

PROPOSITIONS
POUR LE PLAN NATIONAL MALADIES RARES
2010 – 2014

SOMMAIRE

SOMMAIRE	2
INTRODUCTION	3
Le premier plan national maladies rares (2005-2008).....	4
Le deuxième plan national maladies rares (2010-2014)	5
STRATEGIE PROPOSEE POUR LE PNMR 2010-2014	8
LES 7 PROJETS PHARES DU PLAN NATIONAL MALADIES RARES 2010-2014	10
RESUME	14
PRESENTATION DES AXES, OBJECTIFS ET ACTIONS DU PLAN	16
AXE 1 : DIAGNOSTIC, SOINS ET PRISE EN CHARGE MEDICO-SOCIALE	16
1. <i>Les objectifs de l'axe</i>	16
2. <i>Les actions</i>	17
AXE 2 : RECUEIL DE DONNÉES, CONNAISSANCE DES MALADIES RARES ET DE LEURS CONSÉQUENCES MÉDICO-SOCIO-ÉCONOMIQUES	25
1. <i>Les objectifs de l'axe</i>	26
2. <i>Les actions</i>	26
AXE 3 : RECHERCHE	32
1. <i>Les objectifs de l'axe</i>	32
2. <i>Les actions</i>	32
AXE 4 : MÉDICAMENTS SPÉCIFIQUES	40
1. <i>Les objectifs de l'axe</i>	40
2. <i>Les actions</i>	41
AXE 5 : PRISE EN CHARGE FINANCIÈRE ET REMBOURSEMENTS	45
1. <i>Les objectifs de l'axe</i>	45
2. <i>Les actions</i>	45
AXE 6 : FORMATION, INFORMATION ET SOUTIEN AUX ACTIONS ASSOCIATIVES	53
1. <i>Les objectifs de l'axe</i>	54
2. <i>Les actions</i>	54
AXE 7 : COOPÉRATION EUROPÉENNE ET INTERNATIONALE	60
1. <i>Les objectifs de l'axe</i>	61
2. <i>Les actions</i>	61
PILOTAGE DU PLAN NATIONAL MALADIES RARES 2010-2014	69
MODALITES D'ÉVALUATION DE L'IMPACT DU PLAN	72
LISTE DES PARTICIPANTS AUX GROUPES DE CONCERTATION	74
LISTE DES SIGLES ET ACRONYMES	86

INTRODUCTION

Les maladies rares ont en commun leur faible prévalence, moins d'un individu sur 2000 en est atteint pour chacune d'entre elles. Cette définition qui ne repose que sur ce seul critère commun rend compte de leur extrême diversité : environ 7000 maladies rares ont été décrites, toutes spécialités médicales confondues. D'après les projections actuelles, 4 à 6% des individus seraient atteints de maladies rares ce qui représente 2 à 2,5 millions de malades en France et 20 millions en Europe. Encore faut-il moduler ces données qui reposent sur des supputations approximatives plus souvent que sur des enquêtes épidémiologiques rigoureuses, et qui intègrent dans certains pays les cancers rares.¹ Une approche plus fine du dénombrement reste à faire pour la plupart des maladies rares. La prévalence varie considérablement des « maladies rares fréquentes » que représentent en France la drépanocytose, la sclérose latérale amyotrophique, la mucoviscidose, la myopathie de Duchenne et l'hémophilie (la taille estimée des populations respectives est en France de 14.000, 8.500, 6.000, 6.000, 5.400) jusqu'aux maladies très rares dont la prise en charge et la connaissance ne progressent que grâce à une mise en commun de toutes les données à l'échelle européenne ou transcontinentale (on citera la progeria ou la dermatose bulleuse héréditaire : moins de un malade pour 1 million d'individus dans chaque cas.)

Le petit nombre de malades par maladie, spécificité des maladies rares, a conduit les associations de malades, les médecins et les chercheurs vers un combat commun pour rendre visible une problématique dont la tendance naturelle est d'être diluée dans des préoccupations de santé publique plus quotidiennement prégnantes, telles celles qui concernent le diabète ou la sclérose en plaque, par exemple (3 millions et 60.000 malades en France).

Des données très diverses justifient ce combat ; toutes ont en commun deux mots-clefs : la nécessité de rompre l'isolement et le besoin de reconnaissance.

La rareté de ces maladies, pour la plupart chroniques et graves, engendre en effet des problèmes à chaque étape de la vie de ceux qui en souffrent :

- Le nombre de professionnels concernés et compétents est limité. Une collaboration étroite de tous les acteurs doit être mise en œuvre pour éviter l'errance prolongée des malades en amont d'une prise en charge optimale. L'expertise ne peut être assurée que par les professionnels spécialisés, impliqués dans le suivi des patients et la conduite d'activités de recherche sur ces maladies, reconnus au niveau national et international. Des progrès thérapeutiques remarquables ont pu être obtenus pour certaines de ces maladies ; pour beaucoup d'autres, il n'existe pas encore de traitement spécifique, ce qui n'exclut pas, dans un grand nombre de cas, une amélioration de la qualité et de la durée de vie grâce aux progrès de la prise en charge.
- Le parcours peut être rendu difficile par la méconnaissance et l'incompréhension, pouvant conduire à des situations extrêmes où l'abandon des efforts peut devenir une option de désespoir des malades ou des familles, lâcher-prise qui engendre ou aggrave l'absence d'équité devant la maladie.

¹ Le plan ne traite ni des cancers rares, ni des maladies infectieuses rares.

D'après les sources Orphanet, 500 maladies rares concernent 80% des malades, et 3 000, 95% des malades.

- L'incitation à la recherche, si elle n'est pas annoncée dans sa spécificité et si des crédits ne sont pas sanctuarisés, est faible et le monde de l'industrie est naturellement peu enclin à se préoccuper d'un marché par essence limité.
- Les progrès de la prise en charge ont amélioré le pronostic de nombreuses maladies rares dont l'évolution s'étend maintenant sur plusieurs décennies, transcendant ainsi la frontière entre les pédiatres et les médecins d'adultes. Sur un terme aussi long, ces maladies ont des répercussions familiales et sociétales majeures. Les répercussions physiques individuelles ne sauraient être les seules prises en compte.

D'autres particularités doivent être soulignées :

- De nombreuses maladies rares sont d'origine génétique, posant le problème de l'information des familles, des modalités utilisées pour délivrer cette information, de la recherche sur l'identité du gène anormal, sur la nature de ses anomalies et des mécanismes qui provoquent les symptômes.
- Les maladies rares ne se limitent pas pour autant aux maladies génétiques. S'il est habituel en France d'exclure les cancers rares de ce cadre, l'hypertension artérielle pulmonaire, un certain nombre de maladies auto-immunes ou inflammatoires par exemple, sont des maladies rares.
- La prévention des maladies rares ne peut s'envisager uniquement sous l'angle de la prévention primaire (diminuer la prévalence d'une maladie dans la population), même si l'accès aux diagnostics préimplantatoire et ante natal doit être facilité. Il faut développer les actions de prévention secondaires (dépistage précoce et traitement des premières atteintes, réduction de l'errance dans l'accès à la prise en charge) par la poursuite de la structuration des filières de soins, et tertiaire (réduire au maximum les incapacités fonctionnelles, améliorer la qualité de vie et favoriser l'insertion professionnelle et sociale) par le renforcement de la prise en charge médico-sociale.
- Les maladies rares sont le champ expérimental de nombreuses maladies fréquentes : en décryptant les mécanismes physiopathologiques, qu'ils soient génétiques, immunitaires, ou d'autre nature, les chercheurs ont souvent éclairé à partir de quelques malades exceptionnels ou de modèles animaux ou cellulaires construits à cet effet, la physiologie d'un système ou d'un organe puis la physiopathologie de maladies communes, initiant ainsi l'innovation thérapeutique pour des maladies touchant un grand nombre d'individus². On citera en exemple, à partir de modèles d'anomalies rares, la découverte de l'Hépcidine, avancée pionnière sur le métabolisme du fer, qui révolutionne actuellement l'abord de la thérapeutique des anémies des cancers et des maladies inflammatoires.

Le premier plan national maladies rares (2005-2008)

Les maladies rares appellent donc un acte citoyen de solidarité : la prise en compte des besoins des plus faibles et des moins nombreux implique un engagement de la collectivité, en particulier de l'Etat et des associations, et un effort volontariste, soutenu par des financements et des partenariats solides et durables, sur le plan national et européen.

² *"Recent studies on rare diseases... have served not only to alleviate the plight of patients with rare diseases, but also yielded valuable information on biological processes of relevance for other more common conditions"* M.Wästfelt, B.Fadeel, J.L.Hunter in "a journey of hope : lessons learned from studies on rare diseases and orphan drugs". Journal of Internal Medicine 2006; 260: 1-10

Précédé dans les années 1990 par des initiatives associatives, en particulier de l'Association française contre les myopathies, par la création de la plateforme maladies rares regroupant Orphanet, le GIS-Institut des maladies rares et l'Alliance Maladies Rares, par l'adoption du règlement européen sur le médicament orphelin, le premier plan national maladies rares a été institué en 2004 pour 4 ans. Il était inscrit dans la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004. Son objectif majeur était d'établir l'équité en termes d'accès aux soins pour les malades atteints. Il comportait 10 axes d'actions³. Des moyens importants ont été alloués et à son terme le Haut Conseil de la Santé Publique⁴ a été chargé de son évaluation.

Globalement ce plan fut un succès : il a permis aux malades, aux médecins et aux chercheurs de sortir de l'ombre et a offert un cadre à des actions novatrices. En ce domaine une période de 4 ans est courte : les avancées qu'il a suscitées ne peuvent se pérenniser que dans une dynamique persistante permettant de continuer à édifier sur le socle établi. Parmi les effets les plus spectaculaires, il faut retenir la création des 131 centres de référence maladies rares (CRM) et de 501 centres de compétences (CC), le soutien au portail d'information Orphanet qui l'a conduit à une stature internationale reconnue, le développement du monde associatif et de son interface avec les centres de référence, les moyens alloués à la recherche clinique et fondamentale. Grâce à ces actions, la France, est considérée aujourd'hui comme le leader européen en matière de maladies rares.

Cependant, l'évaluation du premier plan a souligné quelques points faibles : certains aspects de la prise en charge, notamment financière, le dépistage, l'information du grand public et la formation du personnel de santé. La biologie, soutien primordial du diagnostic et du suivi, a été l'objet de moins d'attention que la clinique. La constitution et le suivi des bases de données ont été insuffisants. Des inégalités régionales importantes persistent dans la prise en charge de proximité. D'une façon générale, la lourdeur et la complexité des tâches administratives ont handicapé sur le terrain beaucoup des acteurs du plan. En particulier, des problèmes de coordination administrative ont retardé ou empêché les recrutements pour certains des postes obtenus par les CRM. Enfin, le suivi du plan a manqué de moyens et d'outils: il a été difficile d'obtenir, dans plusieurs domaines, des données financières précises. Les indicateurs de suivi et d'impact ont été insuffisants ou absents.

Le deuxième plan national maladies rares (2010-2014)

La mise en place d'un nouveau plan sur les maladies rares a été annoncée par le président de la république le 10 octobre 2008 à l'occasion d'un symposium sur « l'Europe et les maladies rares » au cours de la présidence française de l'Union Européenne.

Ce plan est clairement interministériel : il engage les ministères chargés de la santé et des sports, de l'enseignement supérieur et de la recherche, de l'industrie, du travail, des relations sociales, de la famille de la solidarité et de la ville.

³ *Épidémiologie, spécificité, information, formation, dépistage et diagnostic, accès aux soins, médicaments orphelins, accompagnement, recherche, partenariats.*

⁴ Rapport du Haut Conseil de la Santé Publique. Evaluation du Plan National Maladies Rares 2005-2008. Avril 2009. http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20090317_maladiesRares.pdf

Un pilote interministériel chargé de son élaboration et de son suivi a été nommé par les quatre ministres concernés.

Cependant que se déroulaient les travaux de concertation du plan national maladies rares 2010-2014, le schéma national d'organisation sociale et médico-sociale pour les handicaps rares 2009-2013 a été arrêté par le ministre du travail, des relations sociales, de la famille, de la solidarité et de la ville et par la secrétaire d'Etat en charge de la solidarité et des personnes handicapées le 27 octobre 2009. Mis en œuvre par la CNSA, le schéma national pour les handicaps rares comporte des actions communes avec le plan national maladies rares.

Méthodologie d'élaboration du plan maladies rares 2010-2014

Composée du pilote, d'un chef de projet IGAS, des deux chargés de mission (DHOS et DGS)⁵, l'équipe projet du plan a organisé une large concertation. Sept groupes correspondant à sept axes de réflexion (diagnostic, soins et prise en charge ; recueil de données ; recherche ; prise en charge financière ; médicaments spécifiques ; information et formation ; coopération européenne et internationale) se sont réunis d'octobre 2009 à janvier 2010 (34 réunions) et ont regroupé 175 participants venus d'horizons divers : représentants des institutions concernées (41 %), médecins, biologistes et chercheurs, experts et/ou acteurs de terrain (31 %), représentants du monde associatif (21 %), acteurs de l'industrie du médicament (7 %). Les présidents des groupes étaient des médecins/experts et/ou des représentants d'associations de malades ou d'Orphanet. Les rapporteurs des 7 groupes de concertation ont été désignés par chacune des directions concernées (DGOS, DGS, DGRI, DGCIS, DSS, DGCS, DAEI).

Le présent travail s'est appuyé sur les évaluations du plan national maladies rares 2005-2008 (HCSP, ministères et associations), sur les échanges au cours des réunions et sur de nombreux dialogues avec les structures concernées : cette concertation a permis de définir les objectifs du plan. Des propositions d'actions ont été formulées par les groupes de concertation pour atteindre ces objectifs. Les actions ont été financièrement évaluées, situées dans le temps, et pour chacune d'entre elles des indicateurs de résultats ont été proposés. Chaque action est détaillée par une « fiche action » structurée sur le même modèle : contexte de l'action, motivation, objectif, cible, description de l'action, déroulement dans le temps, coût et financement, indicateurs de résultats. La dimension européenne est présente dans tous les axes. Les 82 propositions d'actions structurées autour de 25 objectifs ont été soumises pour arbitrage aux directions concernées et aux cabinets en février-mars 2010.

Le plan, a été ensuite présenté en avril 2010 pour avis à la Conférence Nationale de Santé, et au Haut conseil de santé publique (HCSP), avant remise officielle du projet de plan aux ministres.

⁵ Gil Tchernia, Bernadette Roussille, Guillaume le Hénanff, Odile Kremp-Roussey.

Peuvent être consultés dans le présent projet de plan :

- 1) La stratégie proposée,
- 2) Les 7 projets phares,
- 3) Le résumé du Plan,
- 4) La synthèse des 7 axes du plan et de leurs objectifs : 82 actions s'y rapportent (30 d'entre elles qui concernent plusieurs axes sont appelées plusieurs fois),
- 5) Le pilotage et le suivi du PNMR 2010-2014,
- 6) Les modalités d'évaluation de l'impact du Plan,
- 7) Le PNMR 2010-2014 en euros,
- 8) La liste des sigles et acronymes.

En annexe :

*Les 82 fiches actions du plan,
Le tableau de bord de suivi financier,
La liste des participants aux groupes de concertation.*

Nous remercions tous celles et ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail au sein des groupes de concertation et des directions et agences, pendant la phase d'expertise administrative et financière des propositions.

STRATEGIE PROPOSEE POUR LE PNMR 2010-2014

Cette stratégie s'appuie sur le vécu du premier plan par les acteurs de terrain, les malades et les associations de malades, et par ceux qui l'ont géré, sur les rapports d'évaluation, sur les interactions très riches entre ceux qui ont participé aux groupes de concertation, et sur l'expertise des directions et agences des Ministères.

Son ambition est de parachever une architecture stable capable d'inscrire dans la durée une politique sur les maladies rares à dimension nationale et européenne. Notre démarche se veut pragmatique, offrant des propositions concrètes aux malades et aux professionnels. Ces propositions tiennent à la fois compte des spécificités des maladies rares tout en s'inscrivant dans le régime commun de prise en charge des malades. Ceci doit permettre d'en garantir la mise en œuvre durable, sans recours à un troisième plan.

Construire ou renforcer les outils d'une politique durable.

Celle-ci passe par la mise en œuvre :

-d'une fondation de coopération scientifique. Celle-ci regroupera trois organismes: le GIS-IMR, pilote de la politique de recherche sur les MR ; Orphanet, portail ressource en information sur les maladies rares et la banque nationale de données maladies rares, structure en voie de création qui mènera des activités de collecte, de traitement des données et d'acquisition des connaissances. Cette fondation développera des partenariats publics/ privés.

-d'outils permettant de mieux suivre les différentes activités concernant les maladies rares.

- dans les systèmes d'information : adoption généralisée de la nomenclature Orphanet, dialogue possible des différents dispositifs de recueil pour les données.
- dans l'organisation des soins : une structuration en un nombre réduit de filières, (centres de référence, centres de compétences, plateformes nationales de laboratoires labellisés) disposant de réseaux de diffusion de leur expertise vers les professionnels extérieurs et insérées dans les réseaux européens d'expertise.
- dans l'affectation des crédits MIG aux centres de référence, aux centres de compétences et aux laboratoires : contractualisation, traçabilité, mutualisation, évaluation coordonnée de leur usage. Il s'agit là d'un enjeu essentiel ; en raison de la rareté des malades et de l'expertise, la politique des MR pilotée au niveau national, dotée de moyens financiers clairement affectés, doit *in fine* se décliner au niveau régional. La mise en exergue de la biologie, conduira à inclure explicitement les laboratoires de biologie dans les filières.

-des moyens pour un suivi rigoureux du plan, au quotidien par un pilote et un chef de projet opérationnel interministériels, dialoguant avec les directions concernées de l'administration centrale, les ARS et les CHU. Un Comité d'orientation de suivi et de labellisation sera le garant du suivi du plan. Des indicateurs de processus et de résultats sont prévus pour accompagner ce suivi. Un rapport d'étape annuel devra être produit.

Proposer des solutions concrètes aux problèmes quotidiens rencontrés par les malades et les professionnels.

Il faut en effet :

-favoriser les partenariats avec l'industrie pharmaceutique et particulièrement les PME pour la recherche, et la mise à disposition des médicaments et produits de santé.

-accélérer et simplifier les procédures de production des "Protocoles nationaux de diagnostic et de soins" et des arrêtés de prise en charge de médicaments et produits au titre de l'article 56 de la LFSS 2006, pour assurer aux malades, dans le cadre de l'ALD, des remboursements et une prise en charge financière équitables. Le plan propose des moyens pour prendre en charge financièrement les actes complexes des paramédicaux ou des autres professionnels insuffisamment valorisés à ce jour.

-accompagner les malades dans des situations complexes médicales, sociales et/ou administratives, par des coordonnateurs et des médiateurs. Des places seront créées dans des établissements pour offrir des périodes de répit aux aidants.

-informer les malades à tout moment du parcours (reconnaissance de l'ALD, mise en place d'une prise en charge spécifique, inclusion dans une recherche ou un essai thérapeutique, notification des effets indésirables des médicaments, évaluation des structures...). Des systèmes de remontée et d'analyse des difficultés seront installés, y compris au sein des MDPH.

-améliorer les reconnaissances statutaires de certains métiers indispensables aux maladies rares (conseillers en génétique, bio statisticiens et bio informaticiens, coordonnateurs de soins...). Une sensibilisation, en formation initiale et continue, des professionnels médicaux, paramédicaux et sociaux leur permettant de savoir chercher l'information est indispensable : les malades doivent pouvoir être repérés et orientés rapidement et les sources d'information doivent être connues (Orphanet, Maladies rares info service, centres de référence et centres de compétences, associations de malades...).

-soutenir les associations de malades, acteurs essentiels du plan qui doivent intervenir à tous les niveaux : définition des actions à mener, mise en œuvre et évaluation.

Comme l'a indiqué un éditorial paru dans Orphanews, le 28 janvier 2010 : « *Si le premier plan s'est attaché à mettre au point les grands outils et à définir les principes phares pour guider l'action publique en matière de maladies rares, le nouveau plan s'annonce résolument opérationnel et tourné vers l'optimisation des structures en place. Les maîtres-mots en sont « Interfacier », « Simplifier » et « Mutualiser », mais surtout consolider les acquis, corriger les défaillances dans les domaines insuffisamment considérés par le premier plan ».*

Organiser la gouvernance du deuxième plan.

La gouvernance du deuxième plan est une donnée majeure de son devenir : doté d'une instance (le COSL) et d'outils de suivi (tableau de bord financier, indicateurs de processus, de résultats et d'impact), le deuxième plan sera suivi avec rigueur et ses acteurs seront soutenus et encadrés.

1) Créer une fondation de coopération scientifique nationale maladies rares et médicaments orphelins.

Cette fondation de coopération scientifique, adossée à trois universités, réunira trois structures complémentaires :

- *M2R (Maladies Rares Recherche)* est une structure qui prolonge et amplifie les actions qui furent celles du GIS-Institut des maladies rares : mise en œuvre d'appels d'offre nationaux ou européens, coordination de la recherche, conseils, facilitation de l'accès aux plateformes de recherche, liens avec l'industrie à travers des partenariats public/privé. Le GIS-IMR, avec ses partenaires institutionnels, a mis en place et géré un appel d'offres annuel de recherche sur les Maladies Rares, a initié des actions « transversales », visant à aider la communauté des chercheurs « maladies rares » à accéder aux plateformes technologiques, et coordonné un appel d'offres (E-rare) financé par la Commission Européenne. Cependant l'interface entre l'industrie et les acteurs académiques dans le domaine de la recherche sur les maladies rares doit être améliorée, dans le sillage des efforts en cours (LEEM, Centres de compétitivité...) et l'organisation de l'aide et du conseil pour les acteurs du plan doit être améliorée. Le Professeur Nicolas Lévy est un généticien de renom, responsable du département de génétique médicale à Marseille, connu pour ses travaux sur les laminopathies. Son souci constant d'unir les approches cliniques et fondamentales et son expérience des essais thérapeutiques le désignaient naturellement comme Président du GIS-IMR, puis de M2R.
- *Orphanet*, portail d'information sur les maladies rares, leader européen de l'information et de la nomenclature a permis de définir chacune des maladies rares et de structurer ainsi un langage commun entre les différents acteurs et les différents pays. Le portail d'information régulièrement mis à jour permet aux malades, aux familles et aux professionnels d'accéder aux informations les plus récentes sur les avancées scientifiques et thérapeutiques. Cette action a largement concouru à donner à la France un rôle prééminent en Europe dans le cadre des maladies rares. Orphanet a maintenant une stature internationale largement reconnue illustrée par le soutien de la communauté européenne. Sa directrice, le Docteur Ségolène Aymé, est mondialement connue dans le milieu des maladies rares, qu'il s'agisse de médecins, de chercheurs ou des associations de malades.
- *La banque nationale de données maladies rares (BNDMR)*, va être créée dans le cadre du plan 2010-2014. Le Professeur Paul Landais (Service de biostatistique et d'informatique médicale, hôpital Necker et Université Paris V) qui en assurera la direction a une expérience ancienne du suivi de cohortes de malades à l'échelon national, d'abord appliqué aux malades atteints d'insuffisance rénale et en attente de greffe, puis à de nombreux centres de référence de maladies rares. Cette banque de données réunira les informations minimales nécessaires sur les malades suivis dans les centres de référence et de compétences, soit directement (plus de 70.000 malades sont suivis ainsi à l'heure actuelle), soit par des dialogues entre les systèmes d'information. La nomenclature utilisée sera celle d'Orphanet, en préparation pour la CIM 11. En même temps un système de remontée d'informations pourra permettre de suivre l'activité des filières et d'apporter une aide à l'évaluation des différentes activités. Il importe en effet, de pouvoir disposer au niveau national et pour les filières maladies rares de données agrégées et analysées permettant d'améliorer le suivi des malades et l'orientation des politiques publiques tant sur le plan clinique que biologique ou

encore thérapeutique. Cette banque nationale de données maladies rares constituera un outil mutualisé, permettant de satisfaire les besoins conjugués des patients, des professionnels de santé, de l'administration sanitaire et des chercheurs.

La mise en commun au sein de la fondation de ces 3 structures qui garderont chacune une certaine autonomie permettra d'assurer la continuité de l'acquisition et du partage des connaissances entre des activités complémentaires : information et nomenclature; recherche fondamentale, clinique et thérapeutique; recueil et analyse des données. Aucun de ces volets du triptyque ne peut se concevoir à long terme sans les deux autres. La fondation permettra de développer des partenariats publics/privés indispensables avec l'industrie et le milieu associatif, de recruter certains personnels avec plus de facilité que dans le champ institutionnel, de créer des liens étroits avec les centres de compétitivité, en particulier ceux qui ont inscrit les maladies rares dans leurs actions prioritaires, de mettre en commun des moyens humains pour la gestion et l'administration. Dans la continuité de la création de la plateforme maladies rares en 2001, cette mesure situe notre pays dans une dynamique de progression incontournable pour améliorer la prise en charge des individus atteints de maladies rares.

2) Donner à la biologie toute sa place aux côtés de la clinique.

Les avancées biologiques dans le champ des maladies rares ont été considérables durant les deux dernières décennies (génétique, immunologie, explorations cellulaires, modèles animaux....) et ont permis des progrès majeurs dans les connaissances de la physiopathologie et des nouveaux concepts thérapeutiques. Certes le plan national maladies rares 2005-2008 a permis à des laboratoires de génétique de mettre à niveau leurs équipements et les acteurs de la recherche fondamentale et clinique ont bénéficié des PHRC et des appels à projet de l'ANR, gérés en commun avec le GIS-IMR. Mais le rôle prééminent des biologistes dans la vie quotidienne des centres de référence et des centres de compétences n'a pas été suffisamment mis en exergue. Les laboratoires de biologie responsables des examens complémentaires spécifiques utiles pour le diagnostic et/ou le suivi des maladies rares seront labellisés au sein des filières maladies rares, au même titre que les centres de référence/compétences avec lesquels ils collaborent. Il existera pour chaque filière maladies rares une Plateforme nationale de laboratoires de référence en charge de l'expertise biologique qui sera également chargée de mettre en œuvre la conservation des échantillons biologiques aujourd'hui trop souvent hétérogène et dispersée. Ces plateformes nationales ne seront pas toujours géographiquement regroupées avec les centres de référence et pourront être constituées par plusieurs laboratoires en différents lieux du territoire. Ainsi sera reconnu le caractère bicéphale de la prise en charge de ces malades et le rôle charnière des biologistes hospitaliers entre la recherche clinique et la recherche fondamentale dont les progrès constants entraînent vers une mise à jour permanente des connaissances et des outils.

3) Réorganiser le périmètre des centres de référence et des centres de compétences au sein de filières et créer une fédération nationale des centres de référence.

Il apparaît clairement à la lumière de l'expérience du plan national maladies rares 2005-2008 que les centres de référence ont permis une avancée remarquable dans la prise en charge et la qualité de vie des personnes atteintes de maladies rares. Cependant il existe une grande hétérogénéité entre les centres : certains comportent plusieurs sites, d'autres non ; certains n'ont en charge qu'une maladie, d'autres regroupent un champ très large de pathologies ; certains, pour une maladie donnée, ne prennent en charge que les enfants ou que les adultes. Pour ces raisons et pour permettre une mutualisation et une meilleure efficacité des moyens

alloués, le périmètre des centres sera revu et des filières réunissant plusieurs centres dont les thématiques se rapprochent seront créées au cours de réunions de concertation. La plupart des moyens supplémentaires seront donnés à la filière et utilisés en commun ou partagés, en fonction des spécificités. Les centres de compétences et les Plateformes nationales de laboratoires de référence feront partie des filières. Les maladies très rares devront être intégrées dans l'une des filières qui, si de besoin, les aidera à trouver un expert ailleurs en Europe et assurera leur suivi en coordination avec cette expertise étrangère. Enfin une fédération nationale des centres de référence favorisera les interactions et la mise en commun des difficultés rencontrées et des solutions adoptées. Des aides sont prévues pour les centres de compétences.

4) Améliorer les dispositifs de prise en charge financière et de remboursement dans le respect de l'équité géographique.

Analyser et améliorer la situation des médicaments ou dispositifs non remboursables dans le cadre des maladies rares. Un certain nombre de médicaments utilisés pour les maladies rares ne bénéficient pas pour cette indication d'Autorisation de Mise sur le Marché, et le bien-fondé de leur prescription n'a pas toujours été validé. Un groupe de travail, créé auprès du COSL recensera les médicaments non remboursés ou hors AMM, identifiera les utilisations insuffisamment documentées, organisera une veille active sur toute nouvelle utilisation hors AMM de médicaments pour la prise en charge de maladies rares.

Simplifier et amplifier la production des Programmes Nationaux de Diagnostic et de Soins

Cette méthodologie sera établie et mise en œuvre avec les centres de référence sous le contrôle de la HAS.

Etablir une équité géographique pour l'accès aux soins et la prise en charge financière pour des situations complexes non couvertes, ou insuffisamment couvertes, par les nomenclatures et pour les actes non remboursables. Il est en effet important d'offrir des possibilités de prise en charge de proximité en ambulatoire, pour éviter aux malades des déplacements inutiles et prévenir d'éventuels goulots d'étranglement aux niveaux des filières d'expertise.

Pour les maladies rares dont les files actives sont importantes, la prise en charge dans le cadre de réseaux apparaît adaptée. Cette solution peut cependant générer des entorses à l'équité géographique dans la prise en charge de proximité, notamment lorsque des réseaux régionaux ont permis d'instituer des dérogations tarifaires. Ces dérogations doivent s'inscrire dans le cadre d'une politique de réseau définie au niveau national. Un état des lieux des besoins non couverts, appuyé sur des recommandations de bonnes pratiques permettra de définir une politique nationale des réseaux.

5) Promouvoir la recherche en sciences sociales et humaines sur les maladies rares.

Les maladies rares sont peu ou pas connues des équipes de recherche en sciences sociale.

Des bourses de recherche (master, doctorat, post doctorat) seront proposées notamment pour des travaux réalisés en commun par les centres de référence et les équipes de sciences sociales.

6) Créer des réseaux de Diffusion de l'Expertise, d'éducation thérapeutique, de Formation continue et d'Information (DEFI) pour améliorer la diffusion de l'expertise à partir des centres de référence, des centres de compétences et des filières qui les réunissent, jusqu'aux acteurs de proximité.

Les CR n'ont ni le temps ni les moyens de diffuser vers l'extérieur, à la hauteur des demandes et des besoins, l'expertise réalisée en collaboration avec les sociétés savantes nationales et internationales. Cette expertise « maladies rares » est nécessaire pour de nombreux acteurs

institutionnels nationaux ou de proximité : professionnels médicaux ou paramédicaux, caisses primaires, organismes de formation continue ou d'éducation thérapeutique, associations et malades. En raison même de la rareté des pathologies, cette diffusion ne peut s'organiser qu'à l'échelle nationale et parfois internationale pour les pathologies les plus rares. Pour que l'expertise diffusée soit adaptée aux besoins, il faut recourir à des structures innovantes qui organisent une convergence des efforts à l'extérieur de l'hôpital. Les producteurs et les organisateurs de la diffusion de l'expertise se situent obligatoirement à l'échelle nationale et interrégionale, ce qui est une spécificité des maladies rares. Les réseaux DEFI contribueront, par la diffusion de l'expertise et des connaissances au-delà de la filière experte et du seul champ sanitaire, à l'amélioration de la prise en charge globale des malades et permettront aux centres de référence de se recentrer sur leurs missions.

7) Contribuer à donner aux maladies rares leur dimension européenne.

Notamment en participant à la mise en place d'une ligne budgétaire dédiée pour la mise en œuvre de la politique européenne dans le champ des maladies rares. La création d'une telle ligne budgétaire permettrait de favoriser certaines actions structurantes pour les maladies rares qui ne peuvent se développer que dans le temps. Il s'agit notamment du soutien à la base de données « ORPHANET », du soutien aux fédérations européennes d'associations de malades atteints de maladies rares ; du financement des « Réseaux européens de référence / RER » qui constituent un mode d'organisation innovant indispensable pour le renforcement des échanges entre les systèmes et les professionnels de santé des Etats membres ; du financement des bio-banques, registres et bases de données ; des projets E-rare et Ecrin. La mise en place effective de cette ligne budgétaire ne pourra se faire que dans le cadre du prochain budget 2014-2020 de l'UE, dont les discussions commencent dès 2010.

RESUME

Sont résumés ci-dessous les objectifs du Plan national maladies rares 2010-2014 en quelques lignes.

Simplifier au quotidien la vie des malades et de leur entourage.

- En améliorant l'information des malades et des proches, mais aussi des médecins de proximité et des acteurs du champ sanitaire et social, en étroite synergie avec les associations de malades et avec le portail d'information Orphanet.
- En soutenant les associations de malades.
- En facilitant les démarches administratives et les remboursements dans le respect de l'équité géographique sur le territoire.
- En développant les aides de proximité, diminuant ainsi le nombre des trajets et des hospitalisations.
- En améliorant la gestion des cas complexes sur le plan médical, social ou familial.
- En créant des possibilités de séjours transitoires dits « de répit » pour les malades, permettant aux aidants (familles et proches) de reprendre souffle.
- En améliorant les remboursements (Protocoles nationaux de diagnostic et de soins plus nombreux, article 56 plus réactif, accès plus aisé à la cellule maladies rares de la CNAM et aux aides du FNASS).
- En facilitant la mise à disposition des médicaments.
- En donnant aux sciences humaines et sociales un rôle prééminent, en particulier par des appels d'offre à projets.

Simplifier la vie des acteurs des centres de référence et des centres de compétences pour accroître leur efficacité.

- En regroupant les centres de référence et les centres de compétences par filières (20 à 30), en mutualisant les moyens au sein des filières, en synchronisant les évaluations par filières et en créant une fédération nationale des centres de référence.
- En veillant au bon usage des crédits, notamment des mesures d'intérêt général, accordés dans le cadre du plan.
- En augmentant le nombre des personnels dédiés à leurs missions, en particulier pour le recueil de données.
- En favorisant les interactions entre les filières maladies rares, au niveau national et régional.
- En simplifiant les procédures de production des programmes nationaux de diagnostic et de soins (ou des bonnes pratiques), sous le contrôle de la Haute Autorité à la Santé.
- En offrant un accès facile aux conseils méthodologiques et une aide pour répondre aux appels à projets de recherche clinique.

Articuler les actions d'un plan, qui ne peut être que national en raison de la rareté de l'expertise, avec des actions à l'échelle régionale.

- En suivant l'évolution et le pilotage du plan et en rapportant régulièrement au Comité d'orientation, de suivi et de labellisation qui regroupe des experts, des professionnels du champ médical ou médico-social, des représentants des associations de malades et des administrations.
- En développant des réseaux de diffusion de l'expertise, de formation et d'éducation thérapeutique spécifiques de chaque filière.
- En déclinant cette politique nationale de réseaux dans chaque ARS et en s'appuyant sur les ARS pour toutes les actions régionales.

- En coordonnant les différents centres de référence au niveau des CHU et en favorisant leur interaction avec les structures administratives des établissements hospitaliers.

Organiser le recueil des données cliniques et biologiques, le suivi des cohortes, et le suivi des activités.

- En développant des systèmes d'information adaptés pour le partage des données.
- En créant les postes nécessaires (biostatisticiens, informaticiens, ARC, TEC...).
- En créant une banque nationale de données maladies rares, structure qui apportera l'aide nécessaire en méthodologie et en systèmes d'information et permettra le suivi des activités des filières.

Promouvoir la recherche en favorisant la fluidité entre recherche fondamentale, recherche translationnelle, recherche clinique et thérapeutique et les partenariats avec l'industrie.

- En labellisant au sein de chaque filière des plateformes nationales de laboratoires de référence maladies rares chargées de la mise en œuvre, de la qualité et de l'évolution des examens complémentaires spécifiques utiles pour le diagnostic et le suivi des malades.
Ces plateformes seront également chargées d'organiser la conservation des échantillons biologiques.
- En favorisant l'accès des chercheurs travaillant dans le champ des maladies rares aux outils lourds, coûteux et complexes.
- En dédiant des fonds fléchés maladies rares pour les appels à projets dans le cadre de l'ANR et en maintenant la thématique « maladies rares » dans le cadre du PHRC.
- En aidant à la construction et au suivi des essais thérapeutiques tant pour les thérapeutiques innovantes (nouvelles molécules, thérapie génique ou cellulaire) que pour les médicaments existants mais hors AMM pour les maladies rares.
- En favorisant les partenariats publics/privés (académique, associatifs, industriels...), notamment en s'appuyant sur des fonds d'investissement permettant à des industriels d'investir dans le champ des maladies rares.
- En créant une Fondation de coopération scientifique pour les maladies rares et les médicaments orphelins qui réunira trois structures complémentaires : Orphanet en charge au niveau national et international de l'information et de la nomenclature ; M2R (Maladies rares recherche) chargée de stimuler et de faciliter la recherche fondamentale, clinique et thérapeutique dans le prolongement des activités du Groupement d'intérêt scientifique « institut des maladies rares » et la banque nationale de données maladies rares.
- En développant les interactions avec les sciences sociales.

Développer les actions internationales et particulièrement européennes.

- En participant aux différentes actions européennes concernant les maladies rares et en stimulant leur construction.
- En s'inscrivant au sein des réseaux d'expertise internationaux et en favorisant leur émergence.
- En favorisant la circulation de l'expertise et des échantillons biologiques (banques de données et bio-banques internationales).
- En soutenant les efforts des associations européennes de malades.
- En favorisant la collaboration avec les pays du Sud et plus généralement la collaboration internationale.

PRESENTATION DES AXES, OBJECTIFS ET ACTIONS DU PLAN

AXE 1 : DIAGNOSTIC, SOINS ET PRISE EN CHARGE MEDICO-SOCIALE

Compte tenu de la rareté de ces maladies et de la nécessité de réunir des qualifications scientifiques et techniques spécifiques pour leur exploration et leur prise en charge, l'identification de centres où se conjuguent expertise pluridisciplinaire, liens avec une recherche spécialisée et accompagnement psychosocial, est indispensable. La labellisation de 2004 à 2007 de 131 centres de référence maladies rares (CRM) a été source d'une avancée remarquable tant sur le plan de la prise en charge des malades que sur celui de la recherche clinique et du dialogue avec la recherche fondamentale. Ces centres, qui sont les opérateurs de l'expertise, ne peuvent exister que dans une dynamique constante d'acquisition et de transfert des savoirs.

Cependant, il existe une grande hétérogénéité entre les centres de référence. Certains, monothématiques, ne concernent qu'une maladie (ex : syndrome d'Onine, syndrome de Pierre Robin), d'autres un grand nombre de maladies (ex : maladies métaboliques, maladies neuromusculaires). Certains CRM sont fédérés et complémentaires à l'échelle nationale ou régionale, d'autres non. Le nombre et la nature des postes accordés lors de la labellisation ont été qualitativement et quantitativement très variables et non toujours corrélés au nombre ou à la lourdeur des pathologies ou aux indicateurs d'activité. De nombreux centres se plaignent de l'inadéquation entre les moyens accordés et les moyens rendus disponibles au niveau des établissements de santé et de la difficulté de recruter d'une manière pérenne du personnel sur la base des crédits alloués. La création de 501 centres de compétences entre 2006 et 2007 a permis de tisser les mailles d'un réseau de prise en charge laissant au centre de référence son activité d'expertise et lui permettant de déléguer et d'élargir une partie de son activité de recours et de suivi. Cependant, l'absence de financement de ces centres de compétences pose problème, ne serait ce que pour favoriser interactions et dialogues.

C'est à la lumière de ces constats qu'ont été retenus les trois objectifs décrits ci-après.

1. Les objectifs de l'axe

Il s'agit :

- d'optimiser l'organisation des filières d'expertise, de leurs modalités de financement et d'évaluation,
- de structurer des coordinations sur les maladies rares dans l'ensemble des CHU, d'identifier les correspondants concernés par les maladies rares au sein des ARS et d'expérimenter en région des dispositifs adaptés d'accompagnement et de médiation médico-sociale,
- de soutenir les actions nécessaires à l'accomplissement des missions des acteurs du diagnostic, des soins et de la prise en charge médico-sociale.

2. Les actions

Objectif 1 : Optimiser l'organisation de 20 à 30 filières d'expertise maladies rares (centres de référence, plateformes nationales de laboratoire de référence, centres de compétences) en lien avec les associations et améliorer leurs modalités de financement et d'évaluation.

- *Organiser dix-huit réunions de concertation par groupes de maladies rares, avec les centres de référence, les associations de malades et les sociétés savantes concernées, ayant pour objectif l'harmonisation des filières de soins et la couverture, en lien avec l'expertise disponible à l'étranger de l'ensemble des maladies rares. Promouvoir et financer une fédération nationale des filières maladies rares (F. N. F. M. R) (Action 1-1-1 et 7-2-1).*

Dans un souci d'équité, il faut harmoniser et fédérer le travail des centres de référence qui seront regroupés en 20 à 30 filières (au lieu de 65 actuellement). Certains des moyens seront mutualisés. Il faut favoriser la complémentarité entre les centres (enfants/adultes pour la même pathologie, pathologies proches relevant des mêmes formations, ou des mêmes techniques...) et rendre communs certains des personnels existants, en particulier les attachés de recherche clinique ou les techniciens d'études cliniques. De nouveaux postes, d'emblée partagés entre plusieurs CRMR au sein d'une filière, seront créés.

A cette fin, des réunions de concertation seront organisées, avec tous les centres de référence regroupés selon les 18 groupes thématiques de classement des maladies rares. Un inventaire des postes et de leur utilisation permettra de mieux les répartir. Les sociétés savantes et les associations de malades participeront à ces réunions. A l'occasion de ces rencontres seront évoquées la situation des individus atteints de maladies très rares dont la prise en charge doit être assurée par l'un des centres de référence, au besoin en collaboration avec un autre centre étranger plus spécialisé dans une expertise très spécifique. Le recours à l'expertise internationale fait partie des missions des filières et aucune maladie rare ne doit rester sans recours.

Enfin, une fédération nationale des filières maladies rares (FNFMR) sera constituée et permettra de mettre en commun les difficultés et les questionnements, notamment à l'occasion d'une réunion annuelle.

- *Labelliser 20 à 30 plateformes nationales de laboratoires de référence maladies rares (PNLRMR) en charge de l'expertise biologique et de la sécurité de la conservation des échantillons de la filière, en lien avec l'expertise disponible à l'étranger (Action 1-1-2 et 7-2-2).*

La labellisation du premier plan a surtout concerné les activités de soins et presque tous les responsables de centres de référence sont des cliniciens. Il n'est évidemment pas question de revenir sur l'importance de leur mission, mais il faut souligner le rôle crucial des experts des plateaux techniques : qu'il s'agisse de biologie moléculaire, de biologie cellulaire, de biochimie, d'immunologie, d'imagerie ou d'anatomo-pathologie, leur intervention est essentielle à tous les stades du diagnostic et du suivi. Ces acteurs se doivent d'être l'interface entre les progrès scientifiques et techniques de la recherche fondamentale et les laboratoires des établissements hospitaliers et doivent assurer la constante mise à jour des outils utilisés pour les malades.

La reconnaissance de ce rôle de transfert doit être une des priorités du deuxième plan et, à cet effet, 20 à 30 plateformes nationales de laboratoires de référence en charge de l'expertise para-clinique des maladies rares seront reconnues par le comité d'orientation, de suivi et de labellisation. Les biologistes de ces plateformes seront également chargés d'organiser au sein des filières la conservation des échantillons biologiques. Il existera une plateforme par filière d'expertise maladies rares, comprenant les différents laboratoires spécialisés français pratiquant les explorations nécessaires pour le diagnostic et le suivi des malades de la filière. La proximité géographique des centres de référence et des laboratoires qui constituent les plateformes nationales n'est pas indispensable, dès lors que les échantillons biologiques peuvent être adressés dans de bonnes conditions et les transports pris en charge. Ces plateformes labellisées par le COSL, en identifiant les complémentarités éventuelles avec les laboratoires étrangers, se verront confiées, de manière contractualisée, les missions de coordination des laboratoires concernés, de recherche sur la mise en pratique des tests innovants, d'investigation biologique approfondie, d'expertise nationale et internationale, de surveillance du bien fondé des demandes d'examen coûteux. La traçabilité des crédits, mutualisés à l'échelle de la plateforme, sera assurée et les clefs de répartition permettront une allocation équitable et évolutive.

- *Améliorer les modalités de financement des missions des centres de référence et de l'activité de recours au sein des centres de référence et des centres de compétences. Améliorer le dispositif de traçabilité et de contractualisation de ces financements (action 1-1-3).*
- *Mettre en place un dispositif adapté de financement des missions des PNMLR (action 1-1-4).*

Les modalités de financement des différentes missions des centres de référence et de l'activité de recours des centres de référence et des centres de compétences doivent être améliorées par une contractualisation claire et par une traçabilité en ligne des différents crédits alloués. Il faut dépasser les affrontements stériles qui ont eu lieu au sein de plusieurs établissements hospitaliers entre les directions et les responsables des centres de référence. Un interlocuteur au sein de l'équipe de direction, identifié dans chaque CHU doit prendre en charge les problèmes des centres de Référence dont les responsables n'ont ni la formation, ni le temps pour assurer la gestion et le suivi administratif. Les crédits alloués au titre des missions d'intérêt général feront l'objet d'une contractualisation. Un dispositif d'allocation équitable des crédits «missions d'intérêt général» permettra de mutualiser les moyens entre les centres de référence d'une même filière pour les missions relevant des seuls centres de référence (expertise, investigations cliniques approfondies, coordination et animation de la filière et relations internationales.) Les crédits recherche clinique (crédits dits MERRI des PHRC) et les crédits MIG alloués pour le recueil de données à des fins de suivi clinique et de connaissance en santé publique seront, quant à eux, répartis entre les centres de référence et les centres de compétences. Les crédits MIG prévus pour compenser les problèmes liés à la tarification de l'activité de recours de certains centres de référence ou de compétences devront être alloués par les ARS. La mise en place par l'ATIH de dispositifs permettant de mettre en regard l'activité d'hospitalisation et de consultation devrait favoriser la sortie du dispositif MIG de compensation et la mise en place d'une tarification de recours adaptée.

- *Clarifier, simplifier et synchroniser, par filière maladies rares, les modalités de labellisation/désignation et d'évaluation des CRMR, des PNLRMR, des CC, de leur recherche et de leurs bases de données (action 1-1-5, 2-2-10 et 3-2-5).*

L'évaluation régulière des centres de Référence est rythmée dans le temps et conduite par la HAS. Cependant l'évaluation de l'activité recherche a semblé insuffisante aux évaluateurs du premier plan qui considèrent qu'elle garantit en permanence la qualité de la prise en charge des malades en fonction des avancées scientifiques et de leurs applications. Comme, par ailleurs, un effort va être demandé et soutenu pour la constitution des bases de données, il est décidé qu'à l'évaluation de l'HAS sera associée une évaluation de la recherche et des bases de données dont les modalités sont à définir. Ces évaluations doivent être simultanées pour ne pas surcharger les emplois du temps des acteurs des centres. Il semble également logique d'harmoniser le calendrier et de procéder la même année à l'évaluation de l'ensemble des centres d'une même filière.

- *En lien avec le Plan santé Outre-mer, renforcer le soutien apporté aux centres de référence des DOM et tout particulièrement pour la prise en charge des patients drépanocytaires (action 1-1-6).*

Un soutien supplémentaire sera apporté aux CRMR des DOM, en particulier pour les malades atteints de drépanocytose. On sait en effet la grande prévalence de cette hémoglobinopathie dans ces régions.

- *Améliorer les dispositifs de dépistage intéressant les filières d'expertise maladies rares et les possibilités d'accès au diagnostic préimplantatoire (DPI), après avis du COSL en lien avec la Commission nationale de la naissance (action 1-1-7).*

Les dispositifs de dépistage actuellement en vigueur concernant les maladies rares seront évalués, les résultats de ces évaluations doivent être débattus avec plusieurs interlocuteurs (HAS, Commission Nationale de la Naissance, AFDPHE notamment...) et conduire à l'adoption d'une politique claire fondée sur des critères éthiques précis.

Actuellement quatre maladies sont dépistées chez tous les nouveau-nés et une maladie chez les nouveau-nés considérés comme à risque.

Ce problème a déjà suscité de nombreux débats et ne peut plus être éludé longtemps face aux demandes des familles et des associations. On citera : pour la drépanocytose la mise en œuvre d'un dépistage néonatal non ciblé, à titre expérimental, dans les maternités d'Île de France, rejoignant ainsi en cette région de haute prévalence la politique appliquée depuis plusieurs années dans les DOM et le besoin impérieux d'assurer une attitude homogène pour l'information des familles après le dépistage néonatal d'hétérozygotes ; pour les maladies métaboliques, l'extension éventuelle du dépistage grâce aux techniques de spectrophotométrie de masse ; pour d'autres affections dont le dépistage précoce est souhaitable, le possible recours à d'autres techniques (tests audiométriques, électrocardiogramme...). Sans attendre ces résultats, dès 2010, des moyens supplémentaires seront accordés aux laboratoires pratiquant le diagnostic préimplantatoire qui ne peuvent plus faire face aux demandes. Il est également prévu en 2011 d'expérimenter en Île de France un dépistage non ciblé de la drépanocytose, en lien avec l'AFDPHE. Ce dépistage permettra de connaître les limites du dépistage ciblé, en termes de nombre d'enfants malades ou hétérozygotes qui n'auraient pas été dépistés avec le système actuellement utilisé de désignation des enfants «à risque».

- *Promouvoir le partage de l'expertise y compris avec les pays hors UE, tout particulièrement via les réseaux européens de référence et les outils de télémédecine. Faciliter l'accès aux tests diagnostiques disponibles au niveau UE et le contrôle de qualité des tests (actions 1-1-8, 7-1-4 et action 1-1-9, 7-1-5).*

Les liens avec les autres pays de l'UE seront renforcés. L'expertise sur les maladies rares doit à l'évidence être partagée. La participation aux différents réseaux européens de référence doit être développée et l'accès à certains tests diagnostiques disponibles ailleurs en Europe et non encore en France doit être organisé, comme la prise en charge en France d'échantillons venus d'autres pays. Les contrôles de qualité doivent être institués à l'échelle européenne, comme ils le sont à l'échelle nationale.

Objectif 2 : Structurer des coordinations maladies rares dans l'ensemble des CHU, identifier les correspondants concernés par les maladies rares au sein des ARS et expérimenter en région des dispositifs adaptés d'accompagnement et de coordination-médiation médico-sociale.

- *Mettre en place, dans chaque CHU, des coordinations maladies rares, lieu privilégié de mutualisation des moyens liés à l'activité de recours (recettes T2A + éventuelles MIG recours) (action 1-2-1).*
- *Garantir la prise en compte des maladies rares au niveau régional dans chaque ARS (action 1-2-2).*

Une coordination maladies rares, mise en place dans tous les CHU qui hébergent un ou plusieurs centres de référence, aidera à la mutualisation des moyens liés à l'activité de recours. Cette coordination, organisée par les délégations à la recherche clinique et à l'innovation (DCRI) et la Commission médicale d'établissement, a vocation à réunir les coordonnateurs de centres de référence, les responsables des plateformes nationales des laboratoires de référence, et les responsables des centres de compétences et doit ainsi permettre un dialogue institutionnel autour des enjeux transversaux des centres. Les délégations régionales de l'AMR pourront participer à ce dialogue. Lieu de mise en œuvre de la mutualisation des moyens matériels et humains financées par les recettes d'activité (T2A, MIG de compensation de l'activité de recours longue et complexe), ces coordinations n'interviennent pas sur la répartition des crédits MIG mutualisés par filière à l'échelle nationale.

La politique en faveur des maladies rares requiert un pilotage national. Pour autant les structures désignées pour des motifs d'excellence et non de maillage territorial s'inscrivent dans un territoire et ont la mission de l'organisation des filières de soins. La prise en compte régionale des maladies rares sera suivie par une ou plusieurs personnes dédiées, entre autres tâches, aux maladies rares qui seront identifiées au niveau de chaque ARS. L'implication des ARS dans la mise en œuvre du plan national maladies rares 2010-2014 devra être déclinée dans le cadre des programmes régionaux de santé.

- *Evaluer les besoins médico-sociaux insatisfaits en région par la réalisation d'une enquête auprès de l'ensemble des CRMR/CC et des MDPH et expérimenter des dispositifs innovants d'accompagnement des malades et des aidants (séjours de répit etc. ...) (action 1-2-3 et 5-3-3).*

- *Réaliser en région des expérimentations de modalités de coordination-médiation médico-sociale puis, après évaluation, généraliser l'organisation la plus adaptée (action 1-2-4 et 5-3-4).*

Des dispositifs d'accompagnement et de médiation médico-sociale de proximité seront expérimentés, en lien avec les MDPH et les ARS. Il faut que tous les individus atteints de maladies rares puissent bénéficier de l'expérience des centres de référence et des centres de compétences, tout en permettant chaque fois que possible une prise en charge des malades au plus près de leur domicile.

Les besoins sociaux et médico-sociaux insatisfaits, en particulier pour la prise en charge de proximité sont un souci constant des malades et des associations. L'absence d'équité géographique est parfois flagrante. Un inventaire des problèmes sera réalisé région par région par des enquêtes auprès des MDPH, des centres de référence et des centres de compétences, avec l'aide des associations et l'appui des centres de ressources nationaux pour les handicaps rares, qui constituent des partenaires médico-sociaux importants, notamment pour celles des maladies rares qui génèrent un handicap rare. Ces enquêtes seront confiées à un prestataire. A la lumière des résultats, les dispositifs d'accompagnement spécifiques des malades, des familles et des aidants seront adaptés. Le renforcement de ces dispositifs est cependant déjà acté : 50 places dédiées à des unités d'accueil temporaire médicalisé (séjours de répit) seront créées entre 2011 et 2014.

Les centres de référence et les centres de compétences ne peuvent intervenir dans le quotidien des problèmes de la vie familiale, sociale, médicale et administrative des malades. Les ARS ont un rôle général de régulation du dispositif. Il existe donc un besoin de professionnels de proximité chargés de la coordination administrative, médicale et sociale comme de l'organisation du parcours de soins et de vie des patients. Cette fonction, déjà exercée par les techniciens d'insertion de l'AFM, se situe dans l'émergence de missions nouvelles dans le cadre des maladies rares aussi bien que dans celui de l'Alzheimer (dispositif MAIA) ou du cancer. L'évaluation du parcours des malades dans trois zones géographiques est programmée en 2010 par l'ANAP. A la lumière de ces résultats et de ceux de l'expérimentation MAIA, des expérimentations de médiation médico-sociale et de gestion des cas complexes seront organisées dans plusieurs régions et une généralisation proposée en fonction des résultats.

Objectif 3 : Soutenir les actions nécessaires à l'accomplissement des missions des acteurs du diagnostic, des soins et de la prise en charge médico-sociale.

- *Etablir, en lien avec les filières MR et les associations de malade, un programme priorisé d'élaboration de PNDS, en s'appuyant notamment sur les constats du groupe d'observation des médicaments hors AMM et des produits non remboursés (rapport annuel à produire au COSL) (action 1-3-1 et 5-1-2).*

Sous le contrôle de la HAS, l'élaboration des recommandations de bonnes pratiques et des protocoles nationaux de diagnostics et de soins (PNDS), selon un dispositif allégé, devra être développée et accélérée. Un ordre de priorité sera proposé par la DGS et la DGOS. Les moyens d'expertise des filières maladies rares pour produire ces recommandations seront renforcés. A l'issue du plan, la plus grande partie des maladies les moins rares (de l'ordre de 400) devraient bénéficier d'un PNDS.

- *Développer les applicatifs « métier » dédiés aux « maladies rares » en milieu hospitaliers pour permettre l'échange et la remontée d'information au niveau régional et national,
Utiliser les fonctionnalités du DMP au service des maladies rares et promouvoir des modalités de travail collaboratif (télémédecine) dans les filières organisées autour de PNDS et recommandations de bonnes pratiques communes (action 1-3-2 et 2-2-2).*

Les systèmes d'information hospitaliers sur les maladies rares sont insuffisants, hétérogènes et peu communicants entre eux. Certains centres de référence ont développé depuis plusieurs années, parfois bien avant le premier plan national maladies rares, des systèmes adaptés à leurs besoins spécifiques. Mais l'ensemble des maladies rares ne dispose pas d'applicatifs métiers dédiés, ce qui rend difficile le partage simple d'informations. L'amélioration des systèmes d'information constitue un levier indispensable pour favoriser le travail en réseau, et ainsi améliorer la prise en charge des malades. Un cadre commun sera défini et mis en œuvre par les différents prestataires informatiques retenus par les filières maladies rares, afin de fluidifier la communication en leur sein. Cette action articulée avec la banque nationale de données maladies rares, sera appuyée par l'ASIP, en cohérence avec les travaux conduits par ailleurs aux fins de renforcer la communication entre les différents systèmes d'information de la santé. Le dossier médical personnalisé et la télémédecine seront expérimentés comme leviers de diffusion des connaissances, des recommandations de bonne pratique et de l'expertise. L'acquisition des solutions informatiques ou des développements requis sera soutenue financièrement.

- *Renforcer et formaliser les liens entre les PNLRMR, les Plateformes de recherche autour de projets communs,
Développer des centres de séquençage haut débit dans le cadre de ces partenariats (action 1-3-3 et 3-2-1).*

Les progrès constants des techniques en génétique moléculaire déplacent sans cesse vers l'amont le champ de la recherche translationnelle, arche entre les progrès de la recherche fondamentale et leurs applications diagnostiques et/ou thérapeutiques. Le dialogue entre les laboratoires de référence pour les maladies rares et les plateformes de recherche disposant d'équipements lourds, comme les possibilités d'accès à ces plateformes pour les scientifiques investis dans les maladies rares est essentiel. Des centres de séquençage à haut débit doivent pouvoir accueillir cette recherche dans le cadre d'un partenariat étroit entre la recherche et les laboratoires hospitaliers. Il faut pouvoir doter les plateformes nationales de laboratoires de référence maladies rares des équipements et des personnels nécessaires aux analyses et à l'interprétation des données issues du haut débit ou d'autres techniques de diagnostic (CGH array, spectrophotométrie de masse...). Il est prévu de financer deux centres de séquençage haut débit rattachés à deux des plateformes nationales de laboratoires de référence maladies rares, ainsi que des postes d'ingénieurs de recherche en bioinformatique et biostatistique (6 à 8 postes sur deux ans) et de soutenir une dizaine de projets par an s'appuyant sur des techniques de séquençage à très haut débit. Six centres de spectrophotométrie de masse LC MS/MS seront rattachés à six des plateformes.

- *Soutenir la collecte, la conservation, la duplication et la mise en réseau des échantillons biologiques concernant les maladies rares, dans le cadre du projet européen BBMRI⁶ (action 1-3-4, 3-2-2 et 7-2-3).*

De la même façon, la conservation des échantillons biologiques (ADN, cellules, tissus...) selon des normes établies par l'agence de biomédecine et en tenant compte des modifications à venir des lois de bioéthique, et des normes européennes, est un acte essentiel, tant pour le suivi des malades que pour la recherche sur les maladies. Il est indispensable d'organiser cette conservation et d'éventuelles duplications à l'échelon national. Actuellement cette conservation est assurée dans la plupart des cas par les biologistes hospitaliers et reste très dispersée dans différentes structures. Si de nombreuses collections ont pu ainsi être constituées et préservées, il est aussi des situations où les procédures ne sont pas sécurisées et la pérennité des collections incertaine. Les Centres de Ressources biologiques (CRB) assurant la conservation des échantillons de patients bien caractérisés phénotypiquement sont un indispensable soutien à la recherche (identification des gènes ou des mécanismes cellulaires...) mais aussi un pré requis indispensable, *via* les interfaces avec les bases de données des centres de référence, pour identifier les patients éligibles dans des essais thérapeutiques. Le but est le soutien aux CRB labellisés existants, la création de nouveaux CRB, dont certains seront tissus spécifiques, et la dotation en moyens permettant de dupliquer les collections et d'assurer la sécurité de leur conservation, dans un cadre commun de gestion prenant en compte les aspects organisationnels et juridiques. Le prélèvement des patients, l'immortalisation des lymphocytes, le référencement des échantillons relèveront de la compétence des CRB inclus dans les plateformes nationales de laboratoires de référence maladies rares. Il est prévu 4 à 6 centres de stockage.

- *Généraliser l'encadrement des primo-prescriptions de médicaments et des tests diagnostiques innovants et/ou coûteux en s'appuyant sur l'expertise des filières MR (action 1-3-5 et 4-4-1).*

Enfin, la prescription de tests diagnostiques ou de traitements innovants et/ou coûteux sera plus étroitement encadrée par l'expertise des centres de référence et des centres de compétences. L'encadrement des primo-prescriptions de ce type sera précisé et généralisé. Certains traitements sont extrêmement chers et les médecins experts des centres de référence ou des centres de compétences sont seuls habilités à en évaluer le rapport coût/bénéfice. Au regard de cette expérience sera étudiée la possibilité d'étendre ce dispositif aux examens de laboratoire coûteux et complexes.

- *En milieu hospitalier, étudier pour les maladies le justifiant, les possibilités d'évolution des crédits Missions d'Intérêt général (MIG) de soutien à l'activité de prise en charge complexe, vers une tarification à l'activité (action 1-3-6 et 5-2-2).*

Certains des individus atteints de maladies rares requièrent des soins réalisés par des paramédicaux (infirmières, kinésithérapeutes...) particulièrement longs et délicats, que la cotation des actes ne permet pas de rémunérer correctement. Il peut également être nécessaire de faire appel à des professionnels dont les actes ne sont pas cotés (diététiciennes, psychologues, ergothérapeute...).

⁶ Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure

En milieu hospitalier, ces dérogations et/ou sur-cotations tarifaires sont allouées sous forme de crédits « mission d'intérêt général » de compensation de l'activité de recours des centres de référence et de certains centres de compétences, non ou mal valorisée dans le cadre de la tarification à l'activité. Les crédits MIG de compensation de l'activité de recours seront augmentés et leur allocation suivie plus finement au niveau régional dans le cadre du second plan maladies rares, pour tenir compte de l'augmentation importante de cette activité dans certaines filières et de la lourdeur particulière liée à la prise en charge de certaines maladies. A terme ces crédits MIG « recours » ont vocation à se fondre dans une tarification à l'activité mieux adaptée ; cette évolution tarifaire sera facilitée par le meilleur suivi de cette activité *via* la plateforme e-pmsi et *via* les remontées de données d'activité vers la banque nationale de données maladies rares.

AXE 2 : RECUEIL DE DONNÉES, CONNAISSANCE DES MALADIES RARES ET DE LEURS CONSÉQUENCES MÉDICO-SOCIO-ÉCONOMIQUES

La connaissance de l'histoire des patients atteints de maladies rares est fondamentale pour élaborer la politique de santé en termes de prévention, de diagnostic, de prise en charge, de thérapeutique, d'insertion médico-sociale et de recherche. Ceci suppose d'identifier correctement les patients atteints de maladies rares et de recueillir un certain nombre d'indicateurs.

Pour quelques maladies il existait déjà en amont du Plan national maladies rares 2005-2008 des registres ou des bases de données de maladies rares et un comité national des registres de maladies rares spécifique a été mis en place. Actuellement en France, 4 registres de malformations congénitales et 8 registres de Maladies Rares sont qualifiés⁷, et un nouvel appel à qualification a été lancé en 2010. En 2009, Orphanet recensait par ailleurs 114 registres ou banques de données (BD) de maladies rares en France, dont certains européens ou internationaux, dont les modes de gestions/implémentation sont très divers et souvent mal connus. Certains registres/bases de données sont adossés à des bibliothèques plus ou moins structurées.

Les patients atteints de maladies rares sont pour la plupart mal repérés dans les systèmes d'information institutionnels (CepiDC, Assurance maladie, PMSI...), sauf pour les maladies les moins rares. La plupart des bases médico-administratives utilisent en effet la version 10 de la classification internationale des maladies (CIM 10), dans laquelle 200 à 300 MRs seulement ont un code spécifique. Compte tenu du travail déjà réalisé par Orphanet de constitution d'une nomenclature des MR, sa directrice a été chargée par l'OMS de proposer une classification des maladies rares pour la CIM 11, qui deviendra opérationnelle dans les années à venir. La nomenclature Orphanet a vocation à intégrer la CIM 11.

Pendant le premier plan, des systèmes de recueil de données communs ont été adoptés par un certain nombre de centres de référence, et d'autres ont créé ou amélioré leur propre système de recueil : nouveaux registres et/ou bases de données. La plupart de ces systèmes ne correspondent pas entre eux.

Les connaissances en matière de qualité de vie des patients atteints de maladies rares sont peu nombreuses, exception faite des travaux réalisés sur des maladies « moins rares » (ex : mucoviscidose, hémophilie) et des enquêtes réalisées par les associations de patients. Au cours du PNMR 2005-2008, il n'y a pas eu de projet spécifique soutenu sur ce thème, ni dans le cadre des programmes hospitaliers de recherche clinique, ni dans celui des appels d'offres ANR.

⁷ Au sens officiel de l'arrêté du 6 novembre 1995, arrêté conjoint des ministres en charge de la santé et de la recherche :

« Le registre est un recueil continu et exhaustif de données nominatives intéressant un ou plusieurs événements de santé : dans une population géographiquement définie, à des fins de recherche et de santé publique, par une équipe ayant les compétences appropriées. »

1. Les objectifs de l'axe

Les objectifs du plan national maladies rares 2010-2014, pour ce qui concerne le recueil de données, la connaissance des maladies rares et de leurs conséquences médico-socio-économiques sont donc :

- de définir une politique de recueil de l'information,
- de favoriser le recueil structuré et partagé de données cliniques et biologiques sur les maladies rares,
- d'étudier les conséquences médico-socio-économiques des maladies rares.

2. Les actions

Objectif 1 : Définir une politique de recueil de l'information.

- *Actualiser l'état des lieux des bases de données "maladies rares" et prévoir, dans le futur portail "Epidémiologie France" envisagé par le Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS), un répertoire dédié (action 2-1-1).*

Un certain nombre d'informations sont disponibles sur Orphanet. Le Portail Epidémiologie France, qui va être mis en place à la demande du CSIS sous la responsabilité de l'Institut thématique multi-organismes (ITMO) Santé publique de l'INSERM permettra d'actualiser l'état des lieux des bases de données françaises de nature clinique et/ou épidémiologique sur les maladies rares et de les rendre accessibles au plus grand nombre (chercheurs, administrations, associations...), en précisant la nature des données collectées.

- *Définir les données de base indispensables à recueillir pour l'ensemble des maladies rares, à intégrer dans les systèmes d'information maladies rares et à recueillir et analyser au niveau de la banque nationale de données maladies rares (BNDMR) (action 2-1-2).*

Le suivi des maladies rares à l'échelle des filières comme à l'échelle nationale est rendu difficile par l'absence de définition précise du corpus d'informations nécessaires et d'une méthodologie commune de recueil. Les données de base à recueillir pour l'ensemble des maladies rares pourront l'être dans des systèmes différents et seront colligées puis analysées au niveau de la banque nationale de données maladies rares (BNDMR). Ce recueil pourra ainsi contribuer à faire évoluer la tarification à l'activité pour la prise en charge en consultation de certaines maladies rares et à organiser le suivi de l'utilisation des crédits MIG alloués par mission aux filières maladies rares. Ces informations de base, remontées au niveau national, pourront aussi contribuer à la veille sanitaire et la connaissance des médicaments utilisés hors AMM orientant ainsi certains essais thérapeutiques. L'objectif de l'action est d'identifier et de stabiliser le socle de ces données considérées comme indispensables. Plusieurs acteurs seront impliqués : l'ATIH, la DGOS, la DREES pour le suivi de l'utilisation des crédits MR alloués aux filières dans le cadre des remontées annuelles des statistiques d'activité des établissements de santé, l'ASIP et la BNMDMR pour l'ensemble des informations qui impliquent de nombreux producteurs d'information (CR, CC, et PNMLR) et destinataires.

- *Définir, en lien avec les filières maladies rares, une politique priorisée de connaissance des maladies rares (registres, cohortes...) et de leurs conséquences médico-sociales. (action 2-1-3).*

En s'appuyant notamment sur le recensement qui va être actualisé par le portail épidémiologie France des sources de données sur les maladies rares, sur la classification établie par l'InVS⁸ et sur les résultats du nouvel appel à projets du CNRMR, il sera possible de repérer les maladies (ou groupes de maladies) pour lesquelles le recueil de données est insuffisant et de proposer une politique pour le déploiement de nouveaux registres/cohortes/banques de données cliniques biologiques et génétiques, tenant compte aussi des données disponibles dans les bases médico-administratives. Cette politique sera définie par le ministère en charge de la santé, après avis du HCSP, en concertation avec l'InVS et l'INSERM.

Objectif 2 : Favoriser le recueil structuré et partagé de données cliniques et biologiques sur les maladies rares.

- *Renforcer et mutualiser les moyens matériels et humains de recueil de données cliniques et biologiques (bases de données/registres/cohortes) des filières maladies rares (pools de techniciens d'études cliniques (TEC), d'attachés de recherche clinique (ARC) et postes de bioinformaticiens (action 2-2-1).*

L'insuffisance des moyens disponibles pour organiser au sein des CR ou des CC le recueil harmonisé sur le long terme des données phénotypiques, biologiques et génotypiques des malades est flagrante.

L'allocation ciblée des MIG par mission et non plus par structure et le suivi contractualisé de leur utilisation doit permettre d'augmenter très sensiblement les moyens disponibles, par redéploiement des moyens existants, au niveau des 20 à 30 filières maladies rares (rassemblant les centres de référence et les centres de compétences). Le nombre des personnels dédiés devrait ainsi pouvoir être multiplié par 5 par rapport à la situation actuelle, soit en moyenne 10 postes de TEC ou d'ARC par filière. Ces postes seront mutualisés à l'échelle de la filière entre les CR et les CC. Les PNLRMR pourront s'appuyer sur une trentaine de postes de techniciens de laboratoire dédiés notamment au recueil des données biologiques et sur un nombre équivalent de biostatisticiens ou de bioinformaticiens.

- *Développer les applicatifs « métier » dédiés aux « maladies rares » en milieu hospitalier pour permettre l'échange et la remontée d'information au niveau régional et national. Utiliser les fonctionnalités du DMP au service des maladies rares et promouvoir des modalités de travail collaboratif (télémédecine) dans les filières organisées autour de PNDS et recommandations de bonnes pratiques communes (action 2-2-2 et 1-3-2).*

Il importe de définir un langage commun permettant d'optimiser l'utilisation de ces systèmes d'information afin d'éviter au maximum les redondances de saisies, de faciliter le travail collaboratif au sein des filières maladies rares notamment à l'appui du Dossier médical partagé (DMP) en y incluant des modules dédiés « maladies rares » (diffusion des PNDS, des cartes d'urgence par exemple).(cf. supra, action 1-3-2)

⁸ En collaboration avec les CR et les associations de malades, l'InVS a établi au cours du premier plan une double classification pour les maladies rares dont la prévalence est supérieure à 0.005/100 000 (impact global sur la santé et potentiel d'action en santé publique)

- *Structurer et financer une banque nationale de données cliniques, biologiques et thérapeutiques et de production de connaissance sur les maladies rares, alimentée par les Systèmes d'Information maladies rares organisés autour de données de base et d'une nomenclature commune obligatoire (nomenclature descriptive Orphanet + nomenclature commune pour répertorier les échantillons biologiques) (action 2-2-3).*

La surveillance du devenir des malades, de la prévalence et de la distribution sur le territoire des pathologies, des modalités de prise en charge et du retentissement social et familial est une des missions des CR et des CC. Cette mission, faute de temps et de moyens et parfois de la méthodologie nécessaire, n'a pu être menée à bien par certains CR au cours du premier plan. Pendant cette période, cependant, plusieurs CR se sont dotés d'un outil informatique commun, d'autres se sont équipés d'applicatifs métiers tout aussi performants ou ont mis à jour des systèmes préexistants. Il importe maintenant de pouvoir disposer au niveau national de données agrégées et analysées permettant d'améliorer le suivi des personnes atteintes de maladies rares et l'orientation des politiques publiques qu'il s'agisse d'aspects cliniques, biologiques ou thérapeutiques.

La définition d'un format harmonisé de données de base à recueillir permettra d'alimenter à partir des systèmes en place, une plateforme partagée de collection de ces données, la banque nationale de données maladies rares (BNDMR) qui aura vocation à les analyser et à produire de la connaissance sur les maladies rares. La BNDMR s'intégrera dans la fondation de coopération scientifique pour les maladies rares et les médicaments orphelins (cf. action 3-1-4). En étroite concertation avec l'ASIP, elle définira le contenu et le format des données de base à recueillir. Elle sera alimentée par les systèmes d'information des filières et devra offrir une solution de saisie pour les filières encore dépourvues d'applicatifs « métiers » dédiés. Outil mutualisé de données sur les maladies rares, ce programme aura des retombées scientifiques majeures en santé publique et en recherche clinique. Neuf postes sont requis pour le fonctionnement de la structure. Un premier montant prévu dès l'exercice budgétaire 2010 permettra les premiers recrutements peu après l'annonce du plan.

- *Mettre en place au sein de la future banque nationale de données, une cellule d'appui et de conseil méthodologique pour:*
 - constituer des registres/bases de données/cohortes cliniques, biologiques et génétiques,*
 - faciliter la mise à disposition des bases de données administratives,*
 - rappeler à l'ensemble des acteurs concernés le cadre juridique et déontologique d'extraction et d'utilisation de ces bases (action 2-2-4).*

Les évaluations externes ont montré que pour certains CR, la constitution de bases de données pour le suivi des malades est encore insuffisante. Par ailleurs, la législation sur la recherche biomédicale et l'information des patients évolue régulièrement, tant en France qu'en Europe, et les cliniciens connaissent généralement mal les contraintes éthiques, juridiques et administratives liées au recueil de données nominatives ou de matériel biologique et à leur utilisation. Au sein de la BNDMR, une cellule d'appui et de conseil méthodologique, réunissant un médecin de santé publique spécialisé dans les banques de données, un attaché de recherche clinique et une secrétaire, aura vocation à faciliter les projets dans ce contexte complexe et évolutif.

- *Faire évoluer la banque de données e-pmsi en intégrant la nomenclature Orphanet pour :*
 -permettre une meilleure identification des maladies rares,
 -améliorer la connaissance sur le parcours de soins des malades,
 -inciter les pays étrangers à s'inscrire dans cette démarche (action 2-2-5 et 7-2-4).
- *Promouvoir une politique d'identification des malades rares au niveau de la banque nationale de données "maladies rares" cliniques, biologiques et thérapeutiques, des données PMSI, des données CepiDC, des données assurance maladie et des banques de données médico-sociales (action 2-2-6).*

Pour renseigner au mieux le parcours des patients dans le système de soins en France, la nomenclature Orphanet qui va servir de base à la CIM 11 doit être intégrée dans le PMSI, puis progressivement dans les autres bases médico-administratives françaises, en respectant les règles de bonne pratique (CNIL, CCTIRS...).

L'intégration de la nomenclature Orphanet dans la base de données e-pmsi par le biais du résumé de sortie de séjour fait l'objet d'une étude en cours menée conjointement par l'ATIH et Orphanet et permettra d'identifier les personnes atteintes de maladies rares hospitalisées pour lesquelles il n'existe pas encore de code CIM spécifique. La création d'un GHS non tarifé pour enregistrer la première consultation ou d'autres solutions *via* la BNDMR doivent permettre un repérage des patients vus seulement en consultation externe.

Il est prévu d'étudier avec les gestionnaires de chaque base de données les modalités d'intégration de la nomenclature Orphanet puis de chaîner les données des hospitalisations, de l'assurance maladie et de la BNDMR.

- *Soutenir l'identification des maladies rares, afin de leur donner une visibilité, dans les systèmes d'information de santé des états membres par la promotion d'un système de codage approprié (nomenclature Orphanet) et la production d'indicateurs communs (indicateurs projets Echi, Europlan) (action 2-2-7 et 7-1-6).*

Les maladies rares doivent faire l'objet d'un codage et d'une traçabilité appropriés dans les systèmes d'information en santé aussi bien en France que dans les autres pays de l'UE. Ce codage doit rendre exploitables à des fins épidémiologiques et médico-économiques les données recueillies par les différents systèmes existants. Cette action s'appuiera sur la nomenclature des MR proposée par Orphanet, qui devra être promue dans différents pays *via* le Comité des experts maladies rares de l'Union européenne (EUCERD), *via* le comité pour l'information en santé de la DG SANCO, comme dans le cadre du projet EUROPLAN et du système ECHI (cf action 7-1-6)

- *Favoriser la coopération européenne et internationale dans le domaine des bases de données, de la recherche et du médicament et la mise à disposition des rapports de recherche financés par la DG recherche (action 2-2-8, 3-3-3, 4-1-3 et 7-1-7).*

La recherche dans le domaine des maladies rares ne peut se concevoir qu'à l'échelon international pour atteindre la masse critique en termes de données et d'expertises.

Les financements de la Commission européenne ne représentent qu'une petite partie du budget de recherche en France. Cependant ces financements sont importants notamment pour la structuration de réseaux de recherche européens. L'EUCERD ouvre la possibilité de porter les actions du plan national maladies rares 2010-2014 et de partager les expériences avec les autres Etats Membres. La coopération européenne et internationale dans le domaine des bases

de données est fondamentale, et les réseaux européens doivent être encouragés et soutenus, comme l'inclusion des patients français dans ces registres (cf. action 7-1-7).

- *Définir les conditions de partenariats public/privé pour la constitution de bases de données cliniques et biologiques communes à des fins d'essais thérapeutiques (action 2-2-9).*

A la suite du dernier conseil stratégique des industries de santé, il a été décidé de créer un portail Epidémiologie France, mis en place par l'ITMO santé publique de l'alliance des sciences de la vie et de la santé, qui décrira le contenu des bases de données et des cohortes existantes privées et publiques. Pour promouvoir l'acquisition de systèmes d'information performants pour le suivi des maladies rares et compte tenu du coût des collectes de données et de leur exploitation, les financements publics pourront être complétés par le biais d'un soutien financier pour le soutien de nouvelles bases de données cliniques et biologiques abondé par les industriels. Une charte de partenariat public/privé entre les institutions de recherche, les centres de référence maladies rares et l'industrie pharmaceutique sera définie. La fondation de coopération scientifique pour les maladies rares et les médicaments orphelins pourra jouer un rôle moteur en la matière.

- *Clarifier, simplifier et synchroniser, par filière maladies rares, les modalités de labellisation/désignation et d'évaluation des CRMR, des PNLRMR, des CC, de leurs bases de données et de leur recherche (action 2-2-10, 1-1-5 et 3-2-5).*

Afin de mesurer l'impact de ces efforts, sans alourdir la charge de travail des filières d'expertise, la qualité de leurs bases de données sera évaluée par filière en même temps que les autres missions (recours, expertise, recherche...). C'est en fonction de cette évaluation d'ensemble que seront instruites les demandes de renouvellement de labels et de réajustements de moyens (cf. supra, action 1-1-5).

Objectif 3 : Etudier les conséquences médico-socio-économiques des maladies rares.

- *Promouvoir des travaux en sciences humaines et sociales sur les maladies rares (action 2-3-1 et 3-2-4).*

Les connaissances sur la qualité de vie et le ressenti des individus atteints de maladies rares et de leur entourage sont dispersées et fragmentaires et peu d'équipes se sont orientées dans cette voie. Des collaborations interdisciplinaires (épidémiologie, psychologie de la santé, sociologie, économie de la santé...) doivent être favorisées et permettront « d'améliorer l'accompagnement des personnes concernées (...), leur vie quotidienne et de développer des actions de réduction des incapacités et de prévention des risques... »⁹ Il faut promouvoir la recherche en sciences sociales sur les MR auprès de jeunes chercheurs, en encourageant les équipes des centres de référence à investir ce champ en partenariat avec des chercheurs spécialisés. Des bourses de recherche seront proposées pour des travaux communs entre les CR et les équipes de sciences sociales.

⁹ Art. L.114-3 du code de l'action sociale et des familles

- *Réaliser en amont de l'évaluation externe des filières maladies rares, une enquête auprès des malades suivis dans les centres de la filière sur les conséquences médico-sociales de leurs maladies (action 2-3-2).*

La meilleure organisation des soins mise en place au cours du PNMR devrait contribuer à diminuer le retentissement médico-social des maladies. Ce résultat doit être objectivé de manière récurrente par une enquête réalisée auprès des patients au moment de l'évaluation de chaque filière de soins. Un questionnaire sur le retentissement médico-social par grandes typologies de maladies rares sera mis en œuvre par l'InVS. Ce questionnaire a déjà été testé au cours du premier plan.

AXE 3 : RECHERCHE

La recherche dans le domaine des maladies rares implique, comme pour toute recherche médicale une approche pluridisciplinaire associant des équipes complémentaires et une navette permanente entre le malade et les symptômes d'une part, et la recherche clinique, thérapeutique et fondamentale de l'autre. La rareté de ces maladies est, quant à elle, spécifique. Elle rend indispensable un dialogue particulièrement rigoureux, mené sur le long terme, entre les différents partenaires à l'échelon national et international. Toute information, tout document, toute conservation de matériel biologique deviennent précieux à la lumière de la rareté et de la capacité de la science de pouvoir utiliser demain des données aujourd'hui encore obscures. Le développement de la génétique, de l'immunologie, de la biochimie, pour ne citer que ces disciplines, ont permis à la recherche sur les maladies rares des avancées considérables durant les deux dernières décennies. Des technologies récentes ouvrent des champs nouveaux et modifient sans cesse les questionnements. Les étapes, ne s'enchaînent malheureusement pas toujours au rythme de l'espoir et ces progrès n'entraînent pas régulièrement un bénéfice à court terme pour le traitement des malades. En outre, s'agissant d'un marché limité, les partenaires industriels sont difficiles à mobiliser.

1. Les objectifs de l'axe

Les enjeux essentiels pour la recherche au cours du plan national Maladies Rares 2010-2014 sont donc de favoriser une recherche spécifique à travers une interaction entre les équipes, de s'appuyer sur des bases de données phénotypiques solides, de conserver et d'exploiter progressivement au cours des années tissus, cellules ou ADN, d'utiliser une nomenclature précise permettant un langage commun pour la désignation des maladies, d'avoir accès aux plateformes technologiques sophistiquées, de développer des partenariats public/privé, en particulier pour la recherche thérapeutique.

Trois objectifs spécifiques ont été identifiés pour cet axe :

- Inscrire dans le programme du PHRC la thématique « Maladies rares ». Inscrire dans le programme de l'ANR un montant minimum dédié à la recherche maladies rares. Créer un organisme national d'impulsion de la recherche en interface avec les acteurs publics et privés,
- Promouvoir les outils permettant d'augmenter la connaissance sur les maladies rares et améliorer les modalités d'évaluation de la recherche,
- Promouvoir le développement des essais thérapeutiques.

2. Les actions

Objectif 1 : Inscrire dans le programme de l'ANR et du PHRC un montant minimum dédié à la recherche Maladies rares, créer un organisme national d'impulsion et de conseil pour la

recherche Maladies rares ("maladies-rares-recherche" (M2R)), en interface avec les acteurs publics et privés concernés.

- *Continuer à inscrire dans le programme PHRC la thématique prioritaire « Maladies rares » (action 3-1-1).*
- *Inscrire dans le programme de l'ANR un montant minimum dédié aux projets de recherche Maladies rares (action 3-1-2).*

Il faut continuer à inscrire dans les programmes d'appels d'offre ANR et PHRC la priorité accordée à la recherche sur les maladies rares. L'appel d'offres concernant les PHRC nationaux (hors cancers), a gardé en 2010 une thématique « maladies rares » au sein de 7 thématiques et d'un axe « blanc ».

Au cours du premier plan maladies rares l'existence d'appels d'offres spécifiques gérés par le GIS-IMR et l'ANR de 2004 à 2008, en permettant aux chercheurs d'engendrer des projets transversaux financés sur des périodes de 3 à 4 ans, a considérablement favorisé le développement de la recherche fondamentale, l'approfondissement du dialogue cliniciens/chercheurs, comme l'émergence de jeunes équipes et a suscité des avancées scientifiques attestées par une production scientifique de qualité et des progrès thérapeutiques. La modification de l'appel d'offres en 2008 (Génopat) qui a aussi concerné les maladies fréquentes n'a guère modifié le total des financements obtenus pour les maladies rares. En 2010, l'appel d'offres est « blanc » et il est trop tôt pour préjuger de ses résultats mais cette perte de la spécificité aurait pu être interprétée par les associations et le grand public comme un désengagement des politiques vis-à-vis des maladies rares et être source de frilosité de la part des industriels. Dans ce contexte la décision a été prise, pour la durée du plan national maladies rares, d'instituer de nouveau un appel d'offre spécifique avec un montant minimum dédié aux appels d'offre maladies rares.

- *Contribuer au financement et à la pérennisation du projet E-rare qui vise à promouvoir des projets de recherche transnationaux au niveau UE (action 3-1-3, 7-2-5).*

Le projet européen E-rare qui vise à promouvoir au niveau de l'UE des projets de recherche transnationaux doit continuer d'être soutenu par la France. Treize projets ont été retenus entre 2006 et 2009 ; trois pays au moins devaient être impliqués ; le taux de réussite n'a été que de 10% ; une équipe française au minimum était impliquée dans tous les cas retenus. Ces projets qui supposent la mise en commun des données des cohortes de malades et des collections biologiques sont exemplaires d'une collaboration internationale bien menée.

L'ANR doit soutenir financièrement les équipes de recherche françaises associées aux projets de recherche sélectionnés dans les appels d'offre lancés par « E-Rare2 » de 2010 à 2014. Il faut que des représentants de la France participent à la coordination de « E-Rare2 », que des budgets nationaux soient affectés aux actions de coopération internationale dans ce cadre, que la France soit associée aux décisions stratégiques de financement pour les recherches transnationales concernant les maladies rares.

- *Créer un organisme national d'impulsion et de conseil pour la recherche Maladies rares ("maladies-rares-recherche" (M2R)) et le fédérer avec les organismes nationaux ayant en charge l'information (Orphanet), et la Banque Nationale de Données Maladies rares. (BNDMR). Définir les statuts permettant aux trois organismes (Orphanet, M2R, BMDMR) de remplir leurs missions et de rémunérer leurs personnels dans des emplois pérennes (action 3-1-4).*
- *Favoriser la synergie, dans un cadre national et international, entre les projets financés sur fonds privés (associations et industrie), dont M2R pourra assurer la conduite, et les projets de recherche académique (action 3-1-5).*

Un organisme national de conseil et d'impulsion de la recherche sur les maladies rares doit être créé. En effet de nombreux points faibles demeurent quant à la prise en charge de la recherche concernant les maladies rares. Ces faiblesses tiennent surtout à la dispersion des structures dédiées, sans qu'une stratégie commune soit clairement établie. L'éclatement des sources de financement, y compris pour une même pathologie, accentue les difficultés d'accès aux plateformes technologiques. La nécessité d'une organisation de conseils, de soutien et de formation à la recherche maladies rares, est évidente. Cette structure assurera la continuité des actions déjà menées par le GIS-IMR et les amplifiera. Le GIS-IMR, avec ses partenaires institutionnels, a mis en place et géré un appel d'offres annuel de recherche sur les Maladies Rares, a initié des actions « transversales », visant à aider la communauté des chercheurs « maladies rares » à accéder aux plateformes technologiques, et coordonné un appel d'offres (E-rare) financé par la Commission Européenne. Cependant l'interface entre l'industrie et les acteurs académiques dans le domaine de la recherche sur les maladies rares doit être améliorée, dans le sillage des efforts en cours (LEEM, Centres de compétitivité...) comme l'organisation de l'aide et du conseil pour les acteurs du plan. Il devra s'agir du bras armé de la recherche sur les maladies rares qui en élargissant le champ d'actions qui fut celui du GIS-IMR doit devenir un vecteur d'accès aux nouveaux outils et approches technologiques, et au développement de nouvelles thérapeutiques. Il doit intervenir dans les domaines de la conservation des échantillons biologiques et du développement de la recherche fondamentale et appliquée permettant d'élucider les bases moléculaires et les mécanismes physiopathologiques afin d'envisager des potentialités thérapeutiques et favoriser dans un cadre national et international la synergie entre la recherche académique et les projets financés sur fonds privés, associatifs ou industriels. Les moyens technologiques et financiers que peuvent fournir les secteurs industriels pharmaceutiques et biotechnologiques sont devenus un atout majeur pour le développement de la recherche dans le domaine des maladies rares. Il est nécessaire de mettre en œuvre de façon durable de véritables partenariats entre les secteurs publics et privés.

La nouvelle structure, dont l'appellation proposée est M2R : (maladies rares recherche.) a vocation à s'intégrer dans la fondation de coopération scientifique pour les maladies rares et les médicaments orphelins, adossée à trois universités qui réunira deux autres structures complémentaires :

- *Orphanet*, portail d'information sur les maladies rares, leader européen de l'information et de la nomenclature a permis de définir chacune des maladies rares et de structurer ainsi un langage commun entre les différents acteurs et les différents pays. Le portail d'information régulièrement mis à jour permet aux malades, aux familles et aux professionnels d'accéder aux informations les plus récentes sur les avancées scientifiques et thérapeutiques. Cette action a

largement concouru à donner à la France un rôle prééminent en Europe dans le cadre des maladies rares.

- *La banque nationale de données maladies rares (BNDMR), va être créée dans le cadre du plan 2010-2014. L'équipe du Service de biostatistique et d'informatique médicale, hôpital Necker (Université Paris V) qui va la mettre en œuvre a une expérience ancienne du suivi de cohortes de malades à l'échelon national, d'abord appliqué aux malades atteints d'insuffisance rénale et en attente de greffe, puis à de nombreux centres de référence de maladies rares.*

La mise en commun au sein de la fondation de ces 3 structures qui garderont chacune une certaine autonomie permettra d'assurer la continuité de l'acquisition et du partage des connaissances entre des activités complémentaires : information et nomenclature ; recherche fondamentale, clinique et thérapeutique ; recueil et analyse des données. Aucun de ces volets du triptyque ne peut se concevoir à long terme sans les deux autres. La fondation permettra de développer des partenariats publics/privés avec l'industrie et le milieu associatif, de recruter certains personnels avec plus de facilité que dans le champ institutionnel, de créer des liens étroits avec les centres de compétitivité, en particulier ceux qui ont inscrit les maladies rares dans leurs actions prioritaires, de mettre en commun des moyens humains pour la gestion et l'administration. Dans la continuité de la création de la plateforme maladies rares en 2001, cette mesure situe notre pays dans une dynamique de progression qui améliorera la prise en charge des individus atteints de maladies rares.

- *Organiser un guichet unique pour l'aide à l'élaboration et à la mise en œuvre de projets (recherche publique-privée, réseaux européens de référence...) sur le plan administratif et méthodologique y compris au niveau UE (DG recherche et DG Sanco), Conseiller et accompagner la mission de recherche des filières maladies rares (action 3-1-6, 4-1-1 et 7-2-6).*

La mission recherche des filières maladies rares doit être stimulée et une activité de conseil doit être disponible (appui méthodologique, aide à l'accès aux plateformes technologiques ...) au sein de la structure M2R, au niveau d'un guichet unique qui s'occupera plus particulièrement de l'aide à l'élaboration et à la mise en œuvre des projets de recherche publics ou privés, y compris des projets européens. Le guichet unique orientera en tant que de besoin vers les Centres d'Investigation Clinique experts en essais thérapeutiques pour les maladies rares.

Objectif 2 : Promouvoir les outils permettant d'augmenter les connaissances sur les maladies rares et améliorer les modalités d'évaluation de la recherche.

- *Renforcer et formaliser les liens entre les PNLRMR, les Plateformes de recherche autour de projets communs, Développer des centres de séquençage haut débit dans le cadre de ces partenariats (action 3-2-1 et 1-3-3).*

Les liens entre les plateformes nationales de laboratoires de référence et les plateformes de recherche doivent être développés autour d'interactions et de projets communs. L'organisation de la recherche translationnelle dont la finalité est de diminuer le temps des relais entre la progression des connaissances académiques et les applications diagnostiques et thérapeutiques est au centre des préoccupations de la recherche sur les maladies rares. Le problème est particulièrement crucial pour l'accès au séquençage à haut débit. L'achat de

séquenceurs à haut débit et d'équipements de spectrométrie de masse dédiés aux maladies rares comme le renforcement du personnel spécialisé, notamment des bioinformaticiens, permettra d'élargir le goulot d'étranglement et de placer les maladies rares dans une position plus favorable, lorsque les équipements lourds ou les personnels sont mobilisés pour les maladies fréquentes (cf. supra, action 1-3-3).

- *Soutenir la collecte, la conservation, la duplication et la mise en réseau des échantillons biologiques concernant les maladies rares, dans le cadre du projet européen BBMRI (action 3-2-2, 1-3-4 et 7-2-3).*

Comme évoqué dans l'axe 1 (action 1-1-2), les plateformes nationales de laboratoires de référence seront également chargées d'organiser et de superviser la conservation des échantillons biologiques (cellules, tissus, ADN...) en s'appuyant sur les collections existantes et les réseaux européens (Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure). La duplication à l'échelon national de telles collections pour en assurer avec certitude la conservation doit être mise en œuvre (cf. supra, actions 1-1-2 et 1-3-4).

- *Financer le développement des modèles animaux et cellulaires des maladies rares (pré-clinique précoce) (action 3-2-3).*

L'importance des modèles cellulaires et animaux pour les maladies rares est une évidence face à la rareté des malades et aux problèmes éthiques que soulèvent, par exemple, des prélèvements réitérés à des fins de recherche chez des malades chroniques et graves. Des études précliniques sur des molécules ou des biothérapies, doivent obligatoirement être menées avant les études cliniques pour évaluer l'efficacité et la toxicité de ces stratégies. Les données expérimentales obtenues doivent répondre à des normes compatibles avec la constitution de dossiers réglementaires en vue de la demande d'autorisation d'essais cliniques. Les modèles cellulaires peuvent être créés à l'aide de cellules souches humaines obtenues à partir d'embryons ou issues de l'immortalisation de cellules « adultes ». Les modèles animaux doivent pouvoir être générés au fur et à mesure de l'identification de nouveaux gènes et de nouvelles pistes physiopathologiques dans les maladies rares. L'éventail des modèles utilisés reflète la complexité de leur fabrication, de leur utilisation et la nécessité des comparaisons entre espèces : modèles génétiquement modifiés simples invertébrés, ou évolués, modèles spontanés. L'utilisation de plus en plus courante des outils de mutagenèse ciblée et conditionnelle du génome murin nécessite une infrastructure lourde permettant des croisements multiples, donc une grande surface et une inflation des coûts, facteur limitant pour la génération de nouveaux modèles murins en France, pays qui a pourtant été précurseur dans ce domaine (Clinique de la Souris de Strasbourg, Institut Pasteur, Centre de Marseille Bernard Mallissen). Les animaux doivent pouvoir rester accessibles à l'expérimentateur et protégés contre les pathogènes éventuels ou les risques liés à certaines biothérapies. Le respect des Bonnes Pratiques de Laboratoires (BPL) et l'adéquation des rapports d'étude avec les dossiers réglementaires d'autorisation d'essais cliniques doivent être pris en compte. Le GIS-IMR gère depuis 2003 un appel d'offre pour l'accès aux modèles murins des équipes impliquées dans la recherche sur les maladies rares.

Il faut instituer sur une base pluriannuelle, en interface avec l'industrie et les pôles de compétitivité, des appels à projet spécifiques à la création, au développement et à l'exploration de modèles cellulaires et animaux dans le cadre des maladies rares. Des moyens d'accès aux plateformes (séquençage à haut débit, modèles murins) seront attribuée aux projets retenus. Il est prévu de financer 25 projets par an (dont une dizaine de modèles murins) pour une durée de 3 à 5 ans.

- *Promouvoir des travaux en sciences humaines et sociales sur les maladies rares (action 3-2-4, 2-3-1).*

Les connaissances sur la qualité de vie et le ressenti des individus atteints de maladies rares et de leur entourage sont dispersées et fragmentaires et peu d'équipes se sont orientées dans cette voie. Des collaborations interdisciplinaires (épidémiologie, psychologie de la santé, sociologie, économie de la santé...) doivent être favorisées et permettront « d'améliorer l'accompagnement des personnes concernées (...) leur vie quotidienne et de développer des actions de réduction des incapacités et de prévention des risques... »¹⁰ Il faut promouvoir la recherche en sciences sociales sur les MR auprès de jeunes chercheurs, en encourageant les équipes des centres de référence à investir ce champ en partenariat avec des chercheurs spécialisés.

Des bourses de recherche seront proposées pour des travaux communs entre les CR et les équipes de sciences sociales (cf. supra action 2-3-1).

- *Clarifier, simplifier et synchroniser, par filière maladies rares, les modalités de labellisation/désignation et d'évaluation des CRMR, des PNLRMR, des CC, de leurs bases de données et de leur recherche (en s'appuyant notamment sur les données SIGAPS et sur le nombre de brevets déposé (action 3-2-5, 1-1-5 et 2-2-10).*

Les résultats obtenus dans chaque filière seront régulièrement évalués en s'appuyant sur les renseignements fournis par la base de données nationale, les données SIGAPS, les brevets obtenus. Les modalités de cette évaluation qui ne relève pas de la HAS, doivent être définies (cf. supra, action 1-1-5).

Objectif 3: Promouvoir le développement des essais thérapeutiques.

- *Promouvoir la recherche thérapeutique (préclinique et phase I/II) dans le cadre de thérapies innovantes (nouvelles molécules, thérapies géniques et cellulaires) et de l'utilisation des médicaments existants (molécules utilisées hors AMM ou n'ayant pas l'AMM) (action 3-3-1).*

La recherche thérapeutique dans les maladies rares souffre des faibles effectifs contraignant à organiser des réseaux nationaux ou internationaux pour réaliser des essais thérapeutiques. La constitution de registres ou de cohortes est fondamentale pour pouvoir les envisager. On est loin de couvrir les besoins thérapeutiques de la plupart des maladies rares. L'industrie pharmaceutique et les entreprises de biotechnologie ont des difficultés à s'emparer de ce champ du fait du nombre limité de cas face à des risques technologiques du même niveau que pour les essais concernant des millions de malades. Il peut s'agir de nouveaux médicaments spécifiquement conçus pour traiter des maladies rares (médicaments orphelins) ou de médicaments déjà utilisés pour traiter des maladies fréquentes, dont l'indication dans les maladies rares mérite d'être évaluée, pouvant conduire à une extension d'AMM, qu'ils soient récemment commercialisés ou employés depuis longtemps. Des progrès considérables dans les approches pharmacologiques, notamment grâce à une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques, ont pu être obtenus. Ainsi, différentes maladies

¹⁰ Art. L.114-3 du code de l'action sociale et des familles

métaboliques bénéficient de traitements enzymatiques substitutifs. La recherche thérapeutique peut aussi relever de programmes non médicamenteux (thérapie cellulaire, échanges plasmatiques...). Les résultats encourageants de la thérapie génique pour les maladies rares d'origine génétique ont ouvert un champ d'investigation très prometteur. De plus en plus fréquemment, une combinaison de différentes approches est envisagée dans les maladies rares, en particulier les plus sévères (thérapie génique couplée à une thérapie cellulaire, thérapie génique et pharmacologique) afin d'augmenter l'efficacité thérapeutique.

Il convient de développer les essais précliniques et thérapeutiques en collaboration avec l'industrie pharmaceutique. Au cours des appels d'offre dédiés à la recherche clinique, la nature du partenariat devrait être clairement spécifiée. Les acteurs académiques des essais cliniques doivent continuer à en assumer la responsabilité éthique.

Le but de cette action est de promouvoir la recherche thérapeutique préclinique et de phase I et II en organisant le financement coordonné des projets sur la base des crédits PHRC, d'appels à projets portés par l'ANR, et de projets financés sur fonds privés.

- *Contribuer au financement et à la pérennisation du projet ECRIN, qui vise à faciliter les essais cliniques multicentriques transnationaux au niveau UE (action 3-3-2 et 7-2-7).*

La recherche clinique et thérapeutique transnationale doit être favorisée. La France doit par l'intermédiaire du Réseau des Centres d'Investigation Clinique pérenniser sa participation au réseau ECRIN (European Clinical Research Infrastructures Network), coordonné par l'Inserm, dont l'objectif est de faciliter la recherche clinique par delà les frontières, de jouer un rôle de support aux promoteurs (académiques ou industriels) dans la réalisation d'études multinationales, stimulant la compétitivité de la recherche institutionnelle comme la capacité des industries à développer de nouveaux médicaments plus rapidement, donc à moindre coût. Le Ministère de la Recherche va déléguer à l'INSERM la représentation française et la contribution de la France à ECRIN.

- *Favoriser la coopération européenne et internationale dans le domaine des bases de données, de la recherche et du médicament et la mise à disposition des rapports de recherche financés par la DG recherche (action 3-3-3, 2-2-9, 4-1-3 et 7-1-7).*

Il faut également encourager la constitution de registres ou bases de données internationaux et la mise en place d'un cadre réglementaire adapté et d'un financement par une ligne budgétaire communautaire dédiée aux maladies rares (action 7-1-2) pour des activités structurantes. Les recommandations pour l'établissement et la gestion des bases de données et registres établies par la DG SANCO doivent être diffusées.

- *Identifier parmi les Centres d'Investigation Clinique (CIC), ceux concernés par les essais thérapeutiques sur les Maladies rares, les mettre en réseau et favoriser la mobilité de leurs personnels (action 3-3-4).*

Les Centres d'Investigation Clinique sont des infrastructures de recherche clinique mises à disposition des investigateurs (biologistes, chercheurs, cliniciens), implantés dans les CHU pour permettre le développement d'une recherche clinique d'excellence. Il faut identifier les CIC impliqués dans les essais thérapeutiques sur les maladies rares, favoriser leur mise en réseau et leurs relations avec les centres de références et permettre la mobilité de leurs personnels vers les centres de référence et des centres de compétences dans le cadre de protocoles thérapeutiques spécifiques, et dans le cadre éventuel d'un partenariat avec les industriels. Trois postes sont prévus à cet effet.

- *Mettre en place un blog permettant aux centres de référence d'échanger, notamment sur les essais thérapeutiques de médicaments existants dans des indications hors AMM et sur les résultats obtenus y compris négatifs (action 3-3-5, 4-5-3 et 6-4-3).*

L'échange d'informations entre les centres d'une même filière, et avec d'autres centres d'expertise européens est parfois insuffisant. Les essais thérapeutiques en cours, en particulier ceux qui portent sur des médicaments existants dans des indications hors AMM ne sont pas régulièrement signalés. Les essais dont les résultats sont négatifs ne sont pas toujours proposés, ou acceptés pour publication. Un blog sera développé et permettra une interaction rapide entre les experts.

AXE 4 : MÉDICAMENTS SPÉCIFIQUES

Les médicaments utilisés dans le traitement des maladies rares regroupent à la fois des molécules innovantes (les médicaments orphelins), des médicaments courants utilisés pour les maladies fréquentes, récents ou anciens souvent utilisés hors AMM pour les maladies rares et des moyens thérapeutiques non médicamenteux (thérapie cellulaire, thérapie génique...).

Dans tous les cas, les contraintes de sécurité et de démonstration d'efficacité se heurtent à la rareté des malades concernés. Par ailleurs, l'espoir des individus, atteints de maladie chronique et souvent grave, d'avoir rapidement à disposition les nouveaux traitements doit être pris en compte.

Le règlement communautaire 141/2000 a donné aux médicaments orphelins, une exclusivité commerciale de 10 ans et autorisé des aides financières nationales. Toutefois ce règlement est loin d'avoir réglé l'ensemble des difficultés. Certaines phases de développement ne sont pas couvertes par des aides ; les aides existantes sont insuffisamment connues ; la commercialisation sous autorisation temporaire d'utilisation ne comporte pas d'obligation de recueil de données sur l'efficacité ; le marché et les prix des médicaments désignés orphelins souffrent d'un manque de transparence.

Pour les autres médicaments, notamment les nombreuses molécules anciennes utilisées hors AMM, le développement clinique se heurte à de nombreuses difficultés et au peu de motivation des industriels, posant parfois le problème de la sécurité et de l'efficacité de leur utilisation. Des arrêts de commercialisation peuvent survenir, pour peu que les indications de ces produits de santé dans les maladies fréquentes diminuent, même en l'absence d'alternative thérapeutique pour les maladies rares.

Plusieurs des constats qui ont fondé les travaux du groupe de concertation avaient été soulevés par le HCSP dans son évaluation du Plan national maladies rares 2004-2008 : il importe de bien identifier les mesures qui peuvent faire levier pour favoriser le développement des médicaments mis à la disposition des malades.

Les actions de l'axe 3 sur les essais thérapeutiques complètent celles de cet axe.

1. Les objectifs de l'axe

Les objectifs du plan national maladies rares 2010-2014 pour l'axe 4 sont au nombre de 6 :

- Promouvoir et faciliter l'investissement industriel dans le développement des médicaments spécifiques ;
- Améliorer la connaissance du modèle de production des médicaments et de fixation des prix ;
- Améliorer la connaissance sur l'utilisation des médicaments spécifiques ;
- Sécuriser les conditions de prescription d'examen, de médicaments et de dispositifs médicaux dans le champ des maladies rares ;

- Faciliter les conditions de fabrication et de dispensation des médicaments expérimentaux ;
- Prévenir les ruptures de commercialisation et tenter d’y répondre.

2. Les actions

Objectif 1 : Promouvoir et faciliter l’investissement industriel dans le développement des médicaments spécifiques.

Trois actions concourent à cet objectif :

- *Organiser un guichet unique pour l’aide à l’élaboration et à la mise en œuvre de projets (recherche publique-privée, réseaux européens de référence...) sur le plan administratif et méthodologique y compris au niveau UE (DG recherche et DG Sanco) (action 4-1-1, 3-1-7 et 7-2-6).*

Il s’agit de favoriser l’émergence de projets de développement de médicaments ou de dispositifs médicaux pour la prise en charge de maladies rares, émanant de chercheurs publics ou privés ou de réseaux européens de référence, notamment en faisant mieux connaître les dispositifs d’aides existants, en orientant les acteurs et en apportant une aide concrète (administrative et méthodologique) au montage de dossiers de demande de subvention, y compris au niveau communautaire, en s’appuyant notamment sur les CIC impliqués dans le champ des maladies rares.

- *Identifier au sein du fonds « Innobio » une capacité d’investissement spécifiquement dédiée au développement de produits de santé destinés à la prise en charge des maladies rares (action 4-1-2).*

Il est important de s’appuyer sur un organisme de support financier tel que le fonds Innobio créé par le Conseil stratégique des industries de santé (CSIS) dédié aux entreprises impliquées dans le développement de produits de santé et des biotechnologies. Cette capacité d’investissement permettra d’intervenir en fonds propres dans les sociétés porteuses de projets concernant les maladies rares. Les modalités de fonctionnement et de retour sur investissement de ce fonds doivent être compatibles avec la durée nécessaire au développement et avec les spécificités du secteur des maladies rares.

- *Favoriser la coopération européenne et internationale dans le domaine des bases de données, de la recherche et du médicament et la mise à disposition des rapports de recherche financés par la DG recherche (action 4-1-3, 3-3-3, 2-2-9 et 7-1-7).*

Une telle action communautaire aura des répercussions majeures sur la recherche et la production de médicaments.

Objectif 2 : Améliorer la connaissance du modèle de production des médicaments et de fixation des prix.

- *Diligenter une enquête annuelle afin de disposer de données complètes et objectives sur le marché des médicaments désignés comme orphelins ainsi que sur les entreprises qui les développent et les exploitent (action 4-2-1).*

Il convient d'accroître la transparence sur le coût réel et les dépenses induites par les médicaments désignés comme orphelins. Ne seront communiquées que les informations respectant les clauses de confidentialité, notamment celles du comité économique des produits de santé et des bases de données. Un rapport annuel sera présenté au COSL.

Objectif 3 : Améliorer la connaissance sur l'utilisation des médicaments spécifiques.

Deux actions sont prévues à ce titre :

- *Créer un groupe d'observation de l'utilisation des médicaments hors AMM et des produits non remboursés utilisés dans le champ des maladies rares (rapport annuel au COSL) (action 4-3-1).*

De nombreux médicaments sont utilisés dans la prise en charge des maladies rares en dehors des indications de leur AMM. L'utilisation dans ce cadre n'est pas toujours bien documentée et un risque pour les patients auxquels ils ont été prescrits ne peut être exclu. Il faut organiser avec les centres de référence un recensement des utilisations hors AMM et des produits non remboursés, afin d'identifier les situations insuffisamment documentées. Ce repérage pourra servir de base pour les actions à conduire en termes d'études, de prise en charge par l'assurance maladie ou encore pour la veille sur les arrêts de commercialisation. Un groupe de travail composé notamment de représentants de l'AFSSAPS, du LEEM et des centres de référence et des centres de compétences sera créé à cet effet.

- *Recueillir dans le cadre du dispositif ATU et PTT, les données relatives à l'efficacité et à la tolérance des médicaments et renforcer, si nécessaire, le suivi du médicament en vie réelle (action 4-3-2).*

Les données dont disposent les autorités sanitaires sur les médicaments utilisés dans le traitement des maladies rares sont limitées, en raison du faible nombre des malades. Les médicaments désignés comme orphelins sont souvent l'objet d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU) de cohortes ou nominatives en amont de l'AMM. D'autres médicaments sont utilisés, parfois depuis des années, dans le cadre d'ATU nominatives. Seules les ATU de cohortes sont obligatoirement soumises à un protocole d'utilisation thérapeutique avec recueil d'informations.

Il faut tirer partie de la commercialisation sous ATU, pour organiser, dans le cadre d'une collaboration avec l'industrie, la mise en place d'un suivi des malades traités afin de recueillir des données non seulement de tolérance, mais également d'efficacité en vie réelle, qui viendront enrichir la connaissance des produits concernés.

Dans la même perspective, la mise en place d'un recueil des données de tolérance et d'efficacité des médicaments inscrits sur la liste hors T2A (« liste en sus ») et utilisés hors AMM dans le cadre d'un protocole temporaire de traitement (PTT) pour une maladie rare, doit être instaurée, bien que les conditions de mise en œuvre soient plus difficiles.

L'octroi d'ATU de cohorte par l'AFSSAPS sera assorti de l'obligation d'un suivi des patients portant sur la tolérance et l'efficacité. L'AFSSAPS demandera un suivi analogue pour les ATU nominatives, dès lors que le nombre de patients français inclus dans les essais

thérapeutiques dépassera un certain ratio. Pour les PTT, une réflexion préalable s'impose qui pourra être menée par l'AFSSAPS.

Dans tous les cas le suivi post AMM des patients devra s'appuyer sur le réseau mis en œuvre par la DG SANCO.

Objectif 4 : Sécuriser les conditions de prescription d'examens, de médicaments et de dispositifs médicaux dans le champ des maladies rares.

Deux actions sont retenues :

- *Généraliser l'encadrement des primo-prescriptions de médicaments et des tests diagnostiques innovants et/ou coûteux en s'appuyant sur l'expertise des filières MR (action 4-4-1 et 1-3-5).*

Afin de mieux encadrer la prescription, il est proposé de subordonner de manière systématique la prise en charge par l'assurance maladie des médicaments utilisés dans le traitement des maladies rares à une validation de la prescription initiale par la filière MR concernée (validation *a posteriori* pour les situations d'urgence). La même mesure s'appliquera aux tests diagnostiques innovants et/ou coûteux.

- *Soutenir, dans le contexte de la révision de la directive relative à la pharmacovigilance, la proposition visant à permettre la notification directe des effets indésirables par les patients (action 4-4-2 et 7-1-8).*

La loi n° 2009-879 du 21 07 2009 prévoit la possibilité pour les patients et les associations agréées de patients de signaler directement les effets indésirables des médicaments visés à l'article L.5121-1 du code de la santé publique. La Commission européenne procède actuellement à la révision de dispositifs concernant la pharmacovigilance et va dans le même sens. La France soutient cette proposition, particulièrement opportune dans le domaine des maladies rares, et compte prendre rapidement des initiatives en ce domaine.

Objectif 5 : Faciliter les conditions de fabrication et de dispensation des médicaments expérimentaux.

Trois actions concourent à cet objectif :

- *Faciliter la fabrication des médicaments expérimentaux développés par les promoteurs institutionnels (action 4-5-1).*

Il est possible de soutenir les promoteurs institutionnels porteurs d'essais thérapeutiques, en facilitant, via l'EPRUS et des organismes type AGEPS, la fabrication et le conditionnement des médicaments expérimentaux.

- *Autoriser la dispensation de certains médicaments disposant d'une AMM par les pharmacies d'officine, dans le cadre d'un essai clinique autorisé (action 4-5-2).*

Les médicaments expérimentaux ne peuvent pas, en l'état actuel de la réglementation, être délivrés dans les pharmacies d'officine, ce qui oblige les patients inclus dans des essais à se

les procurer dans les hôpitaux, même s'il s'agit du développement pour une maladie rare d'un médicament ayant une AMM pour une autre indication.

Il faut favoriser l'inclusion des malades dans des essais cliniques, en simplifiant leurs démarches par la délivrance dans les officines de ville de certains médicaments expérimentaux bénéficiant d'une AMM et non réservés à l'usage hospitalier.

- *Mettre en place un blog permettant aux centres de référence d'échanger, notamment sur les essais thérapeutiques de médicaments existants dans des indications hors AMM et sur les résultats obtenus y compris négatifs (action 4-5-3, 3-3-5 et 6-4-3). (cf. supra action 3-3-5)*

Objectif 6 : Prévenir les ruptures de commercialisation et tenter d'y répondre.

Aucune veille n'est actuellement effectuée sur les médicaments utilisés pour la prise en charge des maladies rares, en dehors des indications de leur AMM ou en dehors de leur périmètre de remboursement, et susceptibles d'être l'objet d'un arrêt de commercialisation.

Deux actions sont prévues pour améliorer le système existant :

- *Organiser un dispositif de veille des arrêts possibles de commercialisation en s'appuyant notamment sur les constats du groupe d'observation de l'utilisation des médicaments hors AMM et des produits non remboursés (action 4-6-1).*
- *Renforcer le dispositif réglementaire relatif aux arrêts de commercialisation (action 4-6-2).*

A partir du recensement de l'utilisation des médicaments hors AMM, il est proposé de mettre en place un dispositif de veille active permettant de repérer les médicaments susceptibles de faire l'objet d'un arrêt de commercialisation préjudiciable aux malades. Il importe de garantir, par une modification des dispositions réglementaires en vigueur, qu'un médicament utilisé pour la prise en charge de maladies rares sans alternative thérapeutique, ne puisse faire l'objet d'un arrêt de commercialisation avant un délai d'un an, délai pendant lequel une solution de relais devra être trouvée. Un chargé de mission sera recruté à l'AFFSAPS à cet effet.

AXE 5 : PRISE EN CHARGE FINANCIÈRE ET REMBOURSEMENTS

La question de la prise en charge financière est un préalable incontournable pour l'efficacité du plan au niveau de ses objectifs primordiaux : assurer l'équité pour l'accès aux soins, améliorer la qualité de vie, simplifier la vie des malades.

L'équité géographique ne peut être respectée que si les règles sont claires et identiques d'une caisse à l'autre. Le rapport du HCSP sur le premier plan national maladies rares a souligné la fréquence des difficultés, variables selon les régions, et la complexité des démarches pour certains malades qui cherchent à accéder à une prise en charge globale et à une insertion sociale acceptable. Cependant, les difficultés de prise en charge et de remboursement pour les maladies rares sont difficiles à repérer et à mesurer avec précision. Au niveau local, on constate de nombreux refus de prise en charge et des situations de financements temporaires et partiels au titre de l'action sociale des caisses, sans que ces situations ne remontent au niveau national, permettant alors de mesurer l'ampleur des difficultés.

Dans le cadre du plan national maladies rares 2004-2008, la mise en place d'un comité « maladies rares » inter-régimes au niveau de l'UNCAM a constitué, une avancée réelle pour les malades et leurs proches. Mais la création d'un groupe de travail permanent sur les questions de prise en charge et de remboursement (notamment pour les médicaments utilisés hors AMM) telle qu'elle avait été actée, n'a jamais vu le jour.

1. Les objectifs de l'axe

Il s'agit :

- d'harmoniser, de prioriser, simplifier et sécuriser les modalités de prise en charge des dispositifs et médicaments utilisés hors AMM et des produits non remboursés,
- de faciliter le remboursement des prises en charge complexes et multidisciplinaires,
- d'améliorer les dispositifs d'information sur les droits et prestations des malades et de mettre en place les dispositifs adaptés de réclamation.

2. Les actions

Objectif 1 : Prioriser, simplifier et sécuriser les modalités de prise en charge des dispositifs et médicaments utilisés hors AMM et des produits non remboursés.

- *Simplifier les modalités de production des PNDS et de recommandations par les filières MR et apporter un soutien méthodologique à leur élaboration (action 5-1-1 et 6-2-1).*
- *Etablir, en lien avec les filières MR et les associations de malades, un programme priorisé d'élaboration de PNDS et de recommandations de bonnes pratiques, en s'appuyant notamment sur les constats du groupe d'observation des médicaments hors*

AMM et des produits non remboursés (rapport annuel à produire au COSL) (action 5-1-2 et 1-3-1).

Le PNMR 2005-2008 dans son axe 2 se proposait de « reconnaître la spécificité des maladies rares » et demandait aux centres de référence sous le contrôle de la HAS, « de constituer progressivement des protocoles nationaux de diagnostic et de soins afin de permettre la prise en charge par l'Assurance maladie, de médicaments et produits, y compris hors AMM, indispensables pour les maladies rares ».

Le PNDS est la pierre angulaire de la prise en charge, tant dans son volet qualité que dans son volet financier, destiné à l'harmonisation des pratiques sur le territoire. Les associations de malades, comme d'autres acteurs, ont un besoin important de cet outil. Ces PNDS comportent deux volets :

- le protocole de diagnostic et de soins qui précise les modalités de la prise en charge médicale des patients et permet son harmonisation sur l'ensemble du territoire. Les critères de diagnostic, les recommandations pour la prise en charge médicale de la maladie et l'échéance de réexamen du droit à l'ALD y figurent, ainsi qu'une synthèse de deux pages à l'attention du médecin généraliste, qui devrait lui être adressée de manière plus systématique.
- la liste des actes et prestations nécessités par le traitement pour lesquels le ticket modérateur est supprimé. Des prestations et produits hors liste ou habituellement non pris en charge ou remboursés peuvent être proposés dans cette liste sous condition de justification médicale, dès lors qu'ils sont jugés nécessaires à la prise en charge.

Le PNDS est rédigé par les experts du centre de référence, accompagnés au long du processus par un chef de projet de la HAS qui en assure le contrôle et la validation finale.

Au 2 avril 2010, 28 PNDS ont été validés et mis en ligne. L'implication des centres de référence s'avère variable : l'élaboration d'un PNDS apparaît longue au regard des besoins des malades et lourde en regard de l'argumentaire qui peut se limiter à des consensus d'experts. Il faut donc en simplifier la procédure, notamment en prenant en compte les recommandations internationales validées par les centres de référence. Pour que les PNDS puissent être mis à la disposition des professionnels de santé et des organismes d'Assurance Maladie, dans des délais raisonnables, il faut que l'élaboration en soit plus réactive et hiérarchisée.

L'objectif de l'action est donc d'établir une liste des PNDS à élaborer, classés par priorités. Cette liste élaborée en lien avec les filières et les associations de malades sera soumise pour avis au COSL. Il est prévu d'apporter aux centres de référence un soutien méthodologique et logistique plus important, en invitant la HAS à mobiliser des moyens supplémentaires pour l'assurer, en augmentant la dotation MIG des centres de référence pour la mission d'expertise, et en formalisant un contrat d'engagement réciproque entre le centre de référence et la HAS, au moment de la mise en œuvre du PNDS, précisant le rôle de chacun et le calendrier. Les PNDS seront limités en volume. Ils n'ont pas vocation à se substituer aux recommandations internes à la filière pour optimiser et harmoniser la prise en charge. En parallèle de cette montée en charge des PNDS, les centres de référence pourront soumettre à la HAS, pour validation, des recommandations de bonnes pratiques. Cette approche simplifiée sera à privilégier, en particulier pour les maladies très rares lorsque les références bibliographiques sont peu nombreuses.

- *Etablir, en lien avec les filières MR et les associations de malades, un programme priorisé d'instruction des demandes de prise en charge des dispositifs et médicaments hors AMM et des produits non remboursés, dans le cadre de l'article 56 (action 5-1-3).*
- *Alléger la procédure de mise en œuvre de l'article 56 et, le cas échéant, modifier ce dispositif (action 5-1-4).*

Le recours à des médicaments prescrits en dehors des indications de l'AMM ou des produits de santé non remboursables est souvent nécessaire au cours de la prise en charge des maladies rares. Les spécificités de ces affections (faible nombre de patients, peu d'études validées sur la notion de bénéfice/risque des produits, produits prescrits dans le cadre de consensus d'experts, recours à des produits dits de « confort » dans des pathologies courantes mais indispensables pour certaines maladies rares...) ne permettent pas une couverture satisfaisante des besoins dans le cadre des règles communes de prise en charge.

L'article 56 créé par la loi de financement de la sécurité sociale de 2007 a été élaboré pour répondre à ces besoins. Cet article a été conçu avec un double objectif :

- prendre en charge des produits hors AMM ou non remboursable,
- lier cette autorisation à une obligation pour les laboratoires de mettre en œuvre, lorsque cela est jugé nécessaire, un suivi des patients pour pouvoir demander une AMM spécifique.

Fin décembre 2009, 3 arrêtés seulement ont été pris dans le cadre de l'article 56. Ce faible nombre tient au caractère récent du dispositif, mais aussi à la complexité de sa mise en œuvre par l'AFSSAPS et la HAS. Il apparaît que, si l'article 56 est une avancée pour la prise en charge financière de produits ou médicaments nécessaires pour les malades atteints de maladies rares, ce recours ne pourra pas être utilisé dans certaines situations, en particulier en cas d'absence ou d'insuffisance d'études sur le bénéfice/risque des produits, rendant impossible une réponse de l'AFSSAPS sur le caractère indispensable du produit.

Ce constat incite à rechercher des alternatives de prise en charge qui répondent aux besoins des malades et assurent une équité sur l'ensemble du territoire, tout en sécurisant l'utilisation des produits.

Pour les médicaments non protégés par un brevet, peu coûteux, utilisés depuis de nombreuses années et dont l'usage est bien établi, un appel à projet pourra être lancé conformément à la procédure prévue par le code de santé publique, auprès des laboratoires et des institutionnels (établissement pharmaceutique de l'EPRUS, AGEPS....) qui pourront solliciter pour ces produits une AMM nationale¹¹. De nouvelles procédures de l'AFSSAPS permettront d'utiliser un produit, dès lors qu'il aura une AMM dans un pays de l'Union européenne.

Pour les médicaments et produits hors AMM et non remboursables (prescrits par les professionnels des centres de référence ou de compétences) qui ne répondraient pas à ces mesures alternatives et dans l'attente des PNDS correspondants, le recours au FNASS doit être maintenu. Les règles de ce recours doivent être revues, notamment la prise en compte des ressources, ceci pour assurer une équité de traitement sur tout le territoire. L'utilisation du FNASS pour les maladies rares doit être encadrée et la Cellule nationale maladies rares doit être positionnée pour les recours. A cet effet, une ligne budgétaire « maladies rares » devra être créée dans le FNASS et les référentiels pour son utilisation précisés. Ces points seront introduits dans la Convention d'objectifs et de gestion de l'Assurance maladie (COG) dont la négociation est en cours entre l'Etat et l'UNCAM.

¹¹ Article R. 5121-26, 1°

Objectif 2 : Faciliter le remboursement des prises en charge complexes et multidisciplinaires.

- *Mettre en place en ambulatoire, en lien avec les filières MR, un dispositif tarifaire facilitant les prises en charge complexes et multidisciplinaires (action 5-2-1).*
- *En milieu hospitalier, étudier, pour les maladies le justifiant, les possibilités d'évolution des crédits Missions d'Intérêt général (MIG) de soutien à l'activité de prise en charge complexe, vers une tarification à l'activité (action 5-2-2 et 1-3-6).*

Certains des individus atteints de maladies rares requièrent des soins particulièrement longs et délicats, réalisés par des paramédicaux (infirmières, kinésithérapeutes...), que la cotation des actes ne permet pas de rémunérer correctement. Ces actes peuvent en effet, demander des compétences et du temps qui ne sont pas reconnus par des nomenclatures établies sur la durée moyenne des pratiques. Il peut également être nécessaire de faire appel à des professionnels dont les actes ne sont pas cotés (diététiciennes, psychologues, ergothérapeute...). Le non financement de certaines prestations peut provoquer une interruption des soins voire un renoncement à leur recours. Le premier plan national maladies rares 2005-2008 a sensibilisé le réseau de l'assurance maladie à ces problèmes. Il convient de poursuivre et renforcer cette sensibilisation. Il faut dans un premier temps recenser les ressources existantes en répertoriant les lieux où les prestations sont déjà prises en charge, analyser les possibilités de cumul de cotations pour des soins infirmiers, puis améliorer la prise en charge pour des situations complexes non couvertes ou insuffisamment couvertes, dès lors que les actes sont prescrits par un centre de référence ou un centre de compétences.

Il est également important d'offrir des possibilités de prise en charge dérogatoire de proximité en ambulatoire, pour éviter aux malades des déplacements inutiles et prévenir d'éventuels goulots d'étranglement aux niveaux des filières d'expertise.

Les dérogations sont aujourd'hui accordées dans le cadre :

- du fonds national d'action sanitaire et sociale (FNASS) pour les situations complexes les plus rares ;
- de certains réseaux régionaux bénéficiant de dérogations tarifaires.

Pour les maladies très rares (une dizaine de cas) le recours au FNASS apparaît le plus opportun. La prise en charge sur le FNASS (condition de ressources et de limitation des possibilités de renouvellement) a vocation à être précisée, afin de financer les prescriptions dès lors qu'elles sont faites dans le cadre des filières maladies rares. Cette prise en charge pourra être validée si besoin par la cellule nationale maladies rares en relais du service médical local. Cette inscription d'une ligne budgétaire dédiée maladies rares se fera à titre conservatoire et sera prévue dans le cadre de la Convention d'objectifs et de gestion de l'Assurance maladie (COG). Une ligne budgétaire dédiée aux maladies rares sera prévue dans le cadre de la COG. Une analyse de l'utilisation de cette ligne dédiée sera présentée chaque année au COSL.

Pour les maladies rares dont les files actives sont plus importantes, la prise en charge dans le cadre de réseaux apparaît plus adaptée. Cependant, les dérogations tarifaires s'appuyant sur des réseaux régionaux « maladies rares » doivent désormais s'inscrire dans le cadre d'une politique de réseau définie au niveau national. Cette solution régionale a, en effet, généré des entorses à l'équité géographique dans la prise en charge de proximité, dans la mesure où les

réseaux financés au niveau régional ou inter-régional ne couvrent pas l'ensemble du territoire. Le problème n'est pas spécifique aux maladies rares et les réseaux financés dans ce champ sont peu nombreux. Aussi est-il proposé la réalisation en lien avec les filières MR d'un état des lieux des besoins non couverts, état des lieux qui devra s'appuyer dans la mesure du possible sur des recommandations de bonnes pratiques. A partir de cet état des lieux sera définie une politique nationale des réseaux. Les dérogations et/ou surcotations tarifaires ne concerneront pas toutes les filières maladies rares, ni l'ensemble des maladies.

Le passage devant la Commission de hiérarchisation des actes et prestations (CHAP) pour une inscription pérenne de certains actes à la nomenclature pourra être envisagé pour certaines problématiques transverses aux maladies rares.

En s'appuyant sur l'expérience du réseau SLA où les dérogations tarifaires ont été mises en place on peut évaluer les besoins qui devraient être couverts par le FIQS selon les hypothèses qui seront retenues quant au nombre de filières concernées et au nombre de réseaux à financer.

Objectif 3 : Améliorer les dispositifs d'information sur les droits et prestations des malades et mettre en place les dispositifs adaptés de réclamation.

- *Structurer et financer, en appui des filières d'expertise maladies rares, des réseaux de coordination et de Diffusion de l'expertise, des programmes d'Education thérapeutique, de Formation continue et d'Information (DEFI) (action 5-3-1, 6-4-1 et 7-2-8).*

L'expertise maladie rare est sollicitée par de nombreux acteurs institutionnels (AFSSAPS, UNCAM, HAS, MDPH...) mais aussi par les professionnels, les associations de malades ...

Les centres de référence ne disposent pas de la disponibilité suffisante pour assurer la diffusion de leur expertise vers tous les acteurs concernés. Il est donc indispensable d'améliorer la diffusion de l'expertise à partir des centres de référence, des centres de compétences et des filières qui les réunissent jusqu'aux acteurs de proximité.

En 2008, 5 réseaux « maladies rares » ont été recensés dans le cadre du rapport d'activité du FIQCS pour 2008. Les ARS pourront continuer à financer des réseaux dans le champ des MR, mais le portage national du plan conduit à un certain désengagement régional en la matière. Par ailleurs, le nombre important de maladies rares (6000) qui représentent une file active théorique de 3 millions de malades, ne permet pas d'envisager le financement de réseaux pour chacune d'entre elle, ni pour les 501 centres de compétences ou les 131 centres de référence. La diffusion de l'information ne peut s'organiser qu'à l'échelle nationale.

Pour cela il apparaît nécessaire de recourir à des structures innovantes qui organisent une convergence des efforts à l'extérieur de l'hôpital : les réseaux nationaux ou interrégionaux de coordination et de Diffusion de l'Expertise, des programmes d'éducation thérapeutique, de Formation continue et d'Informations (réseaux DEFI).

Ces réseaux ont vocation à :

- faciliter la diffusion de l'expertise maladies rare (PNDS et recommandations de bonnes pratiques etc...) en lien avec les partenaires institutionnels, les professionnels et les associations de malades,
- formaliser en lien direct avec les associations de malades, avec l'appui méthodologique des CRMR, des supports d'information adaptés en fonction du public visé,
- tenir à jour des annuaires de professionnels impliqués dans la prise en charge de proximité des malades. Ces annuaires ont vocation à être utilisés par l'UNCAM pour permettre la mise en place des dérogations et surcotations tarifaires,

- organiser des formations auprès de professionnels libéraux et médico-sociaux de proximité,
- proposer une éducation thérapeutique aux malades et à leur famille en milieu extra-hospitalier.
- favoriser la remontée d'informations relatives à la prise en charge de proximité vers les CRMR et les CC, par exemple en mettant en place des procédures d'alerte ou de vigilance.

Ces réseaux nationaux ou inter-régionaux de Diffusion de l'expertise, des programmes d'éducation thérapeutique, de formation et d'information (DEFI) dont l'architecture cible sera définie au niveau national seront financés en région par les ARS sur l'enveloppe Fonds d'intervention pour la qualité et la coordination des soins (FIQCS), dans le cadre des nouveaux contrats régionaux d'amélioration de la qualité et de la coordination des soins (CRAQCS) introduits par la Loi Hôpital Patient Santé Territoire.

- *Diffuser à l'occasion de l'attribution de l'ALD, des informations aux patients et à leurs médecins traitants sur les PNDS, sur leurs droits et prestations ainsi que sur les possibilités et modalités de réclamation (action 5-3-2 et 6-4-2).*

L'attribution d'ALD doit être considérée comme le moment ultime pour établir l'indispensable dialogue entre le malade, le centre de référence ou de compétences, et les acteurs de proximité, au premier chef, le médecin traitant. Le médecin traitant doit trouver des informations sur la pathologie dans le PNDS. La diffusion de ce document et d'éventuelles informations produites par les associations de malades, doit être optimisée. Toutes les parties doivent en être destinataires et la prise en charge de proximité doit se construire au plus tard à ce moment là.

- *Evaluer les besoins médico-sociaux insatisfaits en région par la réalisation d'une enquête auprès de l'ensemble des CRMR/CC et des MDPH et expérimenter des dispositifs innovants d'accompagnement des malades et des aidants (séjours de répit etc...) (action 5-3-3 et 1-2-3).*
- *Réaliser en région des expérimentations de modalités de coordination-médiation médico-sociale puis, après évaluation, généraliser l'organisation la plus adaptée (action 5-3-4 et 1-2-4).*

La mise en place concomitante des centres de référence, des centres de ressources nationaux handicaps rares et des MDPH n'a permis au cours du premier plan que d'amorcer le dialogue entre ces structures. Or, leurs interactions apparaissent indispensables pour permettre l'accompagnement des malades dans leur parcours de vie, au plus proche de leur domicile et au-delà de la seule sphère d'expertise. L'enquête commune sur les besoins médico-sociaux insatisfaits en régions, prévue dans le cadre du schéma handicap rare, constituera une étape importante dans la construction de ce dialogue en vue d'une réponse adaptée à ces besoins. Les centres d'action médico-sociale devront être associés à cette enquête.

Une fois les besoins identifiés, il conviendra :

- d'expérimenter et de développer l'intervention de nouveaux professionnels spécialisés dans l'accompagnement des personnes. Des places en établissement seront créées pour permettre un répit pour les aidants,
- de coordonner le plan avec le schéma national handicaps rares pour ceux des malades qui sont également concernés par des handicaps rares (cf. supra, action 1-2-3).

Devant la complexité de la recherche et de la compréhension de l'information ainsi que la lourdeur des démarches dans les domaines sanitaires et sociaux, les personnes malades demandent à bénéficier d'information sur les dispositifs d'aide administrative et juridique d'une part, et d'aide pour constituer des dossiers et réaliser des démarches d'autre part.

Les personnes souhaitent également, en cas de besoin, avoir recours à des professionnels en mesure de les conseiller ou d'être leurs porte-parole afin d'assurer les médiations et les coordinations nécessaires à la défense de leurs droits et à l'aboutissement de leurs projets. Ces professionnels doivent pouvoir également contribuer à la coordination des différents intervenants. Des expériences associatives ont été menées depuis plusieurs années dans cette optique et ont pu valider de telles approches dans le domaine des maladies rares. Récemment, dans le cadre du Plan Alzheimer un objectif ambitieux de 1000 coordinateurs de cas complexes inspirés des expériences de « case management » a été fixé.

Aussi, dans le cadre de ce second plan, est-il prévu d'expérimenter, en s'appuyant et en adaptant les conclusions issues de l'expérimentation MAIA (plan Alzheimer) au contexte des maladies rares, des modalités innovantes de coordination-médiation face à des situations complexes, afin d'identifier et de généraliser la formule la plus à même de répondre à ces besoins. L'enjeu est particulièrement crucial dans le champ des maladies rares, pour éviter d'ajouter aux difficultés liées à l'errance dans l'accès à la prise en charge, une errance administrative dans l'accès aux droits (cf. supra, action 1-2-4)

- *Formaliser entre les caisses d'assurance maladie et le comité inter-régimes maladies rares, un dispositif de recueil et de réponse aux réclamations (rapport annuel à produire au COSL) (action 5-3-5).*
- *Formaliser entre la Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie (CNSA) et les MDPH, un dispositif de remontées d'information sur les difficultés rencontrées relatives aux handicaps et/ou maladies rares (rapport annuel à produire au COSL) (action 5-3-6).*

Afin de répondre de manière plus précise aux besoins de remboursements, de prise en charge financière dans le champ sanitaire et social et plus largement afin de garantir de manière la plus homogène possible l'accès aux droits des malades, il importe d'organiser un dispositif de traçabilité des réclamations et des réponses qui y sont apportées (tant au niveau des caisses d'assurance maladie et de l'UNCAM que des MDPH et de la CNSA). Un rapport annuel au COSL permettra de mesurer les évolutions constatées.

Deux enquêtes qualitatives seront menées : l'une auprès des représentants d'associations, l'autre auprès des directeurs de MDPH et coordonnateurs d'équipes pluridisciplinaires. Ces enquêtes diligentées par la CNSA seront effectuées par un prestataire.

Diffuser une lettre réseau aux caisses d'assurance maladie pour préciser les modalités de prise en charge des frais de transports vers les centres de référence et les centres de compétences (action 5-3-7).

- *Rappeler le principe de la gratuité des tests diagnostiques et organiser un dispositif de recours s'appuyant sur les ARS (action 5-3-8)*

Afin d'assurer l'équité de cet accès au diagnostic il convient d'assurer la gratuité des tests diagnostiques en :

- rappelant tous les textes de principes aux établissements (DGOS),
- organisant et rendant visible les voies de recours : le recours se fera en lien avec les ARS en cas de difficultés ;
- mettant en place un suivi national des difficultés rencontrées au niveau du COSL.

AXE 6 : FORMATION, INFORMATION ET SOUTIEN AUX ACTIONS ASSOCIATIVES

La disponibilité de l'information sur les maladies rares et sur les ressources expertes les concernant est un préliminaire indispensable à toute action de santé. Si les maladies sont rares, les experts le sont aussi. Il faut donc mutualiser les connaissances et l'expertise disponibles en France et à l'étranger, et assurer leur diffusion à l'échelle la plus large possible. Les réseaux de professionnels développés autour des filières maladies rares, les associations de patients, et les nouvelles technologies de l'information et de la communication sont autant d'intermédiaires ou d'outils indispensables.

Le portail d'information Orphanet, vecteur de diffusion de ces informations en France et dans plus de trente pays européens, doit continuer à se développer, tant en France qu'en Europe, en renforçant notamment l'information sur le handicap et les situations d'urgence.

Les professionnels de santé mais aussi les professionnels sociaux et médico-sociaux doivent avoir connaissance de l'existence des maladies rares et des lieux ressources pour s'informer en cas de besoin (ainsi Orphanet et maladies rares info service). Ils doivent aussi pouvoir acquérir des connaissances de base sur l'organisation des soins et son maillage territorial. Ces connaissances de base, minimales doivent pouvoir être acquises en formation initiale (autour de 2 heures de cours).

Si la prise en charge experte et au long cours des patients relève des filières maladies rares, les informations relatives aux situations d'urgence ou de handicap générées par les MR doivent être développées et rendues accessibles aux professionnels du champ sanitaire, médico-social et scolaire en s'appuyant sur les réseaux DEFI et les associations de patients, pour permettre une adaptation continue des connaissances, tant sur le plan médical que social.

Les progrès des connaissances en génétique, le développement de l'informatique médicale et des bases de données ont généré de nouveaux métiers, indispensables au bon fonctionnement des filières de soins et de recherche maladies rares. Les professionnels qui les exercent ont souvent des statuts précaires, car leurs métiers ne sont pas les métiers hospitaliers ou universitaires habituels des soins ou de la recherche ; ils y accèdent après des parcours atypiques en formation continue plus ou moins adaptée au champ des MR.

Le domaine des maladies rares se caractérise par un dynamisme associatif particulier. Les revendications associatives sont historiquement à l'origine des premières actions gouvernementales en faveur des maladies rares. Plus de 250 associations nationales de personnes concernées par des maladies rares mènent des actions quotidiennes d'information, d'accompagnement et de soutien permettant un accès effectif aux droits spécifiquement liés à la rareté des maladies. Chaque maladie a des spécificités de prises en charge qui souvent, ne sont pas connues des acteurs des dispositifs de droit commun. Le rôle des associations est de capitaliser ces expertises et de les mettre au service des malades. Elles sont aussi les vigies scrutant à l'horizon les améliorations des dispositifs ou leurs dysfonctionnements. La nécessité de leurs actions est unanimement reconnue. Cependant, dans leur très grande majorité, les associations manquent fortement de moyens financiers pour se développer.

1. Les objectifs de l'axe

Les objectifs du plan national maladies rares 2010-2014, pour ce qui concerne la formation, l'information et le soutien aux actions associatives sont donc :

- de promouvoir les métiers nécessaires à la prise en charge des maladies rares,
- de formaliser l'expertise maladies rares et de produire de l'information,
- de dispenser les formations initiales nécessaires à la prise en charge des maladies rares,
- d'assurer la disponibilité et la diffusion de l'expertise, de l'information et des programmes de formation continue,
- de soutenir les actions des associations sur des projets transversaux et/ou innovants.

2. Les actions

Objectif 1 : Promouvoir les métiers nécessaires à la prise en charge des maladies rares.

- *Promouvoir les métiers (bourses d'études ou autres...) et offrir les perspectives statutaires et de carrières nécessaires à l'expertise MR (techniciens d'études cliniques, attachés de recherche clinique, biostatisticiens, bioinformaticiens, conseillers en génétique, coordonnateurs etc...) (action 6-1-1).*

L'importance de nouveaux métiers très divers, comme les conseillers en génétique, les coordonnateurs de soins, les biostatisticiens, les bio informaticiens, est apparue dès la mise en œuvre du premier plan national maladies rares 2005-2008, même si aucun de ces métiers n'est réellement spécifique des maladies rares. L'absence de statut pour la plupart de ces métiers pour lesquels des postes sont cependant créés et financés conduit à leur placement par les hôpitaux sur des grilles diverses, et des emplois contractuels. Le même problème peut se poser pour les techniciens d'étude clinique ou les attachés de recherche clinique. Diversité des statuts et des rémunérations, emplois précaires, absence de perspectives de carrière, illustrent l'absence de reconnaissance et sont des agents puissants de démotivation. Il est nécessaire de répertorier les nouveaux métiers nécessaires à l'expertise des MR et de les identifier pour offrir des perspectives statutaires et de carrières à ces professionnels. Il faut notamment reconnaître et développer les métiers de conseiller en génétique et de coordinateur de soins.

Objectif 2 : Formaliser l'expertise maladies rares et produire de l'information.

- *Simplifier les modalités de production des PNDS et de recommandations par les filières MR et apporter un soutien méthodologique à leur élaboration (action 6-2-1 et 5-1-1).*

Les PNDS produits par les centres de référence sous le contrôle de la HAS pendant le PNMR 2005-2008 l'ont été au terme d'une procédure lourde. Il convient, pour en accélérer la production de doter les centres de référence et la HAS de moyens supplémentaires, d'en

simplifier l'élaboration chaque fois que possible sous réserve du maintien de la rigueur scientifique nécessaire. Dans ce but, un soutien méthodologique et logistique sera apporté aux centres de référence et l'HAS sera invitée à mobiliser davantage de moyens.

La recommandation de bonnes pratiques édictée par un expert et validée par la HAS pourra dans certains cas se substituer au PNDS (cf. supra, action 5-1-1).

- *Développer le contenu du portail et les documents produits par Orphanet, et améliorer son ergonomie (action 6-2-2).*
- *Améliorer et diffuser les connaissances et la documentation sur les conséquences des maladies rares en termes de handicap (action 6-2-3).*

Orphanet s'est imposé comme le portail de référence pour les maladies rares, avec la mise en ligne de produits destinés à différents publics (Encyclopédie Grand Public, Orphanet Urgences, Orphanews...) et de nouveaux produits destinés entre autres à mieux faire connaître le dispositif de soins et médico-social (les Cahiers d'Orphanet). Ces outils d'information ont été développés en collaboration avec les centres de référence MR, les associations de malades et le ministère chargé de la santé.

Cette réalisation remarquable se doit à l'évidence d'être poursuivie et renforcée en favorisant l'accessibilité et la hiérarchisation de l'information relative à l'organisation des filières maladies rares. Il paraît nécessaire de produire parallèlement une nouvelle édition « papier » des principales données Orphanet françaises disponibles (filières de diagnostic, de soins, et de prise en charge médicale et sociale), plus facile à utiliser dans les petites structures. Par ailleurs, la description des maladies rares de l'Encyclopédie Orphanet grand public sera enrichie d'informations sur les limitations fonctionnelles et les restrictions de participation à la vie en société, entraînées par ces maladies, afin de fournir aux professionnels du champ du handicap des données leur permettant de prendre en compte de façon optimale les besoins des personnes.

Les liens entre maladies rares et handicap d'une part et d'autre part handicaps rares, sont insuffisamment documentés. Beaucoup de maladies rares commencent pendant l'enfance et ont un retentissement sur la scolarité puis sur l'insertion professionnelle. Certaines s'accompagnent de troubles du comportement difficilement compréhensibles quand la maladie est mal connue. Les professionnels des champs sanitaire, médico-social ou scolaire ont besoin d'informations pour moduler leurs accompagnements.

Plusieurs acteurs du champ social, de l'éducation et du handicap sont apparus sur la scène pendant la période du premier plan et les liens n'ont pas toujours été tissés ou approfondis avec le monde des maladies rares. On citera l'ANESM, agence d'évaluation de la qualité des établissements et services sociaux ou médico-sociaux, les MDPH (maisons départementales des personnes handicapées), la CNSA (caisse nationale de solidarité pour l'autonomie), l'institut de formation et de recherche pour les jeunes handicapés (INS HEA) qui héberge le site Integrascal source de documentation pour les enseignants et professionnels de l'éducation nationale amenés à accueillir des enfants malades. ([http : //www.integrascal.fr](http://www.integrascal.fr))

Il faut mieux décrire les maladies rares en termes de handicap, enrichir l'information sur la prise en charge fonctionnelle, créer des fiches et un site d'informations handicaps rare, liés ou non aux maladies rares (ce site peut être hébergé par Orphanet ou autonome), inclure les maladies rares dans les formations organisées par l'ANESM. Ces actions seront soutenues par la CNSA et la DGS.

- *Développer et diffuser des recommandations de bonnes pratiques en situation d'urgence, dont les cartes d'urgence (action 6-2-4).*

La prise en charge des maladies rares est souvent très spécifique, qu'elles soient à l'origine de situations d'urgence ou que le malade soit vu aux urgences pour une autre raison. Le plan national maladies rares 2005-2008 a permis de développer deux types de produits complémentaires susceptibles d'améliorer la prise en charge des malades atteints d'une MR aux urgences : les Cartes de soins et d'urgence et les recommandations Orphanet Urgences.

Les Cartes de soins et d'urgence ont été élaborées sous l'égide de la DGS par les CR et les associations de malades. Contenant des informations médicales personnelles du malade fournies par le médecin du centre de référence ou de compétences, elles sont un élément de la coordination de soins. Elles contiennent également des informations plus générales sur la prise en charge à l'intention des professionnels (en français et en anglais), ainsi qu'un volet d'information à l'intention des non-professionnels (le malade lui-même, sa famille, le personnel enseignant, etc.). Entre 2006 et 2009, 25 cartes ont ainsi été diffusées. L'évaluation des 18 premières cartes d'urgences éditées pendant le PNMR 2005-2008 est en cours, et va permettre de déterminer leur impact et d'envisager les modifications à y apporter, en parallèle avec Orphanet Urgences, et en réfléchissant au support le plus adapté pour les malades et les soignants (carte, clef USB, DMP...).

Orphanet Urgences est une collection de recommandations de prise en charge en cas d'urgence à l'intention des professionnels des urgences, produits par les CR et les associations de malades, coordonnées par Orphanet, et soumises à comité de lecture (médecins urgentistes, sociétés savantes, centres de référence). Leur méthodologie de production est adaptée des recommandations de l'HAS en matière de recommandations de bonnes pratiques. Elles sont structurées en deux parties : l'une pour le SAMU et l'autre pour les urgences hospitalières, et contiennent des recommandations détaillées directement utilisables lors de la prise en charge d'une maladie particulière. Un comité de pilotage a identifié une première liste de maladies à intégrer dans le dispositif. Leur production a commencé fin 2007.

- *Développer la mise en place de programmes d'éducation thérapeutique par les filières MR, les réseaux (DEFI) et les associations. (action 6-2-5).*

Dans le champ des maladies rares, l'éducation thérapeutique constitue un enjeu particulier eu égard à la chronicité de ces maladies, et au nombre limité d'experts. La loi HPST a précisé le cadre de l'éducation thérapeutique du patient et un guide méthodologique a été élaboré en commun par la HAS et l'INPES. Les filières maladies rares, en collaboration avec les réseaux DEFI (cf. supra, action 5-3-1) et les associations, pourront construire des programmes en la matière. Une aide est prévue pour la formation des professionnels et l'impression des documents.

Objectif 3 : Dispenser les formations initiales nécessaires à la prise en charge des maladies rares.

- *Généraliser dans les Facultés de médecine les 2 heures en formation initiale des médecins sur la connaissance des MR et du dispositif MR. (action 6-3-1).*
- *Développer un partenariat entre les enseignants des CRMR/CC, Orphanet et l'Université médicale virtuelle francophone (UMVF) pour promouvoir la mise en ligne*

sur le site de l'Université médicale virtuelle francophone des cours réalisés dans les cursus des médecins spécialistes (action 6-3-2 et 7-2-9).

- Assurer 2 h sur les « maladies rares et le dispositif MR » dans l'unité d'enseignement « santé publique » du cursus de formation initiale des sage-femmes et des paramédicaux, en particulier les formations infirmières (IFSI et autres organismes de formation paramédicaux) (action 6-3-3).
- Assurer 2h sur les « maladies rares et les dispositifs MR » dans le cursus de formation initiale des professions sociales (action 6-3-4).

Tous les professionnels de santé, qu'ils soient médecins, sages femmes ou paramédicaux doivent bénéficier d'une sensibilisation aux MR en formation initiale, comme prévu dans les objectifs d'enseignements du deuxième cycle des études médicales depuis plusieurs années, et dans les nouvelles maquettes des diplômes des autres professionnels.

Compte tenu de la rareté de l'expertise et des experts, il faut encourager les universitaires spécialistes des MR à mettre leur enseignement en ligne, avec la collaboration d'Orphanet, en s'appuyant sur l'Université Médicale Virtuelle Francophone, centre de ressources interactif dans le domaine de la santé pour les professionnels, qui a vocation à constituer un centre d'information tant pour les professionnels de santé que pour le public.

Objectif 4 : Assurer la disponibilité et la diffusion de l'expertise, de l'information et des programmes de formation et de développement professionnel continu.

- Structurer et financer, en appui des filières d'expertise maladies rares, des réseaux de coordination et de Diffusion de l'expertise, des programmes d'Education thérapeutique, de Formation continue et d'Information (DEFI) (action 6-4-1, 5-3-1 et 7-2-8).
- Diffuser à l'occasion de l'attribution de l'ALD, des informations aux patients et à leurs médecins traitants sur les PNDS, sur leurs droits et prestations ainsi que sur les possibilités et modalités de réclamation (action 6-4-2, 5-3-2).

L'information doit être accessible au plus près du patient en lien étroit avec les filières d'expertise maladies rares françaises.

Les experts des centres de référence pourront s'appuyer, pour diffuser leurs savoirs au-delà de leurs filières, notamment auprès des partenaires institutionnels (santé, justice, éducation nationale, prestations sociales, assurance maladie...) sur des réseaux nationaux ou inter-régionaux de coordination et de Diffusion de l'expertise, des programmes d'Education thérapeutique, de Formation continue et d'Information (DEFI) (cf. supra, action 5-3-1).

Les médecins de famille, qui suivront tout au plus quelques patients atteints de MR au long de leur carrière doivent être aidés, au moment du diagnostic de MR et de l'inscription en ALD, en recevant systématiquement, tout comme la famille, une information sur les bonnes pratiques de prise en charge médical et sociale du patient. Le lien avec la filière maladies rares créé à cette occasion doit être prolongé et renforcé (cf. supra, action 6-4-2).

- *Mettre en place un blog permettant aux centres de référence d'échanger, notamment sur les essais thérapeutiques de médicaments existants dans des indications hors AMM et sur les résultats obtenus y compris négatifs (action 6-4-3, 3-3-5 et 4-5-3).*

Les échanges entre centres de référence seront facilités par la mise en place d'un blog permettant aux centres de référence d'échanger, notamment sur les essais thérapeutiques de médicaments existants dans des indications hors AMM.

- *Mettre en place un outil permettant d'évaluer et de répondre aux besoins en compétences des professionnels de santé sur les maladies rares, en lien avec les sociétés savantes (action 6-4-4).*
- *Inscrire la sensibilisation aux maladies rares dans les modules de formation proposés pour le développement professionnel continu des professions médicales (action 6-4-5).*
- *Inscrire la sensibilisation aux maladies rares dans les modules de formation continue proposés pour les professionnels du secteur social (action 6-4-6).*

Tous les professionnels du sanitaire et du social devraient pouvoir avoir accès à une information complémentaire sur les MR dans le cadre de la formation ou du développement professionnel continu, en lien avec les filières MR et les sociétés savantes. Une maquette pédagogique préalablement établie et largement diffusée pourra y contribuer.

- *Pérenniser Orphanet et en faciliter la gouvernance européenne (action 6-4-7, 7-2-10).*
- *Organiser la mise en place d'un numéro unique de renseignement téléphonique MR en lien avec le projet de numéro unique européen (action 6-4-8, 7-2-12).*
- *Organiser une communication institutionnelle récurrente (4 Ministères) sur les Maladies Rares et le dispositif de prise en charge des MR et soutenir l'organisation d'une conférence internationale sur « Le Plan français et les expériences des autres pays » (action 6-4-9, 7-2-12).*
- *Promouvoir l'amélioration de la communication et de la diffusion de l'information européenne et internationale (action 6-4-10, 7-1-9)*

Pour promouvoir l'amélioration de la communication et de la diffusion de l'information européenne et internationale, tant pour les professionnels que les patients et le public, plusieurs actions sont nécessaires :

- Orphanet doit continuer d'être soutenu par le ministère de la santé et l'Inserm. D'autres pays d'Europe et l'Union européenne participent à ce soutien et une convergence des efforts est nécessaire.
- Maladies Rares Info Service (MRIS) est un service d'informations personnalisé sur les maladies rares par téléphone ou courrier électronique¹² : Il a mission d'écouter, d'informer et d'orienter toute personne concernée par une maladie rare, et enregistre chaque année autour de 7000 appels. Il convient de maintenir l'aide dont il bénéficie

¹² 0810 63 19 20 ; [www. Maladiesraresinfo.org](http://www.Maladiesraresinfo.org)

via l'INPES (ou d'autres sources) et de prévoir un soutien supplémentaire pour intégrer MRIS à la mise en place du projet de numéro unique européen. (numéro vert)

- Une communication institutionnelle récurrente (4 Ministères + INPES) sur les Maladies Rares et le dispositif de prise en charge des MR doit être instituée, notamment au moment de la journée européenne des maladies rares. Dans ce cadre, une conférence internationale sur « Le Plan français et les expériences des autres pays » sera organisée en 2011. La France a également vocation à être un relais des actions conduites au niveau de l'UE et ailleurs dans le monde.

Objectif 5 : Soutenir les actions des associations sur des projets transversaux et/ou innovants.

- *Apporter un soutien financier aux associations, à l'appui de cahiers des charges prédéfinis, sur des projets transversaux ou innovants dans le champ des maladies rares (action 6-5-1).*

Ce sont les associations de malades qui ont fait émerger la question des maladies rares comme un problème de santé publique. Ce sont elles qui, longtemps avant le premier plan maladies rares, ont sensibilisé l'opinion et mené des actions de soutien et d'accueil aux familles et aux malades, mis en place des dispositifs d'information, d'échanges, de formation, monté des projets d'accompagnement, d'éducation thérapeutique, de recherche. Elles sont des relais des pouvoirs publics et des établissements hospitaliers (centres de référence en particulier) et connaissent les besoins des malades et de leurs familles. Leur expertise est essentielle pour l'élaboration des plans et leur suivi.

Mais en dehors de quelques associations souvent anciennes et bien structurées de patients/familles de patients atteints de maladies rares ou « moins rares », capables notamment de faire appel à la générosité publique, comme l'AFM, les associations peinent à trouver un soutien pour leurs actions et leurs projets. Les fédérations existantes (Alliances maladies rares, Eurordis) en les regroupant les aident à se structurer et à se faire entendre dans les instances nationales et internationales. Orphanet les aide à se faire connaître des patients.

Si, au cours du premier plan Maladies rares, la DGS a financé des actions associatives, le nombre croissant d'associations de patients l'a conduite à renvoyer les associations vers les fédérations associatives. Il est cependant des projets particulièrement intéressants qui doivent être encouragés : enquêtes sur les besoins, montage de projets d'accueil ou d'accompagnement de malades, actions de médiation, rédaction et diffusion de documents à l'usage des malades et de leurs familles. De nombreuses actions du plan prévoient les associations comme partenaires ou comme opérateurs. Il sera également procédé annuellement à un appel à projets spécifique pour les associations, le but étant d'identifier et de soutenir des projets innovants portés par des associations de patients atteints de maladies rares.

AXE 7 : COOPÉRATION EUROPÉENNE ET INTERNATIONALE

En raison du nombre limité de malades pour chacune des maladies rares et de leur spécificité, la France a toujours plaidé pour une approche européenne de cette thématique.

Plusieurs initiatives pionnières ont été prises par la France au niveau communautaire :

- médicament orphelin : la France a initié sous sa précédente présidence de l'Union en 2000, le règlement 141/2000 du 16/12/1999 du Parlement européen et du Conseil sur les Médicaments Orphelins,
- information sur les maladies rares, via le développement de la base de données « Orphanet »,
- soutien à la coopération entre Etats membres en matière de financement de la recherche sur les maladies rares, via le projet ERA-NET, « E-Rare »¹³,
- « Réseaux européens de référence » sur les maladies rares où la France anime le groupe de travail de la Commission.

La politique communautaire a été marquée récemment par :

- la Communication COMM (2008) 679 finale de la Commission du 11 novembre 2008 sur « Les maladies rares: un défi pour l'Europe » (COM 2008 679) qui définit une stratégie communautaire destinée à aider les États membres en matière de diagnostic, de traitement et de soins pour les 36 millions de citoyens de l'UE souffrant de telles maladies.
- la Recommandation du Conseil relative à une action européenne dans le domaine des maladies

Elle promeut l'adoption de plans et de stratégies nationaux avant 2013 pour répondre aux besoins des personnes atteintes de maladies rares, en :

- améliorant la reconnaissance et la visibilité de ces maladies ;
- encourageant davantage la recherche dans ce domaine ;
- forgeant des liens entre les centres d'expertise et les professionnels dans différents pays par la création de réseaux de référence européens de manière à partager les connaissances et l'expertise ;
- soulignant l'importance du rôle des associations de patients.

¹³ Voir : <http://www.e-rare.eu/cgi-bin/index.php>

Voir : http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/rare_8_fr.htm

Voir: http://ec.europa.eu/health/ph_overview/co_operation/mobility/high_level_hsmc_fr.htm

La coopération européenne doit contribuer à regrouper les ressources limitées disponibles pour les maladies rares, actuellement dispersées entre les différents pays de l'UE. Elle doit faciliter les contacts entre les patients et les professionnels des différents États membres, l'échange de connaissances et d'informations, ainsi que la coordination, via la mise en réseau de centres d'expertise de différents pays et le recours aux technologies de «santé en ligne».

La politique française sur les maladies rares s'inscrit dans une logique de collaboration européenne et internationale. Certaines des actions référencées dans l'Axe 7 de son deuxième plan national 2010-2014 pourraient s'intégrer dans des actions conjointes ou bénéficier d'une éventuelle ligne budgétaire européenne dédiée aux maladies rares.

La nécessité de «développer une coordination européenne pour les maladies rares » était déjà inscrite dans le premier plan national maladies rares 2005-2008.

Sur les 21 actions de l'axe 7 du plan national maladies rares 2010-2014, 18 sont communes avec d'autres axes, témoignant de la dimension européenne de ce plan.

1. Les objectifs de l'axe

Il est proposé :

- de promouvoir au niveau européen et international une politique ambitieuse pour les maladies rares,
- d'améliorer l'accès au diagnostic, aux soins et à la prise en charge, la recherche et l'information sur les maladies rares en structurant les coopérations européennes et internationales à l'échelle pertinente.

2. Les actions

Objectif 1 : Promouvoir au niveau européen et international une politique ambitieuse pour les maladies rares.

- *Relayer la position de la France au sein des instances européennes et internationales. (action 7-1-1).*

Fortes de ses initiatives nationales, la France doit promouvoir la thématique des maladies rares :

- dans les travaux du comité d'experts de l'UE et les discussions sur les directives essais cliniques et soins transfrontaliers ;
- auprès d'organismes internationaux tels que l'OMS ;
- dans la coopération bilatérale intra et extra communautaire (centres experts cliniques et biologiques, recherche, production d'informations).

- *Soutenir la mise en place d'une ligne budgétaire dédiée aux maladies rares afin d'assurer la poursuite d'actions particulièrement structurantes (action 7-1-2).*

Depuis 2000, la Commission Européenne met en œuvre une politique active de soutien aux initiatives de recherche et de santé publique dans le champ des maladies rares. Le financement de ces actions se fait par des appels d'offre à durée limitée. Cette précarité est préjudiciable à celles des actions dont les effets ne peuvent être attendus qu'à long terme.

Aussi, la France est favorable à l'attribution d'un budget spécifique établi sur le long terme pour la mise en œuvre de la politique menée dans le champ des maladies rares¹⁴ et se propose de contribuer aux réflexions en cours à la Commission UE sur la possibilité d'une ligne budgétaire communautaire dédiée¹⁵. La mise en place effective de cette ligne budgétaire pourrait se faire dans le cadre du 3^{ème} programme de santé publique 2014/2019. Les discussions concernant ce budget commencent dès 2010.

- *Poursuivre le soutien au fonctionnement et au rayonnement international de la plateforme maladies rares et préciser son articulation avec la structure fédérant Orphanet, "maladies rares recherche" et la Base de données nationale MR (action 7-1-3).*

La Plateforme Maladies Rares a été créée en 2001 sous l'impulsion de l'Association Française contre les Myopathies (AFM), pour favoriser les interactions entre associations de malades, professionnels de santé et acteurs publics. Elle regroupe certains des principaux acteurs qui œuvrent, en France et en Europe en faveur des personnes atteintes de maladies rares et de leurs familles : Orphanet, le GIS-IMR, Alliance Maladies Rares, Eurordis, Maladies Rares Info Services.

Offrant ainsi une meilleure visibilité nationale, européenne et internationale et un exemple de la participation des associations de malades à des projets et actions institutionnels, elle constitue aussi un lieu de ressources. Il faudra en redéfinir les contours en fonction de l'évolution juridique et organisationnelle, notamment à la lumière de la création du numéro vert européen et de la fondation de coopération scientifique pour les maladies rares et les médicaments orphelins.

- *Promouvoir le partage de l'expertise y compris avec les pays hors UE, tout particulièrement via les réseaux européens de référence et les outils de télémédecine (action 7-1-4 et 1-1-8).*

Un des domaines qui traduit le mieux la plus value internationale est l'existence de réseaux européens de référence, d'information, de laboratoires de référence pour le diagnostic, et hors UE l'activité de réseaux internationaux d'associations de patients, et des réseaux de coopération « Nord-Nord », « Nord-Est » et « Nord-Sud ».

¹⁴ Financement des Réseaux européens de référence, soutien à la base de données Orphanet, aide aux fédérations européennes d'associations de patients, au financement de biobanques...

¹⁵ Cette proposition figurait déjà dans le document de Consultation publique de la Commission UE en 2007 « les maladies rares dans l'UE ».

L'action vise à :

- Assurer autant que possible la participation des centres d'expertise français aux « RER », et /ou contribuer à leur création ainsi qu'à leur développement, et aider les experts français qui souhaitent constituer de tels réseaux à développer leurs projets et à les gérer ;
 - Collaborer avec les pays de l'Est de l'Europe et du Sud et les soutenir pour le développement de leurs propres réseaux de patients et d'expertises ;
 - Faire bénéficier les patients français des recommandations pour la pratique clinique élaborés dans d'autres pays ou par d'autres institutions internationales et permettre la prise en compte de telles recommandations dans l'élaboration des PNDS ;
 - Soutenir les activités d'échange d'expériences par information et formation des associations de patients d'Europe et du Sud à partir des fédérations d'associations par maladies et groupes de maladies membres d'EURORDIS qui regroupe plus de 400 associations de malades, 19 Alliances Maladies Rares nationales, et une quarantaine de fédérations européennes.
- *Promouvoir l'accès aux tests diagnostiques disponibles au niveau UE et le contrôle de qualité des tests (action 7-1-5 et 1-1-9).*

Le but est d'offrir aux malades l'ensemble des tests diagnostiques disponibles en Europe, et d'optimiser la réalisation de ces tests dans un souci de qualité des résultats et de rationalisation des dépenses de santé, ce qui implique de :

- Etablir et actualiser des recommandations pour la pratique des tests diagnostiques élaborées par les réseaux de génétique nationaux et les publier sur tous supports nécessaires à leur bonne diffusion, dont Orphanet ;
 - Traduire, adapter et actualiser les recommandations élaborées par d'autres pays ou d'autres réseaux pour accélérer la standardisation des examens ;
 - Identifier les laboratoires étrangers capables de réaliser les examens non disponibles en France et en organiser la prise en charge financière, dont les frais d'envoi des prélèvements ;
 - Créer un groupe de travail européen sur les aspects réglementaires des tests transfrontaliers ;
 - Inclure dans le cahier des charges des laboratoires de référence la participation aux réseaux européens de contrôle de qualité et la coopération avec les bases de données existantes.
- *Soutenir l'identification des maladies rares, afin de leur donner une visibilité, dans les systèmes d'information de santé des états membres par la promotion d'un système de codage approprié (nomenclature Orphanet) et la production d'indicateurs communs (indicateurs projets Echi, Europlan) (actions 7-1-6 et 2-2-8).*

La France a développé un système de codage des maladies rares de portée internationale et s'efforcera de promouvoir son adoption internationale, dans l'attente de la publication de la prochaine édition de la CIM en 2014 (CIM 11) qui devrait inclure un code pour toutes les maladies rares.

Il conviendra en particulier de soutenir les activités d'Orphanet en vue de la classification des maladies rares servant à la production de la Classification Internationale des Maladies de l'OMS, ainsi que la participation de la France à la mise au point des indicateurs en Santé

Publique définis par la « Rare Diseases' Task Force » et par EUROPLAN.

- *Favoriser la coopération européenne et internationale dans le domaine des bases de données, de la recherche et du médicament et la mise à disposition des rapports de recherche financés par la DG recherche (action 7-1-7, 2-2-9, 3-3-3 et 4-1-3).*

La recherche dans le domaine des maladies rares ne peut se concevoir qu'à l'échelon européen ou international, afin d'atteindre la masse critique en terme d'expertise et de nombre de données. La France œuvrera auprès de la Commission européenne pour que les maladies rares restent une priorité du prochain programme cadre de recherche.

Le plan vise à:

- Encourager la participation des chercheurs nationaux aux projets de recherche collaboratifs internationaux ;
- Encourager l'inclusion des données médico-sociales dans les registres et bases de données européennes et la participation des registres français à des réseaux internationaux de bases de données (à inclure comme critère d'évaluation de l'activité des filières) ;
- Diffuser les recommandations pour l'établissement et la gestion des bases de données et registres établis par la « *Rare Diseases' Task Force* » de la DG SANCO ;
- Favoriser la création d'un groupe de travail européen au sein de l'EMA sur les médicaments orphelins afin d'en évaluer la valeur ajoutée clinique et les bénéfices potentiels après leur AMM, notamment en termes de tarification et remboursement¹⁶.
- *Soutenir, dans le contexte de la révision de la directive relative à la pharmacovigilance, la proposition visant à permettre la notification directe des effets indésirables par les patients. (actions 7-1-8 et 4-4-2).*

La France réaffirme son soutien au règlement sur les médicaments orphelins¹⁷ et invite à mieux communiquer à son sujet.

Des expériences pilotes ont, par ailleurs, eu lieu en France, en Grande Bretagne, aux Pays Bas, en Suède, en Belgique. Elles démontrent l'intérêt de l'auto-déclaration des effets secondaires par les malades. La dimension européenne présente l'intérêt d'élargir la base d'information. Il apparaît tout particulièrement opportun, dans le champ des maladies rares, de développer le retour par les patients et leurs familles des effets indésirables des médicaments ayant obtenu une AMM.

- *Promouvoir l'amélioration de la communication et de la diffusion de l'information européenne et internationale. (action 7-1-9 et 6-4-10).*

L'information joue un rôle clé dans le domaine des MR. Elle doit être accessible; ses points de diffusion doivent être développés et connus. Plusieurs actions du plan maladies rares 2010-2014 y concourent :

- Consolidation d'Orphanet, dans son budget,

¹⁶ http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/rare_5_fr.htm

¹⁷ http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/human-use/orphan-medicines/index_en.htm

- Aide à l'université médicale virtuelle francophone (<http://www.med.univ-rennes1.fr/umvfjoomla/>),
- Participation à la mise en place d'un numéro unique européen, avec un numéro 116 en lien avec le réseau européen des lignes téléphonique d'information, d'orientation et d'accompagnement,
- Organisation d'une conférence internationale sur les plans nationaux maladies rares, en 2011 en partenariat avec EuroBiomed.

Mais il convient par delà ces actions spécifiques de promouvoir les activités d'échange d'expériences entre associations de patients d'Europe et du Sud et d'identifier les maladies rares comme une priorité de santé publique et de prise en charge sociale auprès des organismes internationaux : OMS, OCDE, UNESCO.

Objectif 2 : Améliorer l'accès au diagnostic, aux soins et à la prise en charge, la recherche et l'information sur les MR en structurant les coopérations européennes et internationales à l'échelle pertinente.

- *Organiser 18 réunions de concertation par groupe de maladies rares, avec les centres de référence, les associations de malades et les sociétés savantes concernés, avec pour objectif l'harmonisation des filières de soins et la couverture, en lien avec l'expertise disponible à l'étranger, de l'ensemble des maladies rares.
Promouvoir et financer une fédération nationale des filières maladies rares (FNFMR) (action 7-2-1 et 1-1-1).*

La réorganisation et la simplification de la couverture du territoire par les centres de référence et les centres de compétence à laquelle les autorités sanitaire françaises vont s'attacher prendront en compte l'existence de centres d'expertise pour le diagnostic et le soin en Europe : échange d'expertise, envoi d'échantillons pour les diagnostics, plus exceptionnellement circulation des malades (cf. supra, action 1-1-1).

- *Labelliser de 20 à 30 Plateformes nationales de laboratoires de référence maladies rares (PNLRMR) en charge de l'expertise biologique et de la sécurité de la conservation des échantillons de la filière, en lien avec l'expertise disponible à l'étranger (action 7-2-2 et 1-1-2).*

Les PNLRM ont vocation à travailler en réseau au niveau européen par des échanges transfrontaliers d'expertise et de prélèvements (cf. supra, action 1-1-2).

- *Soutenir la collecte, la conservation, la duplication et la mise en réseau des échantillons biologiques concernant les maladies rares, dans le cadre du projet européen BBMRI (Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure) (action 7-2-3, 1-3-4 et 3-2-2).*

L'objectif principal d'une infrastructure de biobanques et de ressources biomoléculaires est de pouvoir offrir, sous certaines conditions, aux acteurs académiques ou industriels un partage des échantillons biologiques et une acquisition commune de connaissances. Le but est aussi d'harmoniser les pratiques de qualité relatives à la collecte, au stockage et à l'analyse et de définir un cadre légal, éthique et financier de référence. BBMRI agit comme une interface

entre la recherche médicale de pointe et la population de l'Union européenne (cf. supra, action 1-3-4).

- *Faire évoluer la banque de données e-pmsi en intégrant la nomenclature Orphanet pour:*
 - permettre une meilleure identification des maladies rares,
 - améliorer la connaissance sur le parcours de soins des malades,
 - inciter les pays étrangers à s'inscrire dans cette démarche,(action 7-2-4 et 2-2-6).

La nomenclature commune permet d'identifier et de suivre les malades qui ont recours à l'expertise de plusieurs pays.

- *Contribuer au financement du projet E-rare, qui vise à promouvoir des projets de recherche transnationaux au niveau de l'UE (action 7-2-5 et 3-1-3).*

L'ERA-Net « E-Rare » est une action de coordination et de promotion de la recherche transnationale de l'UE sur les maladies rares visant notamment à :

- Assurer le soutien financier par l'Agence Nationale de Recherche (ANR) des équipes de recherche françaises associées aux projets sélectionnés dans les appels d'offres sur les maladies rares.
- Promouvoir la participation d'autres Etats membres dans « E-Rare-2 » pour augmenter et renforcer les partenariats de recherche transnationaux sur les maladies rares.
- *Contribuer au financement et à la pérennisation du projet ECRIN, qui vise à faciliter les essais cliniques multicentriques transnationaux au niveau UE (action 7-2-7 et 3-3-2).*

ECRIN (European Clinical Research Infrastructures Network) est une infrastructure Européenne de recherche clinique favorisant la réalisation d'études cliniques multinationales en Europe, au-delà de la diversité des législations, des systèmes de santé, et des sources de financement. Elle élargit le potentiel de recrutement à la dimension de la population européenne, rendant la recherche clinique sur les maladies rares plus efficace et plus compétitive quel que soit le type d'étude (essais cliniques de médicaments, de biothérapie, de dispositif médical, de chirurgie ou de radiothérapie, études diagnostiques, études génotype-phénotype ou de physiopathologie, études épidémiologiques).

Cette action contribue au soutien d'ECRIN en participant à sa gouvernance et au financement de l'infrastructure de coordination.

- *Organiser un guichet unique pour l'aide à l'élaboration et à la mise en œuvre de projets (recherche publique-privée, réseaux européens de référence...) sur le plan administratif et méthodologique y compris au niveau UE (DG recherche et DG Sanco) (action 7-2-6, 3-1-7 et 4-1-1).*

L'intérêt du guichet unique et de l'aide au montage de projets est encore renforcé dans le cas des projets de recherche européens ou internationaux qui sont lourds et complexes à élaborer (cf. supra, action 3-1-7).

- *Structurer et financer, en appui des filières d'expertise maladies rares, des réseaux de coordination et de Diffusion de l'expertise, des programmes d'Education thérapeutique, de Formation continue et d'Information (DEFI) (action 7-2-8, 5-3-1 et 6-4-1).*

L'objectif est d'inscrire dans une logique européenne et internationale la diffusion de l'expertise des centres de référence et de compétences en France au-delà de leur filière d'expertise (cf. supra, action 5-3-1).

- *Développer un partenariat entre les enseignants des CRMR/CC, Orphanet et l'Université médicale virtuelle francophone (UMVF) pour promouvoir la mise en ligne sur le site de l'Université médicale virtuelle francophone des cours réalisés dans les cursus des médecins spécialistes (action 7-2-9 et 6-3-2).*

Les enseignements réalisés par les médecins des centres de référence ou de compétences seront proposés après validation. Compte tenu de la rareté de l'expertise et des experts, il faut encourager les universitaires spécialistes des MR à mettre leur enseignement en ligne, avec la collaboration d'Orphanet, en s'appuyant sur l'Université Médicale Virtuelle Francophone. L'UMVF est un centre de ressources interactif dans le domaine de la santé pour les professionnels.

- *Pérenniser Orphanet et faciliter sa gouvernance européenne (action 7-2-10 et 6-4-7).*

Premier portail d'information européen, Orphanet, actuellement service de l'INSERM, doit voir son statut juridique consolidé – au regard du droit français et européen – pour faciliter la poursuite de travaux euro-internationaux et faciliter l'accès à des financements communautaires ou d'autres pays européens.

- *Organiser la mise en place d'un numéro unique de renseignement téléphonique MR en lien avec le projet de numéro unique européen (action 7-2-11 et 6-4-8).*

Il convient d'organiser la mise en place du projet de numéro unique européen, en collaboration avec Maladies Rares Info Service.

- *Organiser une communication institutionnelle récurrente sur les Maladies Rares et le dispositif de prise en charge des MR et soutenir l'organisation d'une conférence internationale sur « Le Plan français et les expériences des autres pays » (action 7-2-12 et 6-4-9).*

La Recommandation^{18 19} du Conseil des ministres de la santé de l'UE du 8 juin 2009 « relative à une action dans le domaine des maladies rares », préconise les politiques à suivre dans le domaine des maladies rares par les autorités compétentes à l'échelon national. L'évaluation de leur mise en œuvre est portée par l'actuel projet européen d'établissement des plans nationaux de lutte contre les maladies rares (EUROPLAN²⁰).

¹⁸<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0007:0010:FR:PDF>

¹⁹http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/rare_11_fr.htm

²⁰<http://www.euoplanproject.eu/>

Le premier PNMR 2005-2008 a très largement nourri la réflexion des acteurs de l'UE et le deuxième PNMR 2010-2014 est attendu. La France organisera en 2011 une conférence européenne, ouverte à d'autres pays, pour les experts, les associations de malades et les responsables politiques et administratifs des pays membres de l'UE. L'organisation de cette conférence européenne, pour laquelle un soutien de la Commission UE sera sollicité, sera confiée au pôle de compétitivité de la filière santé EUROBIOMED, en lien étroit avec la délégation à la communication des ministères sociaux (DICOM), Orphanet et l'équipe qui pilote le plan national maladies rares 2010-2014.

Principes et modalités du pilotage national.

Le premier plan de santé publique concernant les maladies rares a été lancé en France en 2004, a été évalué en 2009 par différentes instances dont le HCSP.

Toutes les évaluations mettent en exergue l'apport du plan pour la prise en charge et la qualité de vie des individus atteints de maladies rares et les progrès en recherche clinique, thérapeutique et fondamentale réalisés grâce à la dynamique instaurée à partir des centres de référence et des centres de compétences et à l'aide apportée aux laboratoires.

Les critiques les plus récurrentes des évaluateurs (HCSP, associations de malades...) concernent l'insuffisance du suivi du plan et de sa coordination, comme l'absence d'évaluation régulière de son impact et des difficultés rencontrées. Les systèmes d'information sont déficients. L'insuffisance des outils adaptés de gestion accentue l'inégalité dans la prise en charge des patients.

Ainsi le comité d'évaluation du HCSP souligne en mars 2009 :

« La structure de pilotage du plan doit...disposer de moyens et être investie d'une autorité de coordination clairement affirmée (...) le suivi administratif et financier devrait être assuré axe par axe avec publication annuelle de rapports officiels de suivi. »

Le nouveau plan vise à mettre en place un système d'organisation durable. Le caractère interministériel a été clairement affiché dans la lettre de mission du pilote du plan cosignée par les ministres chargés de la santé et des sports, de l'enseignement supérieur et de la recherche, de l'industrie, du travail, des relations sociales, de la famille de la solidarité et de la ville. A travers cette mission interministérielle, le pilote s'engage à consolider, étendre ou susciter des actions transversales : le dialogue entre la santé, la recherche, l'industrie du médicament et les structures d'aide sociale (MDPH en particulier) se doit d'être en permanence interactif.

Le plan 2010-2014 doit pouvoir s'appuyer dans chaque ministère sur les directions concernées représentées par des interlocuteurs identifiés.

Pour le suivi et l'accompagnement de la mise en œuvre des actions, il apparaît nécessaire de positionner le pilotage du plan en dehors des directions concernées et à un niveau interministériel et de désigner, aux côtés du Pilote interministériel du Plan, un chef de projet opérationnel interministériel²¹. Les fonctions respectives du pilote interministériel du plan et du chef de projet opérationnel interministériel, doivent se répartir de la façon suivante :

Le pilote interministériel du Plan national maladies rares 2010-2014 est le garant de la mise en œuvre des actions du plan, il doit agir en lien avec les cabinets des ministères concernés, le secrétariat général des ministères sociaux, les directions impliquées et leurs opérateurs, la Haute Autorité de Santé (HAS), l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP), la Conférence nationale de santé (CNS), l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) et les correspondants maladies rares des Agences régionales de santé (ARS), les agences sanitaires (AFSSAPS, InVS, ANAP, ATIH...) en lien étroit avec les associations de malades, les filières maladies rares et le secteur industriel. Le pilote préside le Comité d'orientation, de suivi et de

²¹ Bernadette ROUSSILLE, IGAS, actuelle chef de projet sera en cessation d'activité en octobre.

labellisation (COSL). Il participe au Comité des experts maladies rares de l'Union européenne (EUCERD) et rend compte de son action aux quatre ministres.

Le chef de projet opérationnel interministériel a vocation, sous la responsabilité du pilote interministériel à :

- finaliser l'élaboration du projet de Plan national maladies rares 2010-2014,
- assurer le suivi de l'ensemble des actions du plan et de leur impact,
- accompagner de manière étroite la mise en œuvre des actions les plus transversales et/ou les plus stratégiques du futur plan,
- participer, en appui du pilote du Plan, aux instances européennes et à la coordination des actions de communication.

Pour accomplir leur mission, pilote et chef de projet opérationnel devront pouvoir s'appuyer sur un mi-temps d'assistante.

Actions stratégiques à suivre.

Les actions les plus transversales et/ou les plus stratégiques du futur plan sont celles visant à :

1. Harmoniser des filières de soins et la couverture de l'ensemble des maladies rares, en lien avec l'expertise disponible à l'étranger,
2. Labelliser de 20 à 30 Plateformes nationales de laboratoires de référence maladies rares (PNLRMR) en charge de l'expertise biologique et de la sécurité de la conservation des échantillons de la filière,
3. Améliorer les modalités de financement des filières maladies rares, et des prises en charge ambulatoire de proximité,
4. Soutenir la structuration et le déploiement d'une politique adaptée de dépistage,
5. Garantir la prise en compte des maladies rares au niveau des politiques régionales de santé,
6. Mettre en place en région des dispositifs de coordination-médiation médico-sociale,
7. Améliorer l'identification des maladies rares dans les différents systèmes d'information,
8. Structurer et financer une banque nationale de données cliniques, biologiques et thérapeutiques et de production de connaissance sur les maladies rares,
9. Faire émerger un organisme national d'impulsion et de conseil pour la recherche concernant les Maladies rares ("maladies-rares-recherche" (M2R)), en étroite collaboration avec l'Alliance Nationale pour les Sciences de la Vie.
10. Promouvoir la recherche thérapeutique dans le cadre de thérapies innovantes ainsi que dans le cadre de médicaments existants,
11. Créer un groupe d'observation de l'utilisation des médicaments hors AMM et des produits non remboursés aux fins de priorisation des recommandations de bonnes pratiques, d'orientation des travaux de recherche et de prévention des arrêts de commercialisation,
12. Créer un groupe d'observation du marché et de la consommation des médicaments orphelins,
13. Structurer et financer, en appui des filières d'expertise maladies rares, des réseaux nationaux de coordination et de Diffusion de l'expertise, des programmes d'Education thérapeutique, de Formation continue et d'Information (DEFI),
14. Assurer la représentation de la France au sein du Comité des experts maladies rares de l'Union européenne et la cohérence du plan maladies rares 2010-2014 et des actions européennes.

Instances de pilotage.

L'organisation proposée pour le suivi et l'accompagnement des actions du PNMR 2010-2014 s'appuie sur un nombre limité de réunions rythmées dans le temps :

- Une réunion trimestrielle de suivi de l'état d'avancement des actions avec les rapporteurs des directions concernées et les représentants des opérateurs en charge de leur mise en œuvre,
- Une réunion semestrielle de suivi du Comité de pilotage élargi (pilote, chef de projet opérationnel, directeurs d'administration centrale concernés (DAEI, DGCIS, DGCS, DGESIP, DGOS, DGRI, DGS, DICOM, DSS, Secrétariat Général des Ministères sociaux), directeur de la Haute Autorité de Santé, directeurs des autres établissements/opérateurs concernés (AERES, AFSSAPS, ANAP, ANR, ASIP, ATIH, CNSA, EPRUS, INVS, INSERM, UNCAM),
- Trois réunions par an au minimum de la section permanente du Comité d'orientation, de suivi et de labellisation (COSL) dont le secrétariat sera assuré par la DGOS. Des groupes de concertation *ad hoc* rattachés au COSL pourront être constitués pour aborder des problèmes spécifiques,
- Une réunion annuelle de l'assemblée plénière du COSL lors de laquelle sera présenté le rapport annuel d'étape de la mise en œuvre du PNMR 2010-2014.

Implications régionales dans la mise en œuvre du PNMR 2010-2014.

Si, à la différence des maladies fréquentes, la planification au niveau de la région n'est pas pertinente, la prise en compte des filières maladies rares au niveau régional est essentielle : le maillon clé se situe au sein des ARS. A la fois en contact avec les structures, les professionnels et les associations, elles auront vocation à connaître les besoins médicaux et sociaux insatisfaits, à faciliter la création d'annuaires de professionnels de ville par les réseaux DEFI et la mise en œuvre des programmes d'éducation thérapeutique, à faire réaliser des expérimentations de médiation/coordination de cas complexes et d'expériences innovantes d'accompagnement des malades et des aidants. Ces éléments devront figurer dans les projets régionaux de santé. Par ailleurs, les ARS auront vocation à assurer le suivi des crédits alloués aux filières maladies rares, dans un cadre contractualisé.

MODALITES D'EVALUATION DE L'IMPACT DU PLAN

L'impact du plan, sur les malades et leur environnement (familial, professionnel et social) pourra certes être approché par des *indicateurs de suivi et de résultat par action* : *a priori* si les actions prévues n'ont pas été menées ou si les résultats n'ont pas été obtenus, l'impact sera faible. Mais à l'inverse, des résultats apparemment satisfaisants peuvent être dépourvus d'effets notables sur la qualité de prise en charge ou le vécu des malades. Il est donc nécessaire de recourir à d'autres moyens, *des indicateurs globaux de l'impact du plan* décrits ci-après pour juger de l'amélioration attendue des conditions de prise en charge médicales, sociales ou financières à l'issue du plan.

Toutes les évolutions ne sauraient au demeurant être imputées au plan. Les facteurs en jeu sont multiples et intriqués. Cependant le plan, se doit de suivre l'évolution des grands objectifs qu'il s'est assigné : l'équité dans l'accès aux soins, la qualité de vie, l'insertion sociale, la mobilisation, la disponibilité et la compétence des professionnels...

Les indicateurs de suivi et de résultat par action

Les principaux outils de suivi des actions du Plan sont le tableau de bord financier, le tableau de bord des indicateurs de processus (suivi de la mise en œuvre des actions), le tableau des indicateurs de résultats attendus pour chaque action.

Les indicateurs de processus et de résultats devront être suivis par le chef de projet opérationnel du plan, sous la responsabilité du pilote, et rapportés régulièrement au COSL.

Les indicateurs globaux de l'impact du plan

Ces indicateurs consistent en :

- des *enquêtes* conduites en début et en fin de plan selon la même méthodologie, notamment sur la qualité de vie des patients et l'amélioration de la prise en charge,
- des *données de type épidémiologique* lorsqu'il est possible de les collecter (évolution de la prévalence, du nombre de patients pris en charge dans les filières, âge moyen au décès...).

1-Les enquêtes « avant / après »

Il est souhaitable de disposer d'un état des lieux au temps 0. Il sera donc important d'entreprendre dès l'année 2010 des enquêtes/temps 0 pour évaluer en 2014 les apports et l'impact du plan au regard de 3 grands objectifs :

1. L'amélioration de l'accès aux soins et de la qualité de vie des malades et de leurs proches,
2. L'amélioration de la connaissance et de la prise en charge des malades par les professionnels de santé hospitaliers, libéraux et du champ médico-social et social,
- 3- L'amélioration des conditions de travail et du service rendu par les filières de soins.

A cet effet 3 enquêtes seront conduites en 2010 puis renouvelées fin 2014 en s'appuyant sur la même méthodologie et un échantillonnage comparable.

1. enquête « qualité d'accès aux soins et qualité de vie » auprès des malades ou de leur entourage,
2. enquête « connaissance et prise en charge des maladies rares » auprès d'un panel représentatif de professionnels de santé hospitaliers, libéraux et de professionnels du champ médico-social et social,

3. enquête « conditions de travail », auprès des professionnels des centres de référence, des centres de compétences et des laboratoires de référence.

Ces études seront pilotées par la DGOS qui lancera dès le début du plan, en lien avec la DGS et les associations, des appels d'offre pour préciser les questionnements et choisir des prestataires susceptibles de réaliser ces enquêtes (pour plus de détails cf. fiche d'impact en annexe 1, présentée après la fiche action n° 2-3-2).

Par ailleurs, dans le cadre de l'amélioration de la prise en charge sociale et médico-sociale prévue au titre de l'action 1-2-3 et 5-3-3 et de la création de guides de bonnes pratiques, il est prévu sous l'égide de la CNSA et de la DGOS, de réaliser en 2011 et en 2014 deux enquêtes sur les besoins sociaux et médico-sociaux des personnes atteintes de maladies rares ou de handicaps rares et sur la capacité de réponse des dispositifs mis en place : une enquête auprès des centres de référence et des centres de compétences, l'autre auprès des MDPH. La DGOS et la CNSA procéderont au choix de prestataires par appel d'offre.

Enfin dans le cadre de l'évaluation des conséquences médico-sociales des maladies, l'InVS mènera une enquête auprès des patients en amont de l'évaluation de chaque filière de soins.

2-Les données de type épidémiologique

Il conviendra de poursuivre ce travail sur les indicateurs généraux d'impact et notamment sur les données de type épidémiologique tout au long du suivi du plan.

Ce travail doit s'inscrire dans la politique européenne d'évaluation des actions en santé publique :

- En complétant la liste des indicateurs de santé définis par le programme ECHI (European Community Health Indicators),
- En participant à EUROPLAN, groupe de travail spécifiquement dédié aux maladies rares, qui regroupe 25 pays et a pour mission, entre autres, de définir des critères utilisés dans l'évaluation de la mise en œuvre des plans nationaux maladies rares.

Différents critères doivent être, bien entendu, pris en compte, comme le propose l'INVS dans un travail réalisé au cours du plan national maladies rares 2005-2008 : l'impact global de la maladie sur la santé des patients et le potentiel d'action en santé publique, l'existence de mesures de prévention primaire (conseil génétique, dépistage anténatal), secondaire (thérapeutique, dépistage néonatal) ou tertiaire (réduction des conséquences péjoratives).

La plupart des indicateurs de suivi tels que l'âge lors des premiers symptômes, ou au décès n'ont de sens que rapportés à une pathologie donnée. De même l'impact des filières de soins ne peut être jugé que par groupe de maladies. Il faudra donc suivre quelques pathologies traceuses avec pour chacune ses indicateurs propres. La qualité des recueils dans les bases de données étant, de toute façon, un préliminaire essentiel.

Les indicateurs seront retenus en lien avec le HCSP et soumis au COSL.

LISTE DES PARTICIPANTS AUX GROUPES DE CONCERTATION

Civilité	NOM	Prénom	Fonction (Directeur, représentant de .., professeur, président d'association....)	Adresse
Madame	AIACH	Karen	Présidente	Alliance Sanfilippo BP 88 92203 - Neuilly sur Seine Cedex
Madame	AMEYE	Véronique	Directeur exécutif Relation institutionnelles et économiques	Novartis Pharma S.A.S. Site Terray 2 et 4 rue Lionnel Terray 92506 RUEIL MALMAISON CX
Professeur	AMSELEM	Serge	PU-PH	Hôpital Armand Trousseau 26, avenue du Docteur Arnold-Netter 75571 PARIS Cedex 12
Monsieur	ANASTASY	Christian	Directeur	ANAP 44 rue Cambrone 75015 Paris
Madame	ANTONINI	Françoise	Délégué générale Alliance Maladies rares	Hôpital BROUSSAIS Plateforme Maladies rares 102 Rue Didot 75014 PARIS
Madame	ARCHAMBAULT	Fabienne	Directrice	Fédération des maladies orphelines 6 rue Sainte Lucie 75015 Paris
Général	AVARO	Claude	Directeur général adjoint	Etablissement de Préparation et de Réponse aux Urgences Sanitaires (EPRUS) 21 avenue du Stade de France 93218 ST DENIS LA PLAINE CEDEX
Docteur	AYME	Ségoène	Directrice Orphanet - Leader du EC Rare Diseases' Task Force Co-présidente du groupe de concertation de l'axe 7	ORPHANET Hôpital Broussais Plateforme Maladies rares 102 Rue Didot 75014 PARIS
Monsieur	BACOU	Jean	Responsable des relations internationales	Haute Autorité de santé 2, avenue du Stade de France 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex
Monsieur	BARCQ	Fabrice	Secrétaire général de la FMO	Fédération des Mladies Orphelines (FMO) 6, rue Sainte-Lucie 75015 Paris
Monsieur	BASSET	Bernard	Directeur Adjoint	Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) 42, boulevard de la Libération 93203 Saint-Denis Cedex
Madame	BASTARD	Sylvie	Chargée de mission	Ministère de la santé et des sports DGCS 11 place des 5 martyrs du lycée Buffon 75014 PARIS
Madame	BEAURIN-GRESSIER	Ellen	Chargée de mission	Ministère de l'Industrie DGCIS (Direction Générale de la Compétitivité, de l'Industrie et des Services) Sous-direction de l'industrie de santé, de la chimie et des nouveaux matériaux 12 rue Villiot 75572 Paris cedex 12
Professeur	BELLON	Gabriel	Chef du service de Pédiatrie	HCL Place de l'Hôpital 69002 Lyon

Docteur	BELMATOUG	Nadia	Médecin coordonnateur	Hôpital Beaujon, AP-HP Service de médecine interne 100 Boulevard du Général Leclerc 92110 Clichy
Docteur	BELORGEY	Chantal	Chef du Département de l'Évaluation des Médicaments à Statut Particulier et des Essais Cliniques	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) 143/147, bd Anatole France 93285 Saint Denis cedex
Monsieur	BEN BRAHIM	Hedi	Chef du Bureau SD1C	Ministère de la Santé et des Sports Direction de la Sécurité Sociale (DSS) 14 Avenue Duquesne 75007 PARIS
Monsieur	BERNARD	Jacques	Président	Maladies Rares Info Services Plateforme Maladies Rares 102 rue Didot 75014 Paris
Monsieur	BEROUD	Christophe	MCU-PH en Génétique	Laboratoire de Génétique Moléculaire INSERM U827 641, avenue du doyen G. GIRAUD 34093 Montpellier Cedex 5
Professeur	BLIN	Olivier	PU PH, Pharmacologue Clinicien et neuropsychiatre Directeur du CPCET	Centre de Pharmacologie Clinique et d'Évaluations Thérapeutiques (CPECT) Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille Hôpital de la Timone Bd Jean Moulin 13385 MARSEILLE Cedex 5
Professeur	BOESPFLUG-TANGUY	Odile	Médecin coordonnateur	CHU de Clermont-Ferrand Service de Génétique Médicale Pavillon Gosselin BP 28 63003 Clermont-Ferrand
Professeur	BONNET	Damien	Centre de référence des malformations cardiaques complexes	Service de cardiologie pédiatrique Hôpital Necker - Enfants Malades, 149 Rue de Sèvres 75743 PARIS CEDEX 15
Madame	BOQUET	Laure	Directrice des finances et de la recherche	AP-HP Hôpital Necker 149, rue de Sèvres 75015 Paris
Docteur	BOTREAU-ROUSSEL	Pierre	Médecin de santé publique	Ministère de la Santé et des Sports DGOS 14 avenue Duquesne 75350 PARIS 07 SP
Madame	BOUSBACI	Marcelle	Représentante de l'Alliance Maladies Rares	Plateforme Maladies Rares 102, rue Didot 75014 Paris
Madame	BRAMI	Michèle	Médecin conseil, chargée de mission	DGOS 14 avenue Duquesne 75007 PARIS
Docteur	BRAUN	Serge	Directeur scientifique	Association Française contre les Myopathies 1 rue de l'Internationale 91002 Evry
Professeur	BREART	Gérard	Directeur	Inserm 101, rue de Tolbiac 75013 PARIS
Docteur	BRETAGNE	Elisabeth	Médecin inspecteur de santé publique	DRASS de Bretagne Les 3 soleils – 20, rue d'Isly 35042 RENNES CEDEX
Madame	BROUSSE	Jeanne	Responsable du pôle programmation de l'offre en établissements et services	Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie 66 avenue du Maine 75682 Paris cedex 14

Madame	BRUYNINCKX	Martine	Pharmacien responsable	GENZYME SAS 33 35 bld de la Paix 78105 ST GERMAIN EN LAYE
Madame	BUSSIERE	Caroline	Adjointe au chef du bureau	Ministère de la Santé et des Sports Direction de la Sécurité Sociale (DSS) 14 Avenue Duquesne 75007 PARIS
Monsieur	CARDOSO	Carlos	Président du Conseil médical et scientifique	Fédération des Maladies Orphelines 6 rue Sainte-Lucie 75015 PARIS
Professeur	CARPENTIER	Françoise	responsable du pôle URGENCES SAMU-SMUR	CHU de GRENOBLE BP 217 38043 Grenoble cedex 09
Monsieur	CAYER-BARRIOZ	Patrick	Chargé de mission	Ministère de la Santé et des Sports Direction Générale de la Santé (DGS) 14 Avenue Duquesne 75007 PARIS
Madame	CELESTE	Bernadette	Maître de conférences Directrice de l'INS HEA	INS HEA 58-60, avenue des landes 92150 Suresnes
Professeur	CHABROL	Brigitte	Médecin coordonateur	Service de neurologie pédiatrique CHU de Marseille - Hôpital de la Timone 264 rue Saint-Pierre 13385 MARSEILLE CEDEX 5
Madame	CHATEAUNEUF	Christine	Directeur exécutif de la business unit oncologie	Novartis Pharma S.A.S. Site Terray 2 et 4 rue Lionnel Terray 92506 RUEIL MALMAISON CX
Monsieur	CHAUSSEPIED	Patrick	Directeur du Département Scientifique Santé	Agence Nationale de la Recherche 212 Rue de Bercy 75012 PARIS
Madame	CHOPARD	Christine	Chef du Pôle produits de santé	Etablissement de Préparation et de Réponse aux Urgences Sanitaires (EPRUS) 21 avenue du Stade de France 93218 ST DENIS LA PLAINE CEDEX
Monsieur	CHRISTOPHE	Pierre	Directeur général	Alliance Maladies Rares Hôpital BROUSSAIS Plateforme Maladies rares 96 Rue Didot 75014 PARIS
Professeur	CLAUSTRES	Mireille	Chef de service	INSERM U 827 – CHU de Montpellier IURC (Institut de recherche clinique) 640 avenue du doyen G Giraud 34093 Montpellier
Professeur	CLEMENT	Annick	Médecin coordonateur	Service de Pneumologie Pédiatrique Hôpital Armand Trousseau 26, avenue du Docteur Arnold-Netter 75571 PARIS Cedex 12
Professeur	CORDIER	Jean-François	Chef du service de pneumologie Co-président du groupe de concertation	Hospices civils de Lyon Hôpital Louis PRADEL 28, Avenue Doyen Lépine 69500 Bron
Madame	CORMIER-DAIRE	Valérie	Responsable	Inserm/Université U 781 Bases moléculaires et approches pharmacologiques des chondrodysplasies Hôpital Necker - Enfants Malades 149 rue de Sèvres 75743 PARIS cedex 15

Madame	CORU	Chantal	Chargée de mission, Pôle Etudes et Conseil	ASIP Santé 9-11, rue Georges Pitard 75015 Paris
Madame	COSTA	Anne	Directrice générale	Hôpital Antoine Bécère 157, rue de la Porte de Trivaux 92141 Clamart
Monsieur	COSTELLO	Denis	Web Communications Officer	EURORDIS Hôpital BROUSSAIS 102 rue Didot 75014 PARIS
Monsieur	COTTET	Christian	Directeur général	Association Française contre les Myopathies 1 rue de l'Internationale - 91002 Evry
Professeur	COTTIN	Vincent	PU PH	CHU LYON Groupement Hospitalier Est Hôpital Cardio-vasculaire et Pneumologique Louis PRADEL 28, Avenue Doyen Lépine 69500 Bron
Monsieur	COURTOIS	Jocelyn	Sous-directeur responsable adjoint département des produits de santé,	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) 50, avenue du Professeur André Lemierre 75986 PARIS Cedex 20
Monsieur	COUTIER	Bruno	Chargé de mission Co-rapporteur du groupe de concertation de l'axe 1	Ministère de la santé et des sports DGOS 14 Avenue Duquesne 75007 PARIS
Docteur	DAEGELEN	Dominique	Directrice adjointe des ITMO	DR1 Inserm "Génétique Génomique, Bioinformatique" et "Biologie Cellulaire, Développement, Evolution" Département Génétique et Développement de l'Institut Cochin 24 rue du faubourg saint Jacques 75014 Paris
Docteur	D'ANDON	Anne	Chef du service Evaluation des médicaments	Haute autorité de Santé HAS 2 avenue du Stade de France 93218 ST-DENIS LA PLAINE
Docteur	DARDEL	Anne	Co-Rapporteur du groupe de concertation de l'axe 6 Chargée de mission	Ministère de la santé et des Sports 14 avenue Duquesne 75350 PARIS 07 SP
Madame	DAUVERGNE	Agnès	Responsable Cellule recherche et innovation	Hôpital Necker 149, rue de Sèvres 75015 Paris
Monsieur	DE LA VOLPILIERE	Alexandre	Chargé de mission Mission des affaires européennes et internationales DGS	Ministère de la santé et des sports 14 Avenue Duquesne 75007 PARIS
Professeur	DELPECH	Marc	PU PH	Hôpital Cochin 27, rue du Faubourg Saint-Jacques 75014 PARIS
Monsieur	DEREGNAUCOURT	Jean	Délégué Général du pôle de compétitivité mondial des hautes technologies	Medicen Paris Region 6 rue Alexandre Cabanel 75015 Paris
Professeur	DEYBACH	Jean-Charles	Centre de référence des porphyries	Centre Français des Porphyries CFP APHP CHU Louis Mourier, Inserm U773 92700 Colombes
Monsieur	DHAINAUT	Jean-François	Président	Agence d'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur 20 rue Vivienne 75002 Paris

Madame	DIAZ	Isabelle	Chargée de mission Rapporteur du Groupe de concertation de l'axe 3	Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Direction Générale pour la Recherche et l'Innovation Stratégie de la recherche et de l'innovation Biologie et Santé 1, rue Descartes 75231 Paris Cedex 5
Docteur	DONADIEU	Jean	Médecin coordonateur	CHU Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau 26 Avenue du Docteur Arnold Netter 75571 PARIS CEDEX 12
Monsieur	DOSQUET	Patrice	chef du Service Bonnes pratiques professionnelles	Haute Autorité de santé 2, avenue du Stade de France 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex
Madame	DOUGUET	Dominique	Chargée de mission	Ministère de la santé et des sports DGS, MASPRAS (Mission analyse stratégique prospective, recherche et appui scientifique) 14, avenue Duquesne 75007 Paris
Professeur	DUBERTRET	Louis	Consultation du centre de référence des maladies dermatologiques rares d'origine génétique/ des dermatoses bulleuses acquises toxiques et auto-immunes	Fondation René Tournaine Hôpital Saint Louis, Pavillon Bazin avenue Claude Vellefaux 75475 PARIS CEDEX 10
Monsieur le Docteur	DUFFET	Jean-Pierre	Chargé de mission	Ministère de la Santé et des Sports DGOS 14 avenue Duquesne 75350 PARIS 07 SP
Monsieur	DUGUET	Christophe	Directeur des actions revendicatives de l'AFM Co-président du groupe de concertation de l'axe 5	Association Française contre les Myopathies (AFM) 1, Rue de l'Internationale BP59 91002 Evry cedex
Docteur	DUMARCET	Nathalie	Chef du département Information et bon usage des médicaments - DEMEB	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) 143/147, bd Anatole France 93285 Saint Denis cedex
Docteur	DURR	Alexandra	Consultation du centre de référence de la maladie de Huntington/des maladies neurogénétiques	CHU Hôpital Pitié-Salpêtrière 47-83 Boulevard de l'Hôpital 75651 PARIS CEDEX 13
Professeur	EDERY	Patrick	Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs	CHU Lyon - Hôpital Femme Mère Enfant 59 Boulevard Pinel 69677 BRON Cedex
Monsieur	FAURISSON	François	Clinical Research Advisor	Eurordis European Organisation for Rare Diseases Plateforme Maladies Rares 102 rue Didot, 75014 Paris
Monsieur	FERRY	Antoine	Président de Cell Therapies Research and Services (CTRS) Président du conseil de surveillance de Theraptosis, Paris	Président du Conseil de Surveillance de Theraptosis 25-28, rue du Docteur Roux 75015 Paris
Docteur	FOURCADE	Gabrielle	Médecin coordonateur	Réseau Ouest-Francilien de Soins aux Enfants Drépanocytaires (ROFSED) 15/17, rue Charles Bertheau 75013 Paris
Docteur	FUERTE	Carmen	Co-Rapporteur du groupe de concertation de l'axe 6 Chargée de mission	Ministère de la santé et des Sports DGOS / SDRH / RH2 14 avenue Duquesne 75350 PARIS 07 SP

Monsieur	GABOR	Gyapay	Chef de laboratoire	CNS Plateforme IBISA Laboratoire des ressources génomiques 2, rue Gaston Crémieux CP5706 91 057 Evry Cedex
Professeur	GALACTEROS	Frédéric	Médecin coordonnateur	Hôpital Henri Mondor, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris Service de médecine interne 51, Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny 94010 Créteil Cedex
Docteur	GASPARI	Francis	Médecin conseil	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) 50, avenue du Professeur André Lemierre 75986 PARIS Cedex 20
Docteur	GILBERT	Pascale	Médecin de santé publique, direction de la compensation	Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie 66 avenue du Maine 76682 Paris cedex 14
Monsieur	GLAICHENHAUS	Nicolas	Délégué Scientifique de l'AERES Coordinateur pour le secteur SDVE	Agence d'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur 20 rue Vivienne 75002 Paris
Madame	GOLINELLI	Danielle	Adjointe à la sous directrice Co-Rapporteur du groupe de concertation de l'axe 4	Ministère de la Santé et des Sports Direction générale de la Santé 14 avenue Duquesne 75007 PARIS
Professeur	GOOSSENS	Michel	Chef du service de biochimie Président de l'ANPGM	Hôpital Henri Mondor 51, av du Maréchal de Tassigny 94010 Créteil
Docteur	GOSSEL	Sylvie	Médecin inspecteur de santé publique	DDASS du Bas Rhin 14 rue du Maréchal Juin 67084 Strasbourg
Professeur	GOUYA	Laurent	Généticien auprès: du centre de référence national -Porphyrries- du centre de référence national -maladie de Marfan- du centre de référence national -Cardiomyopathies-	INSERM U773, Centre de Recherche Biologique Bichat Beaujon CRB3, Equipe 4: Fer et Synthèse d'Hème: génétique, physiologie et pathologie, Université de Versailles Saint Quentin en Yvelines, BP416, 16 Rue Henri Huchard 75870 Paris cedex 18
Monsieur	GROGNET	Jean-Marc	Sous-directeur "Industries de Santé, de la Chimie et des Nouveaux Matériaux" Co-Rapporteur du groupe de concertation de l'axe 4	Ministère de l'économie de l'industrie et de l'emploi DGE Le Bervil DGE 2 12 rue Villiot 75572 PARIS CEDEX 12
Madame	GUERROUI	Samia	Méthodologiste en recherche clinique et épidémiologique	CHU de Clermont-Ferrand Service de Génétique Médicale Pavillon Gosselin BP 28 63003 Clermont-Ferrand
Professeur	GUILLERME	Cédric	Chargé de mission	Ministère de l'économie de l'industrie et de l'emploi DGE Le Bervil DGE 2 12 rue Villiot 75572 PARIS CEDEX 12
Professeur	GUILLEVIN	Loïc	Chef de service médecine interne 1 Co-président du groupe de concertation de l'axe 3	Hôpital Cochin 27 fbg Saint-Jacques 75014 PARIS
Docteur	GUILLOU	Marie	Représentante du projet Together Against Genodermatoses	Fondation René Touraine, Hôpital Saint Louis Pavillon Bazin, avenue Claude Vellefaux 75010 Paris

Monsieur	HEUYER	Thomas	Délégué général	Maladies Rares Info Services Plateforme Maladies Rares 102 rue Didot 75014 Paris
Docteur	HITTINGER	Marie-Claude	Chef de projet coordonnateur	Haute autorité de Santé - HAS 2 avenue du Stade de France 93218 ST-DENIS LA PLAINE
Docteur	HUMBERTCLAUDE	Véronique	Neuropédiatre	Laboratoire de génétique moléculaire INSERM U 827 – CHU de Montpellier IURC (Institut de recherche clinique) 640 avenue du doyen G Giraud 34093 Montpellier
Madame	HUSSON	Marie-Caroline	Praticien hospitalier AP HP	Agence Générale des Equipements et Produits de Santé (AGEPS) 7 rue Fer à Moulin 75005 PARIS
Professeur	JAILLON	Patrice	Enseignant Chercheur	UFR Médicale Pierre et Marie Curie site Saint-Antoine service de Pharmacologie 12ème étage 27 rue de Chaligny 75571 Paris Cedex
Madame	JAULENT	Marie-Christine	Directrice	INSERM U729 UFR Broussais Hôtel Dieu 15 rue de l'école de médecine 75006 Paris
Madame	JEANDEL	Patricia	Adhérente	Association contre les Maladies Mitochondriales - AMMI 96 bis rue Edmond Faulat, 33440 Ambares et Lagrave
Docteur	JOLIVET	Aida	Médecin conseil Co-rapporteur du groupe de concertation de l'axe 5	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) 50, avenue du Professeur André Lemierre 75986 PARIS Cedex 20
Professeur	JONDEAU	Guillaume	PU-PH, coordonnateur du centre de référence sur le syndrome de Marfan et apparentés	Service de cardiologie CHU Hôpital Xavier Bichat - Claude Bernard Rue Henri Huchard 75018 PARIS
Madame	JOUAN FLAHAULT	Christelle	Directeur Médical	LEEM Les Entreprises du Médicament 88 rue de la Faisanderie 75116 PARIS
Docteur	KAYADJANIAN	Nathalie	Directeur Scientifique adjoint de l'AFM	Association Française contre les Myopathies 1, rue de l'Internationale BP 59 91 002 Evry cedex
Madame	KOUTOUZOV	Sophie	Secrétaire Générale	GIS Institut des maladies rares 102 rue Didot 75014 PARIS
Docteur	KREMP-ROUSSEY	Odile	Chargée de mission Rapporteur du groupe de concertation de l'axe 2 Co-rapporteur du groupe de concertation de l'axe 6	Ministère de la santé et des Sports DGS 14 Avenue Duquesne 75007 PARIS
Professeur	LACOMBE	Didier	Directeur du département	FECLAD Service de génétique médicale CHU de Bordeaux - Hôpital Pellegrin Place Amélie Raba Léon 33076 BORDEAUX CEDEX

Docteur	LAMBERT	Thierry	Hématologue	Hôpital Bicêtre 78 rue du Général Leclerc 94270 Le Kremlin-Bicêtre
Professeur	LANDAIS	Paul	PU PH Co-président du groupe de concertation de l'axe 2	CEMARA NECKER - ENFANTS MALADES Groupement hospitalier universitaire Ouest 161, rue de Sèvres 75743 PARIS Cedex 15
Madame	LASSALE	Catherine	Directrice	LEEM Les Entreprises du Médicament 88 rue de la Faisanderie 75116 PARIS
Monsieur	LE CAM	Yann	Chief Executive Officer	Eurordis Plateforme Maladies Rares 102 rue Didot 75014 Paris
Monsieur	LE HÉNANFF	Guillaume	Chargé de mission Co-rapporteur du groupe de concertation de l'axe 1	Ministère de la Santé et des Sports DGOS 14 avenue Duquesne 75350 PARIS 07 SP
Professeur	LE MAREC	Hervé	Centre de référence des troubles du rythme cardiaque d'origine génétique	CHU Hôpital Guillaume et René Laennec Boulevard Jacques Monod BP 1005 44093 NANTES CEDEX 1
Docteur	LE MERRER	Martine	Coordonateur du centre de référence maladies osseuses constitutionnelles, DR INSERM	Département de génétique IFR 94 - Institut de Recherche Necker Enfants Malades Hôpital Necker - Enfants Malades 149 Rue de Sèvres 75743 PARIS CEDEX 15
Madame	LEBOEUF	Dominique	Présidente	Conseil National de l'Ordre des Infirmiers 63, rue Sainte Anne 75002 PARIS
Monsieur	LEFEBVRE	François	Administrateur de la FMO Vice-président de l'Association française du syndrome de Gilles de la Tourette (AFSGT)	Fédération des maladies orphelines 6 rue Sainte Lucie 75015 Paris
Madame	LENOIR-SALFATI	Michèle	chef du service Certification des établissements de santé	Haute autorité de santé Direction de l'Amélioration de la Qualité et de la Sécurité des Soins 2, avenue du Stade-de-France 93218 St Denis
Madame	LEVOYER	Anne-Claude	Chargée de mission	DGOS 14 avenue Duquesne 75007 PARIS
Professeur	LEVY	Nicolas	Directeur Co-président du groupe de concertation de l'axe 3	GIS Institut des maladies rares 102 rue Didot 75014 PARIS
Docteur	LINDECKER-COURNIL	Valérie	Chef de projet	HAS Service des bonnes pratiques professionnelles 2 avenue du Stade de France 93218 ST-DENIS LA PLAINE
Madame	LONGUET	Michèle	Chargée de mission	Ministère de la Recherche et de l'enseignement supérieur DGRI (Direction Générale pour la Recherche et l'Innovation) 1 rue Descartes 75231 Paris cedex 05
Madame	LOUPPE	Marie-Christine	Présidente	Fédération des Maladies Orphelines (FMO) 6, rue Sainte-Lucie 75015 Paris

Monsieur	LYNAM	Shane	Health Policy Project Coordinator	Eurordis Plateforme Maladies Rares 102 rue Didot 75014 Paris
Professeur	LYONNET	Stanislas	Professeur des Universités- Praticien hospitalier en génétique	Département de Génétique et Unité INSERM U-781 Hôpital Necker-Enfants Malades 149, rue de Sèvres 75743 Paris cedex 15
Docteur	MAC FEE	Sarah	Directrice Qualité de Vie	Association Vaincre la Mucoviscidose 181, rue de Tolbiac 75013 Paris
Madame	MARCEL	Catherine	Directeur Médical	GENZYME SAS 33 35 bld de la Paix 78105 ST GERMAIN EN LAYE
Docteur	MARCHAL	Olivia	Chargée de la recherche en santé publique	Ministère de la santé et des Sports 14 avenue Duquesne 75350 PARIS 07 SP
Madame	MARIE	Hélène	chargée de mission au pole programmation de l'offre de services, direction des établissements et services	Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie 66 avenue du Maine 75682 Paris cedex 14
Docteur	MARLIER-SUTTER	Aude	Chef de la mission	Ministère de la santé et des sports DGOS 14 Avenue Duquesne 75007 PARIS
Madame	MARQUET	Evelyne	Pilote du Processus Gestion Documentaire	Caisse Primaire d'Assurance Maladie Immeuble les Marjoberts 2 rue des Chauffours 95017 CERGY PONTOISE CEDEX
Madame	MENEC	Alexandra	Responsable du Service sources de financements / partenariat	Fédération des Maladies Orphelines (FMO) 6, rue Sainte-Lucie 75015 Paris
Monsieur	METRAL	Pierre	Chargé de mission	Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) 117 boulevard Marius Vivier Merle 69329 LYON CEDEX 03
Madame	MEYER	Arlette	Adjointe à la conseillère pharmaceutique	Ministère de la santé et des Sports Direction de la Sécurité Sociale (DSS) 14 avenue Duquesne 75350 PARIS 07 SP
Docteur	MEYER	François	Membre du comité de direction Président du groupe de concertation de l'axe 4	Haute Autorité de santé (HAS) 2, avenue du Stade de France 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex
Madame	MORIN	Paulette	Co-présidente du groupe de concertation de l'axe 6	Hôpital Broussais Alliance Maladies rares 102 Rue Didot 75014 Paris
Madame	MOULLART-DULIN	Nathalie	Directrice des soins	Ecole de Puéricultrices CHU Amiens-Picardie Place Victor Pauchet 80054 Amiens Cedex
Professeur	NEGRIER	Claude	Médecin coordonnateur	Centre régional de traitement de l'hémophilie CHRU de Lyon - Hôpital Edouard Herriot 5 Place d'Arsonval 69437 LYON CEDEX 03

Docteur	NGUYEN	Gérard	Représentant patient désigné par EURORDIS Délégué du Bureau AFSR (Association Française du Syndrome de Rett) Président RSE (Rett Syndrome Europe)	Eurordis Plateforme Maladies Rares 102 rue Didot 75014 Paris
Madame	NICLAS	Olivia	Présidente de la FMO Co-présidente du groupe de concertation de l'axe 5	Fédération des Maladies Orphelines (FMO) 6, rue Sainte-Lucie 75015 Paris
Madame	NOURISSIER	Christel	Secrétaire générale de Eurordis Co-présidente du groupe de concertation de l'axe 7	Eurordis Plateforme Maladies Rares Hôpital Broussais 102, rue Didot 75014 Paris
Docteur	NURDEN	Paquita	Centre de référence des thrombopathies constitutionnelles	Hôpital Cardiologique Avenue Magellan 33604 PESSAC CEDEX
Monsieur	OZIEL	David	Vice-président	Association MEDICALISTES 2 place Penhelen 29200 Brest
Madame	PADIEU	Hélène	European Huntington's Disease Network (EHDN) Coordinatrice des pays francophones (France, Belgique, Suisse)	Faculté de médecine 2017 8 rue du général Sarrail 94010 CRETEIL CEDEX
Monsieur	PAQUIER	Yoann	Mission sociale	Fédération des Maladies Orphelines 6 rue Sainte-Lucie 75015 PARIS
Madame	PAQUIS	Véronique	Rapporteur du Groupe de concertation de l'axe 3	Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Direction Générale pour la Recherche et l'Innovation Stratégie de la recherche et de l'innovation Biologie et Santé 1, rue Descartes 75231 Paris Cedex 5
Madame	PARKER	Samantha	Représentante du projet Eurowilson	ORPHAN EUROPE SARL Immeuble "Le Wilson" 70 avenue du général De Gaulle 92058 PUTEAUX la DEFENSE
Professeur	PASQUALI	Jean-Louis	Médecin coordonateur	HUS - Hôpital Civil Service de médecine interne 1 place de l'Hôpital 67091 Strasbourg Cedex
Docteur	PATUREAU	Jacqueline	Conseillère Technique Co-rapporteur du Groupe de concertation de l'axe 5	Ministère de la Santé et des Sports Direction Générale de la Cohésion Sociale 10 place des cinq martyrs du lycée Buffon 75015 PARIS
Professeur	POUGET	Jean	Médecin coordonateur	Hôpital la Timone Service de neurologie 264 Rue Saint Pierre 13004 MARSEILLE
Docteur	PRESTAT	Laure	Médecin conseil	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) 50, avenue du Professeur André Lemierre 75986 PARIS Cedex 20
Monsieur	RAIMBAULT	Gaël	Chef de bureau	Ministère de la santé et des Sports 14 avenue Duquesne 75350 PARIS 07 SP

Docteur	RATH	Ana	Chef d'équipe Co-présidente du groupe de concertation de l'axe 6	ORPHANET Hôpital BROUSSAIS 102 rue Didot 75014 Paris
Docteur	RAULT	Gilles	Médecin coordonateur	Centre de Perharidy 29684 Roscoff Cedex
Docteur	RAVILLY	Sophie	Directrice Co-présidente du groupe de concertation de l'axe 2	Association Vaincre la Mucoviscidose 181, rue de Tolbiac 75013 Paris
Madame	RENARD	Emilie	Chargé de mission	Ministère de la Santé et des Sports Direction de la Sécurité Sociale 14 Avenue Duquesne 75007 PARIS
Melle	RODWELL	Charlotte	Assistante de la Rare Diseases' Task Force	Plateforme Maladies Rares Hôpital Broussais 102, rue Didot 75014 Paris
Madame	ROUSSEL	Claire	Directeur des partenariats scientifiques	Laboratoire ROCHE 52 bd du parc 92200 Neuilly/Seine
Monsieur	SANIE	Thomas	Vice-président de l'AFH	Association Française des Hémophiles 6, rue Alexandre Cabanel 75015 Paris
Professeur	SARDA	Pierre	Médecin coordonnateur	CHU de Montpellier Hôpital Arnaud de Villeneuve 71 Avenue Doyen Gaston Giraud 34295 Montpellier cedex 5
Madame	SAUVAGNAC	Catherine	Chargée de mission Maladies rares à la Direction de la Politique médicale de l'AP-HP	AP-HP 3, Avenue Victoria 75004 Paris
Madame	SCHWEBIG	Annick	General Manager	Actelion 21 bld de la Madeleine 75001 PARIS
Docteur	SICARD	Frédéric	Rapporteur du groupe de concertation de l'axe 7	Ministère de la Santé et des Sports DAEI (Délégation aux Affaires Européennes et Internationales) 10 place des cinq martyrs du lycée Buffon 75015 PARIS
Monsieur	SIMANTOV	Frédéric	Chargé de mission	Ministère de la Santé et des Sports Direction de la Sécurité Sociale (DSS) 14 Avenue Duquesne 75007 PARIS
Docteur	SIMIAN	Philippe	Responsable	Agence nationale des systèmes d'information partagés de santé ASIP Santé 9-11, rue Georges Pitard 75015 Paris
Professeur	SIMONNEAU	Gérald	Médecin coordonateur	Hôpital Antoine Bécère Service de Pneumologie 157, rue de la Porte de Trivaux 92140 Clamart
Docteur	SUZAN	Florence	Coordinatrice du Programme Maladies Rares - DMCT	INVS Département des maladies chroniques et des traumatismes 12 Rue du Val d'Osne 94415 SAINT-MAURICE CEDEX
Madame	SYLVAIN	Evelyne	Directrice des établissements et services médico-sociaux	CAISSE NATIONALE DE SOLIDARITE POUR L'AUTONOMIE CNSA 66 avenue du Maine 75682 Paris cedex 14

Docteur	TCHENG	Philippe	Directeur Stratégie et Affaires Publiques	Sanofi-Aventis France 9 Boulevard Romain Rolland 75014 Paris
Professeur	THEPOT	François	Co-président du groupe de concertation	Agence de la Biomédecine 1 avenue du Stade de France 93212 SAINT-DENIS LA PLAINE Cedex
Madame	THIENNOT-HERMENT	Laurence	Présidente de l'AFM Co-présidente du groupe de concertation de l'axe 4	Association Française contre les Myopathies (AFM) 1, Rue de l'Internationale BP 59 91002 Evry cedex
Professeur	TROUVIN	Jean-Hugues	PU-PH, Responsable du pôle "Établissement Pharmaceutique des Hôpitaux de Paris"	Agence Générale des Equipements et Produits de Santé (AGEPS) 7, rue du fer à Moulin 75221 Paris Cedex 05
Professeur	VALLA	Dominique	Professeur	Centre de référence des maladies vasculaires du foie de l'adulte Service d'hépatologie INSERM U 773 Hôpital Beaujon 100 Boulevard du Général Leclerc 92118 CLICHY Cedex
Docteur	VASMANT	Daniel	Chef du bureau des Industries de santé, de biotechnologie et de l'agro-alimentaire	Ministère de l'Economie, de l'Industrie et de l'Emploi DGCIS – Service de l'Industrie 12, rue Villiot 75012 Paris
Professeur	VIDAUD	Michel	Pharmacien	Hôpital Beaujon 100, boulevard du Général Leclerc 92110 Clichy
Madame	VIREM	Isabelle	Attachée d'administration	AP-HM Direction de la recherche clinique 1er étage Administration Centrale 80 rue BROCHIER 13005 MARSEILLE Cedex 5
Monsieur	VUILLAUME	Dominique	Chargé de mission Institut de Santé Publique	Inserm 101 Rue de Tolbiac 75013 PARIS
Monsieur	WALCH	Jacques	Représentant d'Eurordis	Eurordis Plateforme Maladies Rares Hôpital Broussais 102, rue Didot 75014 Paris
Monsieur	WEISSENBACH	Jean	Directeur	CEA/Institut de Génomique/Génoscope CNS Plateforme IBISA 2, rue Gaston Crémieux CP5706 91 057 Evry Cedex
Professeur	WOLKENSTEIN	Pierre	Médecin coordonateur	Service de dermatologie Hôpital Henri-Mondor 51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny 94010 Créteil

LISTE DES SIGLES ET ACRONYMES.

	Désignation des Sigles et des Acronymes
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
AERES	Agence d'Evaluation, de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur
AFDPHE	Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant
AFM	Association française contre les myopathies
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AGEPS	Agence générale des équipements et produits de santé
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMR	Alliance maladies rares
ANAP	Agence nationale d'appui à la performance
ANESM	Agence nationale de l'évaluation et de la qualité des établissements et services sociaux et médico-sociaux
ANR	Agence nationale pour la recherche
ARC	Assistant de recherche clinique
ARS	Agence Régionale de Santé
ASIP	Agence des systèmes d'information partagés de santé
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATIH	Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
ATUC	Autorisation temporaire d'utilisation dite de cohorte
ATUN	Autorisation temporaire d'utilisation nominative
AVIESAN	Alliance pour les sciences de la vie et de la santé
AVS	Auxiliaire de vie scolaire
BBMRI	réseaux européens BBMRI (Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure)
BNDMR	Banque nationale de données maladies rares
CAMSP	Centre d'action médico-sociale précoce
CC	Centre de compétences
CCTIRS	Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé
CDAPH	Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées
CDC	Caisse des dépôts et consignations
CepiDC	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès
CEPS	Comité économique des produits de santé
CEU	Certificat d'études universitaires
CHAP	Commission de hiérarchisation des actes et prestations
CHU	Centre hospitalier universitaire

Désignation des Sigles et des Acronymes

	Centres d'Investigation Clinique
	Version 10 de la classification internationale des maladies
CIM 11	Version 11 de la classification internationale des maladies
CNAMTS	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
CNR	Comité national des registres
CNR-MR	Comité national des registres maladies rares
CNRS	Centre national de la recherche scientifique
CNS	Conférence Nationale de Santé
CNSA	Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie
COG	Convention d'objectifs et de gestion de l'Assurance maladie
COMM	la Communication COMM (2008) 679 finale de la Commission au Parlement européen, au Conseil, au Comité économique et social Européen et au Comité des Régions sur « Les maladies rares
COMP	Comité pour les médicaments orphelins
COSL	Comité d'Orientation, de Suivi et de Labellisation
CPAM	Caisse primaire d'assurance maladie
CPDPN	Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
CRB	Centre de Ressources Biologiques
CRMR	Centre de référence maladies rares
CRPV	Centres régionaux de pharmacovigilance
CSIS	Conseil Stratégique des Industries de Santé
CT	Commission de transparence
DAEI	Direction des affaires européenne et internationales des ministères sociaux
DEFI	Diffusion de l'expertise, des programmes d'Education thérapeutique, de Formation continue et d'Information
DES	Diplôme d'études spécialisées de médecine
DESC	Diplôme d'études spécialisées complémentaires de médecine
DG recherche	Direction générale "Recherche" de la commission européenne
DG SANCO	Direction générale « Santé et de la protection des consommateurs » de la commission européenne
DGCIS	Direction générale de la compétitivité, de l'industrie et des services (ministère de l'industrie)
DGCS	Direction générale de la cohésion sociale
DGESIP	Direction générale pour l'enseignement supérieur et l'insertion professionnelle (ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche)
DGOS	Direction générale de l'offre de soins (ministère de la santé et des sports)
DGRI	Direction générale pour la recherche et l'innovation (ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche)
DGS	Direction générale de la santé (ministère de la santé et des sports)

Désignation des Sigles et des Acronymes

	Délégation à l'information et à la communication des ministères sociaux
	Diplôme interuniversitaire
DMP	Dossier médical partagé
DOM	Département d'Outre-Mer
DPC	Développement professionnel continu
DPI	Diagnostic préimplantatoire
DREES	Direction de la Recherche des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (Ministère de la santé et des sports)
DSS	Direction de la sécurité sociale
DU	Diplôme universitaire
ECDC	European center for disease prevention and control
ECHI	European Community Health Indicators
ECRIN	European Clinical Research Infrastructures Network
ECTS	European credit tranfer system (système européen de transfert et d'accumulation de crédits)
EM	Etats membres
EMA	European medicines agency (Agence européenne des médicaments)
EFPIA	European federation of pharmaceutical industries and associations
EPRUS	Etablissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires
EPST	Etablissement publique à caractère scientifique et technique
EPU	Enseignement postuniversitaire
ERA-NET E-Rare	European research area network sur les maladies rares
ESFRI	European Strategy Forum on Research Infrastructures (Forum européen sur les infrastructures de recherche)
EUCERD	European Union Committee of Experts on Rare Diseases
EuroBiomed	entité rassemblant un réseau de plus de 400 entreprises, majoritairement des PME innovantes, 8 universités et de nombreuses écoles formant 39000 étudiants, 400 laboratoires de recherche, 4 CHU et une Direction interrégionale des recherches cliniques
EUROPLAN	European Project for Rare Diseases National Plans Development
EURORDIS	European organisation for rare diseases (fédération européenne des associations de maladies rares qui regroupe actuellement plus de 400 associations de malades, 19 Alliances Maladies Rares nationales, et une quarantaine de fédérations européennes)
Feclad	Fédération des centres labellisés pour les anomalies du développement
FFGH	Fédération française de génétique humaine
FIQCS	Fonds d'intervention pour la qualité et la coordination des soins
FMESPP	Fonds pour la modernisation des établissements de santé publics et privés
FMO	Fédération des maladies orphelines
FNASS	Fonds national d'action sanitaire et sociale
FNFMR	Fédération nationale des filières maladies rares

Désignation des Sigles et des Acronymes

	Fond national de la science
	appel d'offres en 2008 (Génopath)
GHS	Groupe homogène de séjours
GIS IMR	Groupement d'intérêt scientifique Institut des maladies rares
HAS	Haute autorité de santé
HCSP	Haut Conseil de la Santé Publique
HPST	loi Hôpital Patients Santé Territoire
IDS	Institut du Développement Social
IFSI	Institut de formation en soins infirmiers
IGAS	Inspection générale des affaires sociales
INCa	Institut national du cancer
INPES	Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
INSHEA	Institut national supérieur de formation et de recherche pour l'éducation des jeunes handicapés et les enseignements adaptés
Intégrascoll	Portail d'information destiné aux enseignants et aux professionnels de l'éducation amenés à accueillir des enfants malades et/ou handicapés
InVS	Institut de veille sanitaire
ISP-INSERM	Institut thématique santé publique de l'INSERM
ITMO	Institut thématique multi-organismes de l'INSERM
ITMO-SP	Institut thématique multi-organismes (ITMO) Santé publique de l'INSERM
JO	Journal officiel
LAP	Licence Administration Publique
LEEM	Les entreprises du médicament
LFSS	Loi de Financement de la Sécurité Sociale
LMD	Licence-Master-Doctorat
M1 et M2	Master 1 et Master 2
M2R	"maladies-rares-recherche"
MAIA	Maison pour l'Autonomie et l'intégration des malades Alzheimer (plan Alzheimer)
MDPH	Maison départementale des personnes handicapées
MERRI	Mission d'enseignement de recherche de référence et d'innovation
MIG	Missions d'Intérêt Général
MIGAC	Mission d'intérêt général et d'aide à la contractualisation
MR	maladies rares
MRIS	Maladies rares info service (structure d'aide téléphonique)
OCDE	Organisation de Coopération et de Développement Economiques
OMS	Organisation mondiale de la santé
ONDAM	Objectifs nationaux des dépenses de l'assurance maladie

Désignation des Sigles et des Acronymes

	Observatoire national de la démographie des professions de santé
	Observatoire national des emplois et des métiers de la Fonction publique hospitalière
ORPHANET	Serveur d'information sur les maladies rares et les médicaments orphelins
Orphanews	la Newsletter d'Orphanet
OSEO	Etablissement public, chargé en France de soutenir l'innovation et la croissance des petites et moyennes entreprises
PAI	Projet d'accueil individualisé
PAP	Projet d'aide personnalisé
PCRD	Programme-cadre de recherche et de développement
PGR	Plan de gestion du risque
PHRC	Programme hospitalier de recherche clinique
PLFSS	Projet de loi de financement de la sécurité sociale
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
PNLRMR	Plateforme nationale de laboratoires de référence maladies rares
PNMR	Plan national maladies rares
PTM	Plateaux techniques mutualisés
PTT	protocole temporaire de traitement
RER	Réseaux européens de référence sur les maladies rares
RSS	Réseau Santé Social
SAMSAH	Service d'accompagnement médico-social pour adultes
SAVS	Service d'accompagnement à la vie sociale
SG	Secrétariat Général des Ministères sociaux
SI	Système d'information
SIGAPS	Données SIGAPS
SMR	Service médical rendu
SNITEM	Syndicat National de l'Industrie des Technologies Médicales
T2A	Tarifification à l'activité
TEC	Technicien d'Etudes Cliniques
TEPA (loi)	Travail, emploi et pouvoir d'achat
TRC	technicien de recherche clinique
UE	Union européenne
UFR	Unité de formation et de recherche
UMVF	Université médicale virtuelle francophone
UNCAM	Union nationale des caisses d'assurance maladie
UNESCO	United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (Organisation des Nations Unies pour l'Education, la Science et la Culture)
URCAM	Union régionale des caisses d'assurance maladie

