévu pour la mise en place des centres de référence est de 40 millions d'euros, dont 10 millions en 2004.

▪ **Poursuivre l'effort en faveur des médicaments orphelins**

La politique engagée par la France depuis 1995 en matière de promotion au niveau européen des médicaments orphelins sera poursuivie.

Au niveau national, un volet relatif aux médicaments orphelins sera intégré dans l'accord sectoriel entre l'industrie pharmaceutique et l'Etat. 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 et les arrêts intempestifs de commercialisation de certains produits de santé prescrits et utiles pour les maladies rares seront prévenus. Le Conseil de l'Hospitalisation évaluera les molécules de réserve hospitalière sans AMM qui pourront être financés sur l'enveloppe hospitalière (ONDAM hôpital).

Enfin, le dispositif d'Autorisation temporaire d'utilisation (ATU), particulièrement avantageux en France, sera maintenu afin de rendre accessible très rapidement les nouveaux traitements disponibles, notamment pour les maladies rares.

▪ **Répondre aux besoins spécifiques d'accompagnement des personnes atteintes de maladies rares :**

- développer l'information en direction des usagers et des professionnels sur les dispositifs d'aide et d'accompagnement disponibles ;
- structurer les liens entre les maisons départementales des personnes handicapées, les centres de référence et les réseaux de prise en charge des personnes atteintes de maladies rares, notamment par la désignation de référents « maladies rares » dans ces maisons ;
- intégrer la spécificité des maladies rares et les besoins personnels des malades dans l'élaboration des projets d'aide et d'accompagnement.

▪ **Promouvoir la recherche sur les maladies rares :**

- renforcer la priorité « maladies rares » dans le Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) : à partir de 2005, les maladies rares apparaîtront

comme une des thématiques prioritaires et spécifiques du PHRC, permettant d'élargir le champ des travaux de recherche menés par les établissements hospitaliers et d'augmenter ainsi sensiblement le nombre de projets de recherche sur ce thème ;

- assurer la coordination des travaux de recherche au sein d'une structure, en lien avec l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) et le Ministère de la recherche, en partenariat avec les acteurs institutionnels, associatifs et industriels : cette structure a vocation à se substituer au Groupement d'intérêt scientifique (GIS) « maladies rares » ;
- permettre à cette structure d'engager un programme pluriannuel d'appels d'offres : les modalités de mise en œuvre de ce programme devront s'inscrire dans le cadre des dispositions de la prochaine loi d'orientation et de programmation de la recherche.

Le financement prévu est :

*Ministère de la Santé et de la Protection Sociale*

- PHRC : 22, 5 millions d'euros sur la durée du plan
- Soutien du programme pluriannuel de recherche : 150 000 euros par an, soit 600 000 euros sur la durée du plan.

*Ministère de la recherche*

- 5 millions d'euros par an, soit 20 millions d'euros sur la durée du plan

▪ **Développer des partenariats nationaux et européens :**

- **pérenniser et développer la Plate-forme maladies rares, notamment en hébergeant dans un lieu unique l'ensemble des partenaires :**
  - l'Alliance maladies rares, représentants 135 associations de malades
  - Eurordis, collectif européen regroupant plus de 200 associations de maladies rares, dont 10 alliances nationales issues de 16 pays,
  - Maladies Rares Info Service, service d'écoute, d'information et d'orientation,
  - Orphanet, serveur d'information en ligne 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
- **contribuer à coordonner les différents partenaires associatifs au niveau national, notamment la Fédération des maladies orphelines ;**
- **développer une coordination au niveau européen dans les domaines suivants :**
  - disponibilité des tests biologiques pour des maladies très rares,
  - labellisation des centres de référence cliniques et biologiques,
  - recherche,
  - développement d'indicateurs de santé publique,
  - mutualisation d'expériences professionnelles et associatives pour la prise en charge des maladies rares.

L'Association Française contre les Myopathies est actuellement le financeur majoritaire de la Plate-forme Maladies rares. Un financement de 40 000 euros par an à partir de 2005 est prévu pour soutenir le fonctionnement de la Plate-forme.

## Les maladies rares en quelques chiffres

Une maladie est dite rare si moins d'**une personne sur 2 000 en est atteinte**, soit en France moins de 30 000 personnes pour une maladie donnée.

On dénombre **près de 7 000 maladies** rares identifiées, dont 80 % sont d'origine génétique. Cinq nouvelles pathologies sont décrites chaque semaine dans le monde.

6 à 8 % de la population mondiale seraient concernés, de près ou de loin, par ces maladies, soit **4 millions de Français**, 27 millions d'Européens et 27 millions d'Américains du Nord.

Une cinquantaine de maladies rares touchent chacune quelques milliers de personnes en France, alors que 500 autres n'atteignent que quelques centaines, voire quelques dizaines de personnes.

A titre d'exemples, on dénombre en France :

- 15 000 malades atteints de **drépanocytose** ;
- 8 000 malades atteints de **sclérose latérale amyotrophique** ;
- 5 000 à 6 000 malades atteints de **mucoviscidose** ;
- 5 000 malades atteints de **myopathie de Duchenne** ;
- 400 à 500 malades atteints de **leucodystrophie** ;
- quelques cas de **progéria** ou vieillissement précoce (moins de 100 cas dans le monde).

65 % des maladies rares sont graves et invalidantes. Elles sont caractérisées par :

- un **début précoce dans la vie**, deux fois sur trois avant l'âge de 2 ans ;
- des **douleurs chroniques** chez un malade sur cinq ;
- la survenue d'un **déficit moteur, sensoriel ou intellectuel** dans la moitié des cas, à l'origine d'une incapacité réduisant l'autonomie dans un cas sur trois ;
- la mise en jeu du **pronostic vital** dans presque la moitié des cas, les maladies rares expliquant 35 % des décès avant l'âge de 1 an, 10 % entre 1 et 5 ans et 12 % entre 5 et 15 ans.

## Les dépistages de maladies rares

### Qu'est ce qu'un dépistage ?

Un dépistage est un test qui s'adresse à des personnes sans problème de santé apparent chez lesquelles une maladie ou un facteur de risque de la maladie sont recherchés avant les manifestations cliniques. Le dépistage peut être :

- collectif, dans le cadre d'un programme de dépistage dans une population générale ou ciblée, considérée comme à risque ;
- individuel, sur prescription médicale ou auto-administré (auto-tests disponibles sur internet).

### A quoi sert un dépistage ?

Le dépistage permet de repérer les personnes atteintes d'une maladie avant l'apparition des symptômes et des complications et de proposer une prise en charge médicale précoce réduisant les risques pour la santé.

Par exemple, la phénylcétonurie est une maladie génétique rare due à un déficit enzymatique, responsable chez l'enfant de l'apparition d'un handicap intellectuel progressif très sévère.

Le dépistage systématique de cette maladie, chez tous les nouveau-nés en France, permet de repérer, avant tout symptôme, les enfants atteints. Grâce à une prise en charge médicale adaptée et précoce (régime alimentaire adapté), les nourrissons dépistés ont un éveil et un développement normaux.

### Quels programmes de dépistage en Europe ?

Les programmes de dépistage en population sont très variés en Europe et illustrent des choix de santé publique très différents selon les pays.

En effet, en dehors du dépistage néonatal de la phénylcétonurie et de l'hypothyroïdie, il n'existe aucun consensus sur les pratiques de dépistage en population cible : mucoviscidose dépistée en France seulement ; hyperplasie des surrénales dépistée en France, Belgique, Italie, au Portugal et au Danemark.

D'autres pays ont mis en place des dépistages génétiques chez l'adulte : hémochromatose en Finlande, Norvège, Grande Bretagne.

## Quels programmes de dépistage en France ?

**En France, les dépistages en population concernent le nouveau-né pour 5 maladies rares :** la phénylcétonurie, l'hyperplasie congénitale des surrénales, hypothyroïdie, la mucoviscidose et la drépanocytose (pour les enfants à risque).

Le dépistage est réalisé par l'Association française de dépistage et de prévention du handicap de l'enfant (AFDPHE). Il est gratuit pour les familles.

L'assurance maladie finance le programme pour un coût total de 7 millions d'euros, soit 8 euros par enfant.

### **800 000 nouveau-nés ont bénéficié des dépistages en 2003.**

850 enfants ont été repérés et ont pu être pris en charge de façon précoce après confirmation du diagnostic : 45 phénylcétonuries, 280 hypothyroïdies, 50 hyperplasies des surrénales, 315 drépanocytoses et 160 mucoviscidoses.

## Les dépistages, quels enjeux ?

L'évolution de la biologie moléculaire et des connaissances de génétique permet de dépister de nombreuses maladies. Une évaluation rigoureuse des dépistages proposés est donc nécessaire.

**Un des objectifs du plan est de mettre en place une politique de dépistage des maladies rares définissant des priorités,** fondées sur une évaluation rigoureuse en terme de santé publique et permettant de prendre des décisions rationnelles, **tout en prenant en compte les choix de la société,** en :

- évaluant les programmes de dépistage en population générale (ou ciblée) avant et lors de leur mise en œuvre ;
- validant les indications des tests de dépistage individuels ;
- améliorant l'organisation des tests individuels, en particulier en mettant en place de recommandations pour les auto-tests ;
- harmonisant les politiques européennes en matière de dépistage ;
- informant les professionnels de santé et le public sur les implications des dépistages, afin qu'ils soient à même de comprendre les choix effectués.

## La base de données « Orphanet »

### Qu'est-ce que « ORPHANET » ?

« Orphanet » est une base de données sur les maladies rares accessible gratuitement par tous (professionnels de santé, malades, grand public) sur Internet ([www.orpha.net](http://www.orpha.net)) .

Ce service a été créé en 1997 par la Direction générale de la santé (DGS) et l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), en lien avec la Mission des médicaments orphelins.

La Plate-forme des Maladies rares, à l'initiative de l'Association française contre les myopathies, inaugurée en 2001, située à l'hôpital Broussais (Paris) regroupe dans un même lieu « Orphanet », un service d'information téléphonique Maladies rares, le Groupement d'intérêt scientifique - Institut des maladies rares (Institut coordonnant les recherches sur les maladies rares) ainsi que deux fédérations d'associations de maladies, l'Alliance maladies rares (pour la France) et Eurordis (pour l'Europe).

### Quels renseignements trouver sur « ORPHANET » ?

- Une encyclopédie médicale décrivant les principales maladies rares,
- Les programmes de recherche et les essais thérapeutiques en cours, avec possibilité de recrutement en ligne de malades depuis 2003,
- Les laboratoires de diagnostic,
- Les consultations hospitalières spécialisées,
- Les associations de malades,
- Des informations sur les médicaments orphelins,
- Des liens avec d'autres sites Internet consacrés aux maladies rares,
- Une lettre d'information bimensuelle, « Orphanews », consacrée aux évolutions scientifiques et médicales

Depuis 2000, ce site, soutenu par l'Union européenne, apporte des informations en cinq langues : français, anglais, italien, allemand, espagnol et portugais.

Tous les deux ans, est édité un annuaire papier réunissant l'ensemble de ces données.

### Qui fréquente « ORPHANET » ?

Le site accueille plus de 10 000 visiteurs par jour, de 120 pays différents. Les utilisateurs du site sont :

- 58 % des professionnels de santé, majoritairement des médecins hospitaliers spécialistes,
- 33 % des malades ou leurs familles,
- 9 % le grand public.

## Quelles évolutions pour « ORPHANET » dans le cadre du plan maladies rares ?

- **Développer les informations médicales existantes en langue française** par l'extension de l'encyclopédie médicale en ligne via « Orphanet », destinée aux professionnels et aux malades, en intégrant au moins 400 nouvelles maladies dès 2005 dans la base de données.
- **Mettre en place des nouveaux outils adaptés aux besoins des professionnels et des malades**, en informant sur :
  - l'organisation du système de soins et de prise en charge en France et dans le monde particulièrement en Europe et en particulier en les centres labellisés ;
  - la prise en charge sociale et l'accès aux thérapeutiques et aux prestations sociales ;
  - les bonnes pratiques de soins ;
  - des documents d'éducation en santé ;
  - les systèmes experts d'aide au diagnostic ;
  - les traitements et leur développement

## Qui finance « ORPHANET » ?

Le financement d'« ORPHANET » est assuré, notamment, par la Direction générale de la santé, l'INSERM, l'assurance maladie, le ministère de la Recherche, la Commission européenne, les Entreprises du médicament (LEEM), l'Association française contre les myopathies (AFM) et la Fondation Groupama pour la santé.

Dans le cadre du plan maladies rares, le ministère de la Santé et de la Protection sociale s'engage à financer « ORPHANET » à hauteur de **300 000 euros par an sur la durée du plan, soit un total de 1,2 millions d'euros.**

## **Les centres de référence pour la prise en charge des maladies rares**

### **Qu'est ce qu'un centre de référence ?**

Le centre de référence d'une maladie rare ou d'un groupe de maladies rares est un ensemble de compétences pluridisciplinaires hospitalières organisées autour d'équipes médicales hautement spécialisées.

Il assure à la fois un rôle :

- d'**expertise** pour une maladie ou un groupe de maladies rares ayant développé des compétences spécifiques et reconnues dans ce domaine,
- de **recours**, qui lui permet, du fait de la rareté de la pathologie prise en charge et du faible nombre des équipes spécialistes dans le domaine, d'exercer une attraction (interrégionale, nationale ou internationale) au-delà du bassin de santé de son site d'implantation.

### **Quelles sont les missions des centres de référence ?**

Les centres de référence ont cinq missions :

- faciliter le diagnostic et définir une stratégie de prise en charge thérapeutique, psychologique et d'accompagnement social ;
- définir et diffuser des protocoles de prise en charge, en lien avec la Haute Autorité de Santé et l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) ;
- coordonner les travaux de recherche et participer à la surveillance épidémiologique, en lien avec l'Institut national de veille sanitaire (InVS) ;
- participer à des actions de formation et d'information pour les professionnels de santé, les malades et leurs familles, en lien avec l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) ;
- animer et coordonner les réseaux de correspondants sanitaires et médico-sociaux ;
- être des interlocuteurs privilégiés pour les tutelles et les associations de malades.

### **Comment sont désignés les centres de référence ?**

La désignation des centres de référence pour la prise en charge des maladies rares est réalisée dans le cadre d'une procédure de labellisation nationale. Elle repose sur une expertise indépendante et s'appuie sur un cahier des charges précis. Le label est attribué par le ministre chargé de la santé pour une durée de cinq ans.

## Combien de centres de référence pour la prise en charge des maladies rares ?

Le nombre de centres de référence labellisés sera limité car ces centres ont vocation à être :

- des « **têtes de pont** » d'une filière de soins spécialisée associant des structures hospitalières, des acteurs sanitaires et sociaux extrahospitaliers de proximité qui vont coordonner la prise en charge des malades au plus près de leur vie quotidienne,
- **garants de l'expertise** (recherche clinique, bonnes pratiques ..) afin d'assurer la diffusion des connaissances et l'harmonisation des pratiques entre les différentes structures de prise en charge.

La plupart de ces centres ont une vocation nationale ou inter-régionale et en fonction de la prévalence de la maladie rare, le nombre de centre pourra varier entre un seul centre national pour une maladie très rare, à entre 5 et 10 centres pour des maladies rares plus fréquentes.

Une typologie de **18 groupes de maladies rares** a été établie à titre indicatif dans le cadre de l'appel à projets 2004 afin de permettre une première ébauche des besoins en nombre de centres de référence à l'échéance du plan.

Le Plan national maladies rares prévoit ainsi une montée en charge progressive du nombre de centres de référence sur la durée du plan, ce qui devrait permettre de labelliser d'ici fin 2008, près de **100 centres de référence** pour assurer la prise en charge des maladies rares.

Un financement de **40 millions d'euros** accompagnera la mise en place de ces centres.

## **La labellisation des centres de référence pour la prise en charge des maladies rares**

### **Qu'est ce que la labellisation ?**

La labellisation est une procédure d'expertise indépendante de désignation des centres de référence pour la prise en charge des maladies rares. Ces centres, à vocation nationale, répondent à des critères d'excellence scientifique et de compétence médicale.

La labellisation des centres est prononcée par le ministre de la Santé et de la Protection sociale par arrêté pour une durée de cinq ans, après avis du Comité National Consultatif de labellisation.

### **Qu'est-ce que le Comité National Consultatif de Labellisation ?**

Ce comité, nommé par le ministre de la santé et de protection sociale, associe des professionnels de santé experts dans la prise en charge des maladies rares, des représentants des associations de patients, des sociétés savantes et des institutionnels.

Le comité a pour missions :

- de donner un avis motivé au ministre chargé de la santé sur l'opportunité de la labellisation des centres de référence, au vue de la conformité des dossiers de candidature à un cahier des charges et de l'adéquation aux besoins de santé,
- de participer à la mise en place des critères d'évaluation des centres de référence en lien avec la Haute Autorité de Santé,
- d'émettre un avis sur l'opportunité du renouvellement du label.

Par ailleurs, le Comité peut être saisi pour avis par le ministre pour toute question relative à l'organisation des soins en matière de maladies rares.

Composé de 27 membres, le comité s'appuie sur un réseau de 55 rapporteurs associant des experts médicaux des maladies rares, des directeurs d'établissements, des directeurs de soins et des médecins inspecteurs de santé publique.

### **Quelles sont les étapes de la procédure de labellisation?**

La labellisation résulte d'un processus en trois étapes :

- 1<sup>ère</sup> étape : Appel à projets auprès des centres hospitaliers universitaires mené en collaboration avec les ARH <sup>1</sup>et les DRASS<sup>2</sup> (circulaire DHOS/DGS du 27 mai 2004).
- 2<sup>ème</sup> étape : Etude de recevabilité sur la base des critères suivants :
  - 1- Respect du champ de l'appel d'offres (hors champ : maladies infectieuses et cancers)
  - 2- Avis favorable de l'ARH et de la DRASS

---

<sup>1</sup> ARH : Agence Régionale d'Hospitalisation

<sup>2</sup> DRASS : Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales

- 3- Avis favorable des instances (Commission médicale d'établissement et conseil d'Administration)
- 4- Caractère complet du dossier.

En 2004, sur les 213 dossiers reçus par le ministère, 89 ont été retenus pour être soumis à l'évaluation par le CNCL.

- 3<sup>ème</sup> étape : Expertise des dossiers et avis du CNCL

Les dossiers sélectionnés ont été adressés à un binôme associant un rapporteur médecin expert des maladies rares et un rapporteur administratif (directeur d'hôpital, directeur de soins infirmiers, médecin inspecteur de santé publique) répondant à des règles d'indépendance par rapport au dossier à évaluer (spécialité et lieu d'exercice).

L'ensemble des évaluations est examiné par le CNCL qui émet un avis sur l'opportunité de labelliser les centres. Pour l'année 2004, la doctrine adoptée par le CNCL a été de ne retenir que les dossiers qui répondaient parfaitement au cahier des charges à savoir l'excellence de la compétence médicale et scientifique du centre candidat. Les critères de répartition géographique et de réponse aux données épidémiologiques en fonction des différentes maladies rares seront pris en compte lors des prochains appels d'offres (2005, 2006 et 2007).

En 2004, une liste de 30 centres de référence couvrant l'ensemble des catégories de maladies rares (à l'exception des maladies endocriniennes rares) a été proposée au ministre chargé de la santé pour la labellisation.

### **Quelles sont les conséquences de la labellisation ?**

La labellisation constitue avant tout une **reconnaissance de l'excellence d'une organisation médicale et d'une expertise scientifique**. Elle n'entraîne pas nécessairement l'attribution de financements supplémentaires.

Le Plan National Maladies rares prévoit toutefois d'accompagner la mise en place des centres de référence par un financement à hauteur de **40 millions d'euros sur la durée du plan**. Ce financement doit permettre notamment le recrutement de personnels dédiés aux missions spécifiques de ces centres en terme de définition et de diffusion de protocoles de prise en charge thérapeutiques, d'information et de formation des professionnels de santé, des patients et de leur famille et d'animation et de coordination de réseaux sanitaires et médico-sociaux et de surveillance épidémiologique.

La liste des centres labellisés est portée à la connaissance des professionnels de santé et des patients via les sites du ministère de la Santé et de la Protection sociale et d'ORPHANET.

Les centres ainsi labellisés, constitueront progressivement un **réseau d'expertise national** pour les tutelles et les organismes d'assurance maladie sur les maladies rares.

## Les médicaments orphelins

Le critère de « désignation » du médicament orphelin est constitué par la prévalence de la maladie qu'il est sensé soigner : 5/10 000. Il est accordé par le Comité des médicaments orphelins de l'Agence européenne du médicament.

Une mission ministérielle des médicaments orphelins a été créée en mars 1995, avec deux objectifs :

- ◆ promouvoir une politique européenne en faveur des médicaments orphelins ;
- ◆ accompagner ce projet par des actions nationales adaptées.

Cette mission a atteint son objectif majeur, puisqu'elle a permis de faire adopter le règlement européen relatif aux médicaments orphelins le 16 décembre 1999.

Ce nouveau règlement, opérationnel au sein de l'Agence européenne du médicament depuis avril 2000, a permis la désignation<sup>3</sup> de **240 médicaments** et l'attribution d'une autorisation de mise sur le marché européenne (AMM) à **16 spécialités**, tandis qu'une vingtaine de dossiers d'AMM sont en cours d'examen.

Ce règlement et l'action conduite par la Mission ont favorisé la **création de nouveaux laboratoires pharmaceutiques**, et dynamisé les laboratoires existants. En France, plus d'une trentaine d'entreprises se sont engagées dans le développement de médicaments orphelins. Parallèlement, l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris a créé en son sein l'Etablissement Pharmaceutique des Hôpitaux de Paris pour mettre sur le marché des médicaments orphelins.

Les promoteurs de médicaments orphelins sont actuellement **exonérés des taxes et contributions** dues par l'industrie pharmaceutique au profit de l'assurance maladie et de l'AFSSAPS.

Enfin, il existe un **dispositif d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU)** pour les médicaments orphelins, particulièrement avantageux en France ; l'assurance maladie rembourse les médicaments sous ATU.

---

<sup>3</sup> Désignation : procédure par laquelle un Comité de l'Agence européenne (Comité des médicaments orphelins) reconnaît que le projet de développement présenté répond à une maladie rare (prévalence inférieure à 5 pour 10 000) et que cette maladie est grave et invalidante et qu'aucun traitement n'est actuellement disponible.

## **Médicaments orphelins : Etat actuel des autorisations de mise sur le marché (AMM)**

**A ce jour, 16 AMM ont été accordées par l'AFSSAPS :**

- Fabrazyme (Genzyme) : Maladie de Fabry
- Replagal (TKT Europe) : Maladie de Fabry
- Trisenox ( Cell Therapeutics) : Leucémie aiguë à promyélocytes
- Tracleer (Actelion) : Hypertension artérielle pulmonaire
- Glivec (Novartis) : Tumeurs malignes gastro-intestinales, leucémie myéloïde chronique
  
- Somavert (Pharmacia) : Acromégalie
- Zavesca (Actelion) : Maladie de Gaucher
- Carbaglu (Orphan Europe) : Hyperammoniémie
- Aldurazyme (Genzyme) : Mucopolysaccharidose type I
- Busilfex (Pierre Fabre) : Traitement préalable de cellules sanguines favorisant leur greffe
  
- Ventavis (Schering) : Hypertension pulmonaire primaire ou secondaire
- Onsenal (Pharmacia-Pfizer) : Polypose adénomateuse familiale
- Photobarr (Axcan Pharma) : Syndrome de Barrett
- Litak (Lipomed) : Traitement indiqué pour certains cancers du système lymphatique
  
- Lysodren (HRA-Pharma) : Traitement des cancers de la glande surrénale
- Pedeia (Orphan Europe) : Fermeture du canal artériel chez le prématuré

## La recherche sur les maladies rares

### Pourquoi le développement de la recherche sur les maladies rares est-il difficile ?

De nombreuses initiatives ont vu le jour depuis quelques années dans le domaine de la recherche sur les maladies rares, en particulier grâce à l'action conjointe des pouvoirs publics et des associations de malades, notamment l'Association française contre les myopathies (AFM) : création d'un Groupement d'intérêt scientifique (GIS) « Institut des maladies rares », programme GenHomme, mise en place de centres nationaux de ressources génomiques...

Toutefois, et malgré des premiers résultats encourageants, le développement de la recherche est rendu difficile par le très grand nombre, la faible prévalence et l'hétérogénéité des maladies rares.

La recherche sur les maladies rares implique par ailleurs une approche pluridisciplinaire associant des équipes de recherche clinique, génétique, physiopathologique, thérapeutique et en sciences humaines et sociales, dans le cadre d'un fonctionnement en réseaux qu'il convient de conforter.

### Comment promouvoir la recherche sur les maladies rares ?

La recherche constitue une priorité du Plan national maladies rares. A ce titre, le Ministère de la santé et de la protection sociale ainsi que le Ministère de l'éducation nationale, de l'enseignement supérieur et de la recherche (Ministère délégué à la recherche) s'engagent à promouvoir la recherche sur les maladies rares par trois séries de mesures :

- Mettre en œuvre une politique de recherche volontariste, notamment dans le domaine des essais cliniques : par l'intermédiaire de son **Programme hospitalier de recherche clinique** (PHRC), le Ministère de la santé et de la protection sociale entend ainsi développer la recherche clinique sur les maladies rares au sein des établissements de santé ;
- Créer, en partenariat avec les acteurs institutionnels, associatifs et industriels, un **programme destiné à assurer la coordination des travaux de recherche sur les maladies rares** : ce programme, lié à l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), a vocation à se substituer au GIS « Institut des maladies rares » et permettra de conférer une cohérence accrue et une meilleure visibilité à la politique nationale de recherche sur les maladies rares ;
- Ce programme développera des actions pluriannuelles sur appels d'offres concernant les différents aspects de la recherche sur les maladies rares. Il sera rattaché à l'Agence nationale pour la recherche et comportera six axes afin de couvrir tous les champs nécessaires, depuis les recherches biologiques fondamentales, y compris sur les cellules souches, jusqu'aux recherches en sciences sociales :

- épidémiologie,
- caractérisation génétique et moléculaire des maladies rares,
- physiopathologie,
- mise au point de tests diagnostiques,
- recherche thérapeutique,
- évaluation des performances des systèmes de soins et des modes de prise en charge, et des conséquences psychosociales des maladies rares.

### **Quels seront les moyens consacrés au développement de la recherche sur les maladies rares ?**

Dans le cadre du Plan national maladies rares (2004-2008), le ministère de la Santé et de la Protection sociale apportera une contribution de près de 23 millions d'euros, essentiellement au titre du PHRC et d'une contribution au financement du « **Programme pluriannuel de recherche sur les Maladies Rares** » à hauteur de **600 000 euros**. Le ministère de la Recherche apportera une contribution de 20 millions d'euros.

## Les associations de malades et les permanences téléphoniques d'information sur les maladies rares

En France, il existe de nombreuses associations spécifiques d'une ou plusieurs maladies rares, dont beaucoup se sont regroupées. Leur implication dans le soutien à la recherche est de plus en plus importante.

L'**Alliance Maladies Rares**, créée en 2000, rassemble aujourd'hui plus de 135 associations de malades et accueille en son sein des malades et familles isolés « orphelin » d'associations. L'Alliance bénéficie du soutien déterminant de l'Association Française contre les Myopathies.

[www.alliance-maladies-rares.org](http://www.alliance-maladies-rares.org)

102 rue Didot 75014 Paris Tél. : 01 56 53 53 40

L'**Association Française contre les Myopathies (AFM)** a été créée en 1958 par des malades et des familles touchés par les maladies neuromusculaires ; elle est reconnue d'utilité publique. Ces maladies représentent plus de 200 maladies rares différentes..

Pour se donner les moyens de ses missions, l'AFM a créé en 1987 le Téléthon qui, chaque année, fait appel à la générosité publique durant le premier week-end de décembre. Grâce à la mobilisation de millions de donateurs, l'AFM est devenu un acteur majeur de la recherche en génétique. Elle a soutenu plus de 7500 programmes de recherche depuis 1988 et contribué à la découverte des gènes responsables de plus de 740 maladies. Par ailleurs, l'AFM a soutenu la création de diverses structures; parmi les principales figurent le Généthon, l'Institut de Myologie, le Génopole et la Plate-forme des Maladies rares...

De 1999 à 2003 l'AFM a investi 177,8 millions d'euros dans le domaine des maladies rares (recherche, développement des thérapeutiques, structures et partenariats associatifs), dont 35,7 millions d'euros en 2003.

[www.afm-france.org](http://www.afm-france.org)

1 rue de l'Internationale BP 59 91002 Evry Cedex Tél. : 01 69 47 28 28

La **Fédération des Maladies Orphelines (FMO)** regroupe un collectif de plus de soixante-dix associations de patients. Elle organise chaque année une campagne de sensibilisation et de collecte de dons auprès du grand public : «Les Jours du Nez Rouge».

[www.maladies-orphelines.fr](http://www.maladies-orphelines.fr)

5, rue Casimir Delavigne 75006 Paris Tél. : 01 43 25 98 00

**Eurordis** est une coordination d'associations de patients, au niveau européen. Elle regroupe plus de 200 associations membres, dont plusieurs *Alliances Nationales Maladies Rares*, issues de 14 pays européens. Eurordis a œuvré à l'adoption de ce règlement, en collaboration avec d'autres organisations de patients, de l'industrie pharmaceutique et des biotechnologies, et participe au Comité des Médicaments Orphelins, chargé d'examiner les demandes de désignation de médicaments en tant que médicaments orphelins et dans lequel les organisations de patients sont représentées.

<http://www.eurordis.org>

Tél. : 01 56 53 52 10

**Maladies Rares Info service** : service personnalisé d'écoute, d'information et d'orientation sur les maladies rares, ouvert aux professionnels de santé, aux personnes malades et à leur entourage : 0810 63 19 20 (numéro Azur)

## Le financement du Plan Maladies rares

Répartition des financements par axe du plan national	Objet du financement	En € sur la durée du plan (2005-2008)
<b>Axe 1</b> Mieux connaître l'épidémiologie des maladies rares	▪ INVS : 0,5 millions d'€ par an	2 millions d'€
<b>Axe 2</b> Reconnaître la spécificité des maladies rares	Pas de surcoût identifié	
<b>Axe 3</b> Développer une information pour les professionnels de santé et le grand public	▪ « ORPHANET » : 300 000 € par an ▪ INPES : 400 000 € par an	2,8 millions d'€
<b>Axe 4</b> Former les professionnels de santé à mieux identifier les maladies rares	▪ 100 000€ par an	0,4 millions d'€
<b>Axe 5</b> Organiser le dépistage et l'accès aux tests diagnostiques	▪ 5 millions d'€ par an	20 millions d'€
<b>Axe 6</b> Améliorer l'accès aux soins et la qualité de la prise en charge	▪ 10 millions d'€ en 2005, 2006 et 2007 (10 millions ont déjà été alloués en 2004.)	30 millions d'€
<b>Axe 7</b> Poursuivre l'effort en faveur des médicaments orphelins	Pas de surcoût identifié	
<b>Axe 8</b> Répondre aux besoins spécifiques d'accompagnement	Pas de surcoût identifié	
<b>Axe 9</b> Promouvoir la recherche sur les maladies rares	▪ PHRC : 5 millions d'€ en 2005, 5,5 millions d'€ en 2006, 6 millions d'€ en 2007 et 2008 ▪ Programme maladies rares : 150 000 € par an (MSPS) ▪ Ministère de la Recherche : 5 millions d'€ par an	22,5 millions d'€  0,6 millions d'€  20 millions d'€
<b>Axe 10</b> Développer des partenariats nationaux et européens	▪ Soutien à la Plate-forme Maladies rares : 40 000€ par an	0,16 millions d'€
<b>Total</b>		<b>100 millions d'€</b>