

ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

16, RUE BONAPARTE - 75272 PARIS CEDEX 06

TÉL : 01 42 34 57 70 - FAX : 01 40 46 87 55

www.academie-medecine.fr

RAPPORT

Un rapport exprime une prise de position officielle de l'Académie. L'Académie saisie dans sa séance du mardi 5 avril 2016, a adopté le texte de ce rapport avec 68 voix pour, 2 voix contre et 6 abstentions.

Maladies rares, le modèle français

Rare diseases, the French model

MOTS CLÉS : MALADIES RARES. MALADIES ORPHELINES. MALADIES GÉNÉTIQUES. CANCERS RARES

KEY WORDS : RARE DISEASES. ORPHAN DISEASES. GENETIC DISEASES. RARE CANCERS

CORDIER Jean-François, FISCHER Alain, GUILLEVIN Loïc, LYONNET Stanislas, FIESSINGER Jean-Noël (Rapporteurs)

Avec la participation des membres d'un Groupe de travail de l'Académie Nationale de Médecine : Pr Annie BAROIS, Pr Pierre BÉGUÉ, Pr Gilles BOUVENOT, Pr Alexis BRICE, Pr Catherine BUFFET, Dr Nathalie CARTIER-LACAVE, Pr Jean-François CORDIER, Pr Marc DELPECH, Dr Elisabeth ELEFANT, Pr Jean-Noël FIESSINGER, Pr Alain FISCHER, Pr Claude-Pierre GIUDICELLI, Pr Pierre GODEAU, Pr Bernard GROSBOIS, Pr Loïc GUILLEVIN, Pr Jean-Jacques HAUW, Pr Yves JUILLET, Pr Michel KOMAJDA, Pr Didier LACOMBE, Dr Jean-Marc LEGER, Pr Michel LHERMITTE, Pr Jean-Louis PEIX, Pr Raoul POUPON, Pr Patrice QUENEAU, Pr Pierre RONCO, Pr Jacques ROUËSSÉ, Pr Paul VERT

Au nom de la Commission 13 Handicaps (Président : Pr Paul VERT)

RÉSUMÉ

Les maladies rares, définies en Europe par une prévalence inférieure à 1/2 000 personnes, sont au nombre d'environ 7 000 dont la plupart sont d'origine génétique. Les plans nationaux français pour les maladies rares ont permis de structurer leur prise en charge dans le cadre de 131 Centres de références nationaux et de Centres de compétences régionaux. Le domaine des maladies d'origine génétique est celui dans lequel la recherche a le plus progressé. L'analyse de panels de gènes et l'étude d'exome permettent d'identifier les gènes responsables des maladies génétiques, et leur mécanisme. Les médicaments « orphelins » sont mis à la disposition des patients dans un cadre spécifique facilitant leur accès. Le rôle d'information et de soutien des associations de patients, ainsi que l'éducation thérapeutique sont importants.

L'Académie recommande l'enseignement des maladies rares dans le cadre des études médicales et de la formation des spécialistes, la structuration de la transition enfant-adulte pour les malades rares de l'enfance, et la désignation de médecins correspondants dans chaque centre hospitalo-universitaire.

SUMMARY

Rare diseases defined in Europe by a prevalence less than 1/2000 persons are about 7000 the majority of which are of genetic origin. The French national Plans for rare diseases allowed to structure their care in the 131 Reference centers and the regional Competence centers. Research progressed especially in diseases of genetic origin. Analysis of gene panels and exome studies allow to identify the genes causing genetic diseases and their mechanism. Orphan drugs have become available for patients. Information and support is provided by the patients associations, together with therapeutic education.

The Academy recommends that rare diseases are taught in medical studies and in the formation of specialists, that the transition child-adult is structured, and that correspondent doctors are designated in all university hospitals.

Les maladies rares, dont le nombre est de l'ordre de 7 000, concernent tous les domaines de la médecine par leur variété, leur gravité, leur âge de survenue, et les handicaps qu'elles peuvent induire. Leur connaissance est ancienne (Annexe 2), mais les progrès se sont accélérés au cours des dernières années, notamment en génétique et en thérapeutique.

L'organisation unique du système de soins dans le domaine des maladies rares a permis, dans notre pays, d'aboutir à un modèle performant et équitable du diagnostic et de la prise en charge des patients (Annexe 3).

DÉFINITIONS ET ÉPIDÉMIOLOGIE

La définition de maladie *rare* est numérique : en Europe, une maladie est dite rare lorsque sa prévalence est inférieure à 1/2 000 (soit moins de 33 000 personnes atteintes en France), et de moins de 200 000 personnes atteintes aux Etats-Unis. Le nombre de patients atteints par une maladie donnée varie considérablement : certaines touchent plusieurs milliers de personnes, d'autres quelques centaines, d'autres encore moins. Les maladies dites *ultra-rares* ont une prévalence de l'ordre de mille fois plus faible que celle des maladies rares. Il n'existe pas, ou très peu, de centres experts pour ces maladies dans la plupart des pays.

Certaines maladies rares ont une prévalence ethnique et/ou géographique variable, et certaines s'observent dans des communautés fermées. D'autres maladies rares ont une variabilité temporelle (maladies infectieuses notamment, comme certaines encéphalopathies spongiformes).

La plupart des maladies rares sont d'origine génétique. Celles qui représentent plus de 10 % de la prévalence totale des maladies rares sont, par ordre décroissant, les maladies dysmorphiques, les maladies oncologiques, et les maladies neurologiques.

Le terme de maladie *orpheline* désigne une maladie délaissée, le plus souvent rare, pour laquelle l'accès des patients aux soins reste souvent difficile et inéquitable. Les maladies *négligées* sont des maladies chroniques qui touchent des populations nombreuses mais pauvres, atteintes principalement de maladies infectieuses (parasitaires, virales, bactériennes). Les études sur ces maladies négligées sont réalisées surtout par des organisations et des centres publics de recherche, l'industrie pharmaceutique n'en finançant qu'un quart.

PLANS NATIONAUX, ORGANISATION DE LA PRISE EN CHARGE

Le premier Plan national stratégique pour les maladies rares, développé en 2005-2008, avait pour objectif de garantir l'équité de l'accès au diagnostic, au traitement, et aux soins. Ce Plan a permis la labellisation de 131 Centres de référence nationaux (pour une maladie, ou un groupe de maladies rares), et la désignation de plus de 500 Centres de compétences régionaux. Les objectifs du second Plan (2011-2016) ont été d'améliorer la santé des patients et leur prise en charge sociale, ainsi que le développement de la recherche et de la collaboration européenne et internationale (Annexe 3).

La création récente de Filières de santé pour les maladies rares vise à structurer la coordination des Centres de référence pour les maladies rares (CRMR), des Centres régionaux de compétences, des consultations et laboratoires de génétique, et des divers plateaux techniques. Ces Filières, au nombre de 23, ont été définies sur des regroupements thématiques, par exemple les maladies neuro-musculaires (FILNEMUS), ou les maladies hémorragiques constitutionnelles (MHémo).

Le point commun du Plan national maladies rares et du Schéma national pour les handicaps rares (Annexe 4) est la rareté de l'expertise et l'évolutivité des connaissances.

Banque de données, cohortes

La banque nationale de données maladies rares (BNDMR) est un instrument national d'épidémiologie et de santé publique, pour regrouper à l'échelon national les données médicales anonymisées de patients atteints de maladies rares, collectées dans les Centres de référence et les Centres de compétences. Elle permettra notamment de rendre compte des hospitalisations, des consultations ou des avis sur dossier, et de réaliser des études épidémiologiques pour mieux évaluer la prévalence et l'incidence des maladies. Elle facilitera aussi le recrutement de patients atteints de maladies rares, et la mise en œuvre d'études de cohortes (*Rare Diseases Cohorts*, RaDiCo).

Enseignement universitaire des maladies rares

Le grand nombre des maladies rares ne permet évidemment pas de les enseigner toutes dans le cursus des études médicales générales : seules les moins rares (comme la mucoviscidose) font l'objet d'enseignement spécifique au cours du second cycle. Il est donc indispensable de sensibiliser les futurs médecins généralistes à la problématique des maladies rares, et à la nécessité d'adresser leurs malades au spécialiste en cas de tableau clinique atypique et/ou ne rentrant pas dans un cadre nosologique habituel. Un enseignement spécifique et structuré des maladies rares pourrait être, au sein des différentes spécialités médicales, individualisé avec un programme défini et limité (entités nosologiques, syndromes cliniques, mécanismes génétiques et biopathologiques, prise en charge thérapeutique). L'organisation de cet enseignement pourrait se faire dans le cadre d'une concertation étroite entre les spécialités médicales et les CRM.

MALADIES GÉNÉTIQUES RARES

Syndromes dysmorphiques

Les syndromes malformatifs et dysmorphiques (plus de 3500) constituent une part majeure des maladies rares. Ils sont très souvent génétiquement hétérogènes (plusieurs gènes possibles) comme, par exemple, le syndrome de Cornelia de Lange, qui résulte de mutations dominantes de l'un des 5 gènes suivants : *NIPBL* (en cause dans 80 % des cas) ; *SMC1A* ; *SMC3* ; *RAD21* ; *HDAC8*. Les patients atteints sont de petite taille, avec des anomalies crânio-faciales, et fréquemment des malformations des extrémités supérieures. Les autres manifestations comportent un retard psychomoteur et un handicap intellectuel, avec des troubles comportementaux, des difficultés alimentaires sévères par reflux gastro-oesophagien. Une épilepsie est présente dans environ 20 % des cas, une cardiopathie congénitale dans 30 %, et des malformations rénales ou des voies urinaires dans 40 %. La sévérité des manifestations dépend en partie du gène muté (plus marquée s'il s'agit de *NIPBL*). Le diagnostic se fonde sur les caractéristiques morphologiques et cliniques, et la mise en évidence d'une mutation (*de novo* en général).

Ce syndrome est exemplaire de nombre de syndromes malformatifs et dysmorphiques : rare, sévère et souvent accompagné de handicaps, d'expression clinique très variable, génétiquement hétérogène, avec un conseil génétique à traiter avec prudence et, aujourd'hui encore, sans projet thérapeutique autre que symptomatique.

Les maladies génétiques rares : un enjeu majeur de santé publique

Complexes, invalidantes, chroniques, les maladies génétiques rares touchent environ 3 millions de personnes en France et 35 millions en Europe. Il n'est possible d'en traiter que moins de 10 % et, parmi les enfants accueillis en consultation de génétique, plus de 60 % repartent sans diagnostic génétique précis.

L'enjeu pour les maladies génétiques est donc double : les nommer et les soigner. Pour relever ce défi, il est indispensable de renouveler l'organisation de la recherche et des soins, en les liant indissociablement, pour accélérer leur compréhension et développer de nouveaux traitements.

Nommer les maladies génétiques

Identifier les gènes responsables des maladies génétiques rares reste encore une tâche immense. À titre d'exemple, au sein de l'Institut des Maladies Génétiques (*Imagine*) à Paris, seulement 30% des patients peuvent bénéficier d'un diagnostic grâce aux méthodes « traditionnelles » de la clinique, de la biologie hospitalière, et de l'étude de gènes candidats.

Le séquençage d'ADN fait actuellement appel à 3 types d'analyse : séquençage complet du génome ; séquençage de l'ensemble des gènes codant pour des protéines, ainsi que de nombreux microARNs, que l'on appelle exome (séquence de nos 22.000 gènes codants) ; et l'analyse de panels de gènes, par capture ciblée (1),(2),(3).

Le séquençage d'exome souffre de trois ordres de difficultés : son coût et son organisation technologique ; l'interprétation et la validation des résultats (le nombre moyen de variants rares identifiés au sein de l'exome d'un individu est de l'ordre de 8.000 à 10.000) ; enfin, le problème des variants découverts « en passant » (*incidentalomes*), sans rapport avec la question médicale posée, et qui soulèvent des questions d'ordre éthique, voire réglementaire.

L'analyse de panels de gènes n'investigue que les gènes préalablement inclus dans le panel. Cette méthode évite les découvertes incidentes et limite le champ des variants à analyser à ceux des gènes les mieux connus et maîtrisés.

Il est donc possible d'imaginer le développement de ces méthodes en deux temps : l'analyse de panels de gènes qui inclurait des patients soigneusement sélectionnés lors des réunions pluridisciplinaires des Centres de Référence Maladies Rares ; puis, si l'analyse est infructueuse, une étude d'exome deviendrait nécessaire.

L'identification des gènes responsables des maladies rares reste un préalable à la prise en charge des familles et de leurs enfants avec les atouts suivants : *bénéfice diagnostique* mettant fin à l'errance diagnostique et l'incertitude ; *constitution de cohortes* de patients permettant l'étude de relations entre génotype et phénotype ; *inclusion dans d'éventuels essais thérapeutiques* ; *études physiopathologiques* (notamment modèles animaux ou cellulaires) ; *démarche de conseil génétique* (analyse des apparentés, diagnostic prénatal, voire diagnostic préimplantatoire) ; et, enfin, *options thérapeutiques nouvelles* s'il en existe, notamment en cas de double hétérogénéité génétique et allélique d'un syndrome ou d'une maladie rare.

Comprendre les mécanismes des maladies génétiques

L'identification d'une mutation comme mécanisme responsable d'une maladie héréditaire implique sa validation fonctionnelle, puis les investigations nécessaires à la compréhension du mécanisme physiopathologique responsable du phénotype, ce qui nécessite le plus souvent des modèles cellulaires et animaux. L'inactivation/modification/régulation génique, tant *in vitro* qu'*in vivo*, à l'aide d'endonucléases ciblées, facilite cette recherche. La compréhension des mécanismes physiologiques permettra d'identifier aussi des cibles thérapeutiques de maladies plus communes.

Traiter les maladies génétiques

L'utilisation de cellules différenciées *in vitro*, à partir de cellules de patients reprogrammées en cellules souches, offre une opportunité d'analyse des conséquences physiopathologiques d'une mutation et d'intervention correctrice.

La recherche thérapeutique nécessite de développer des centres intégrés de recherche et de soins autour des maladies rares, et d'autre part l'investissement de l'industrie du médicament dans le développement de nouveaux traitements, même si leur coût très élevé pose question.

CANCERS RARES

Les cancers rares sont définis par une incidence inférieure à 6 cas/100 000 personnes par an. Il y a environ 200 cancers rares différents, qui atteignent davantage les sujets jeunes (jusqu'à 10 ans, ils sont rencontrés dix fois plus souvent que les cancers fréquents). Les sous-types histologiques ou moléculaires rares des cancers fréquents ne sont pas inclus dans les cancers rares. Le taux de survie à 5 ans des patients est inférieur à celui des patients atteints de cancer fréquent.

Les objectifs principaux de prise en charge des cancers rares fixés par l'INCa sont les suivants : tout patient doit pouvoir bénéficier d'une prise en charge dans l'établissement de son choix, avec une double lecture des prélèvements anatomopathologiques (complétée par des actes d'immunohistochimie et/ou de biologie moléculaire spécifique) ; de la discussion en réunion de concertation pluri-disciplinaire de recours ; d'une stratégie thérapeutique adaptée (souvent dans le cadre d'un essai clinique) ; et du soutien d'une association de patients.

L'organisation de la prise en charge des patients adultes atteints de cancer rare se fonde sur 18 Centres experts nationaux cliniques, et 4 Réseaux experts nationaux anatomopathologiques. Le taux de couverture (pourcentage de cancers rares ayant bénéficié d'un avis d'expert) actuel est, pour la majorité des Centres experts nationaux, supérieur à 75 %. La concertation pluri-disciplinaire de recours concerne tous les nouveaux patients, et ceux dont la tumeur est en progression, et les patients suivis dans un centre expert dont la maladie évolue.

Les Centres experts nationaux cliniques et les Réseaux experts anatomo-cliniques ont participé à l'élaboration (ou l'actualisation) de référentiels et recommandations pour les tumeurs rares. Ils interagissent avec des équipes de recherche fondamentale, translationnelle, clinique, au plan national ou européen. Le pourcentage de patients inclus dans des essais cliniques nationaux ou européens est élevé. Une base de données nationale pour le recensement et le suivi des patients atteints de cancer rare a été mise en place. Une information destinée aux médecins spécialistes et généralistes, aux autres personnels de santé, aux patients et à leur entourage, est disponible sur le site web de l'INCa (Annexe 5). Cette information est partagée avec ORPHANET. La Ligue contre le cancer et la Fondation ARC sont en lien avec les réseaux de cancers rares.

MÉDICAMENTS ET MALADIES RARES

Les maladies rares ont été longtemps orphelines de médicaments (dits orphelins). Maintenant, beaucoup ont trouvé leur traitement, ou au moins partiellement : la meilleure compréhension de mécanismes pathogéniques a permis de découvrir des médicaments ciblés corrigeant, par exemple, un déficit enzymatique ; la législation européenne accorde aux laboratoires pharmaceutiques des facilités de mise sur le marché de nouvelles molécules ; et une stratégie nouvelle des laboratoires qui ont investi dans les traitements coûteux génère des bénéfices rendant l'investissement initial rentable.

Des traitements adaptés à la pathogénie des maladies

C'est notamment le cas des déficits enzymatiques dont la correction permet aux malades d'avoir une vie normale, ou d'obtenir la stabilité des manifestations cliniques. Par exemple, l'imiglucérase, prescrite pour traiter la maladie de Gaucher, entraîne en quelques mois la régression des signes cliniques subjectifs (asthénie) et objectifs (hépatosplénomégalie). Les maladies autoinflammatoires sont aussi mieux prises en charge. On rappelle que la fièvre méditerranéenne familiale (maladie périodique) bénéficie depuis des décennies d'un traitement efficace, simple et peu coûteux, la colchicine, qui traite les symptômes, mais aussi la maladie elle-même et sa complication, l'amylose AA. La plupart des médicaments nouvellement mis à disposition ont une efficacité seulement partielle, et sont souvent extrêmement coûteux. C'est le cas des anti-interleukine 1, comme le canakinumab, efficace en traitement des cryopyrinopathies (maladies auto-inflammatoires).

Aspects organisationnels et législatifs concernant les médicaments orphelins

Cinq institutions sont impliquées dans le champ des médicaments orphelins : l'Agence européenne des médicaments (EMA) ; l'Agence nationale de sécurité sanitaire des médicaments (ANSM) ; la Haute Autorité de Santé (HAS) ; le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) ; et le Ministère de la Santé. Les maladies rares sont devenues prioritaires dans la stratégie des Entreprises du médicament (LEEM) depuis 2002.

Incitations à la mise au point de médicaments orphelins

Des initiatives ont stimulé le développement de médicaments orphelins, notamment le soutien à la recherche au moyen de programmes de financement nationaux (Fondation Maladies Rares ; Programme Hospitalier de Recherche Clinique, PHRC). Les médicaments orphelins peuvent aussi être mis à disposition des patients, avant leur autorisation de mise sur le marché (AMM), par une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) accordée par l'ANSM qui permet un accès précoce et encadré des médicaments en l'absence d'alternative.

Les promoteurs de médicaments orphelins sont exemptés de certaines taxes sur les entreprises et la promotion des spécialités pharmaceutiques. Une loi permet aux organisations à but non lucratif de devenir des établissements pharmaceutiques pour des produits de thérapie génique (c'est le cas de Généthon Bioprod).

Prix et politique de remboursement

Les médicaments orphelins, comme tous les médicaments, sont évalués par la Commission de la Transparence de la HAS qui attribue un niveau de service médical rendu qui conditionne le remboursement, et un niveau d'amélioration du service médical rendu (ASMR) qui est un des éléments permettant de fixer le prix du médicament. Pour les médicaments innovants, la Commission procède à une évaluation accélérée.

Les médicaments orphelins ont en général une population-cible très faible, et leur prescription, au moins initiale, est réservée aux spécialistes hospitaliers.

Autres initiatives pour améliorer l'accès aux médicaments orphelins

L'usage d'un médicament avant l'AMM prend la forme d'une ATU de cohorte ou d'une ATU nominative. Une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) permet, une fois l'AMM obtenue, de prescrire le médicament dans une situation hors AMM. Avec la RTU, une collecte de données est souvent sollicitée par l'ANSM, de même qu'une demande d'AMM, à l'issue de la RTU. Les patients peuvent également être traités dans le cadre d'essais cliniques avant que les médicaments aient obtenu une AMM.

PRISE EN CHARGE DES PATIENTS

Associations de patients

Les associations de patients ont joué un rôle majeur dans le développement du diagnostic et de la prise en charge des maladies rares, en les faisant connaître du grand public et en s'alliant avec les professionnels de santé.

Créée en 2000, Alliance Maladies Rares regroupe un collectif de plus de 200 associations de patients, dont les plus importantes sont l'Alliance Française des Myopathies (AFM)-Téléthon, et Vaincre la mucoviscidose (VLM). Alliance Maladies Rares bénéficie du soutien déterminant de l'AFM grâce aux donations du Téléthon annuel.

EURORDIS est une fédération européenne rassemblant plus de 700 associations. La Journée internationale des maladies rares, le dernier jour de février, initiative d'EURORDIS, est l'occasion de sensibiliser le grand public et les personnels de santé. La Fondation maladies rares a pour objectif d'accélérer le développement de thérapeutiques nouvelles et innovantes. Maladies Rares Info Services apporte aux patients et à leur entourage une information simple et accessible, personnalisée notamment par un dialogue direct téléphonique.

Orphanet

Orphanet est le serveur majeur d'information pour les patients, leur permettant de mieux connaître leur maladie (encyclopédie grand public), et de s'orienter dans le réseau des centres experts (CRMR et Centres de compétences) et des associations de malades (orpha.net/consor4.01). Orphanet permet aux professionnels de santé d'entrer dans le système d'information sur la maladie et les ressources médicales spécialisées dans plus de 40 pays. L'*Orphanet Journal of Rare Diseases* est en accès libre.

Protocoles de diagnostic et de soins

Des Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins (PNDS) ont été élaborés, dans le cadre de la Haute Autorité de Santé (HAS), par les experts des Centres de référence, avec pour objectif d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique et le parcours de soins optimaux pour un patient atteint d'une maladie rare, et de servir de référence pour le médecin traitant, le médecin spécialiste, et le médecin conseil de la Caisse d'assurance maladie si nécessaire. Cette procédure de la HAS, très approfondie, a toutefois été abandonnée en raison de la lourdeur de l'évaluation, et remplacée par une procédure simplifiée. Les recommandations internationales des sociétés savantes, auxquelles contribuent très souvent des experts français, peuvent servir de référence (mais elles n'ont pas toujours de traduction française).

Éducation thérapeutique et patient expert

L'éducation thérapeutique a pour objectif de rendre le patient plus autonome, de lui permettre de mieux connaître sa maladie, et d'adhérer aux traitements prescrits (4). Elle s'applique à des maladies

fréquentes telles que le diabète et les maladies cardiovasculaires, avec des programmes nombreux qui ont fait la preuve de leur intérêt.

Dans le domaine des maladies rares l'éducation thérapeutique dépend, pour l'essentiel, de partenariats directs entre les associations de patients et les CRMR. Dans ce contexte, le terme de « patient expert » peut désigner un patient à la fois expert de sa propre maladie, et expert pour les autres malades au service desquels il apporte une meilleure connaissance de leur maladie. D'autres termes décrivent des rôles qui contribuent à définir le patient expert (patient instruit, ressource, intervenant, référent, éducateur, relais, facilitateur, auxiliaire, ePatient) (5).

On peut considérer qu'un patient devient un « patient expert » s'il fait preuve à la fois de compétences « expérientielles » et académiques.

Les compétences « expérientielles » résultent de sa connaissance personnelle de la maladie (telle qu'elle est vécue, *illness* des anglo-américains), qu'il en soit lui-même atteint ou parent d'un enfant atteint. Il a bénéficié d'une éducation (en particulier thérapeutique, incluant l'auto-gestion), et a établi une relation de collaboration avec son médecin généraliste et les spécialistes. Il est membre de l'association de patients concernant sa maladie, et participe comme auditeur aux réunions de patients, et comme patient à des études ou essais cliniques et thérapeutiques.

Les compétences académiques qu'acquiert le patient expert peuvent comporter une connaissance théorique de la maladie (*disease* des anglo-américains), une formation comme éducateur/enseignant pour les autres patients, une participation comme éducateur/enseignant avec les autres personnels de santé (prenant en compte les valeurs des patients et leur priorité dans les prises de décision), une relation de collaboration avec les médecins spécialistes notamment universitaires, l'exercice de responsabilités dans l'association de patients, une participation active aux réunions régionales et nationales (voire internationales) de patients, et une participation comme partenaire des médecins à la conception des études cliniques et des essais thérapeutiques.

Une extension du rôle du patient expert peut être l'aide au consentement éclairé des patients pour participer à des essais thérapeutiques, contribuer aux mesures de sécurité hospitalières, ou attirer l'attention sur des complications méconnues des médecins. Le patient expert peut l'être aussi par procuration, pour contribuer aux choix des personnes âgées ayant des limitations cognitives, des enfants, ou des personnes à faible niveau d'éducation, notamment dans les décisions de traitements ou d'intervention.

CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

L'action des patients et des médecins, supportée par les pouvoirs publics, a permis le développement en France d'un modèle cohérent de prise en charge diagnostique et thérapeutique des personnes atteintes de maladie rare, qui n'a pas d'équivalent au monde. Le soutien à la recherche et à l'innovation, en particulier dans le domaine thérapeutique, doit permettre au « modèle français » de poursuivre sa progression au service des patients.

A partir du rapport établi, l'Académie nationale de médecine recommande que :

1. L'enseignement des maladies rares soit organisé, d'une part dans le cadre du programme général des études médicales, et d'autre part dans la formation des spécialistes.
2. La transition enfant-adulte soit structurée pour tous les patients atteints de maladie rare apparue dans l'enfance.
3. Dans chaque centre hospitalo-universitaire, des correspondants des filières de maladies rares soient désignés, lorsqu'il n'y a pas de Centre de compétences pour un type de pathologie donnée.

PERSONNALITÉS AUDITIONNÉES

Dr Ségolène AYMÉ, Pr Jean-Yves BLAY, Pr Gilles BOUVENOT, Mr Alain DONNART (Président, Alliance Maladies Rares), Pr Alain FISCHER, Pr Loïc GUILLEVIN, Pr Didier LACOMBE, Mr Yann LE CAM (EURORDIS), Pr Stanislas LYONNET

Avec la participation des membres d'un Groupe de travail de l'Académie Nationale de Médecine :
Pr Annie BAROIS, Pr Pierre BÉGUÉ, Pr Gilles BOUVENOT, Pr Catherine BUFFET, Dr Nathalie CARTIER-LACAVE, Pr Jean-François CORDIER, Pr Marc DELPECH, Pr Jean-Noël FIESSINGER, Pr Alain FISCHER, Pr Claude-Pierre GIUDICELLI, Pr Loïc GUILLEVIN, Pr Jean-Jacques HAUW, Pr Michel KOMAJDA, Pr Didier LACOMBE, Pr Jean-Marc LEGER, Pr Jean-Louis PEIX, Pr Raoul POUPON, Pr Pierre RONCO, Pr Jacques ROUËSSÉ

Au nom de la Commission 13 Handicaps (Président : Pr Paul VERT)

Remerciements : les auteurs du rapport remercient, pour leur contribution, Mesdames Anne FANTON D'ANDON (HAS), Catherine RUMEAU-PICHON (HAS).

RÉFÉRENCES

- (1) Le Gall JY. Techniques d'analyse du génome et de son expression: applications médicales. Bull Acad Natle Med 2012;196:151-71.
- (2) Katsanis SH, Katsanis N. Molecular genetic testing and the future of clinical genomics. Nat Rev Genet 2013; 14:415-26.
- (3) Lewis R. Exome sequencing comes to the clinic. JAMA 2015;313:1301-3.
- (4) Jaffiol C, Corvol P, Reach G, Basdevant A, Bertin E. L'éducation thérapeutique du patient (ETP), une pièce maîtresse pour répondre aux nouveaux besoins de la médecine. Bull Acad Natle Med 2013;197:1747-81.
- (5) Actes du forum sur l'éducation thérapeutique du patient dans les maladies rares. Comment passer des principes à la réalité. Alliance Maladies Rares-Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, 4 Juin 2014 2014.

ANNEXES

1. **Glossaire des acronymes**
2. **Un synopsis historique des maladies rares**
3. **Labellisation de Centres de référence maladies rares - Plans nationaux pour les maladies rares**
4. **Les handicaps rares**
Syndromes malformatifs induits par des agents tératogènes
5. **Centres de référence labellisés et centres de compétences désignés pour la prise en charge d'une maladie rare ou d'un groupe de maladies rares. Octobre 2010.**
http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Liste_des_centres_de_reference_labellises.pdf
Institut National du Cancer. Dernières publications. Réseaux nationaux pour cancers rares de l'adulte. Bilan et perspectives. Avril 2015.
<http://www.oncopaca.org/upload/INCa/RAPPORTS/rapport-eval-reseaux-cancers-rares.pdf>

ANNEXE 1

GLOSSAIRE DES ACRONYMES

(par ordre alphabétique)

AFM, Association Française contre les Myopathies

AMM, Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM, Agence Nationale de Sécurité Sanitaire des Médicaments

ASMR, Amélioration du Service Médical Rendu

ATU, Autorisation Temporaire d'Utilisation

BNDMR, Banque Nationale de Données Maladies Rares

CEPS, Comité Economique des Produits de Santé

CNSA, Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie

CRMR, Centre de Référence Maladie Rare

ECN, Examen Classant National

EMA, *European Medicines Agency*

EUCERD, *European Union Committee of Experts of Rare Diseases*

EURORDIS, *European Organisation for Rare Diseases*

FDA, *Food and Drug Administration, aux USA*

HAS, Haute Autorité de Santé

INCa, Institut National du Cancer

INSERM, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

IRDiRC, *International Rare Diseases Research Consortium*

LEEM, Les Entreprises du Médicament

NIH, *National Institutes of Health, aux USA*

NORD, *National Organization for Rare Diseases, aux USA*

PHRC, Programme Hospitalier de Recherche Clinique

PNDS, Protocole National de Diagnostic et de Soins

PNMR, Plan National Maladies Rares

RCP, Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RTU, Recommandation Temporaire d'Utilisation

VLM, Vaincre la Mucoviscidose

ANNEXE 2

UN SYNOPSIS HISTORIQUE DES MALADIES RARES

J.F. Cordier

Les maladies rares ont longtemps été limitées aux anomalies morphologiques externes, visibles et observées par l'entourage et les médecins. Cette différence dysmorphologique affichée a fait successivement dans la société l'objet d'étonnement, de curiosité, de rejet, mais aussi de compassion.

Anecdotiquement, il était fait mention, dans des écrits anciens, de syndromes dysmorphiques, souvent sous le nom de monstres.

De la curiosité aux premières études

Ambroise Paré (1510-1590), dans son livre des *Monstres et des prodiges*, rapporta des cas fabuleux, mais aussi des cas de sujets siamois, et d'hermaphrodisme (1). Pour Littré (2), un monstre est un « corps organisé, animal ou végétal, qui présente une conformation insolite dans la totalité de ses parties, ou seulement dans quelques-unes d'entre elles (...). On peut réduire en

trois classes tous les monstres possibles ; la première est celle des monstres par excès ; la seconde des monstres par défaut ; et la troisième, de ceux qui le sont par le renversement ou la fausse position des parties» ; Bescherelle (3) cite, en exemple d'« excès de parties », plus de cinq doigts ou plus de cinq orteils, et en exemple de « déviation de parties » la distribution du cœur à droite et du foie à gauche (situs inversus, actuellement inclus dans les ciliopathies).

L'interprétation des cas historiques de maladies rares d'expression morphologique externe repose souvent sur des éléments fragiles : par exemple, dans un historique de la myosite progressive ossifiante, le premier cas observé fut attribué à Guy Patin sur la seule mention, par ce dernier, d'une « femme devenue dure comme du bois » (4).

William Harvey (1578-1657) dans une lettre à la fin de sa vie à John Vlackveld, médecin à Harlem, écrivait : « La nature ne dévoile jamais aussi ouvertement ses mystères secrets que dans les cas où elle montre les traces de ses rouages en dehors des sentiers battus ; il n'y a pas non plus de meilleure voie pour progresser dans la bonne pratique de la médecine que d'appliquer toute son attention à la découverte de la loi habituelle de la nature, par l'étude soigneuse de cas des formes plus rares de maladie » (5).

Un siècle plus tard, Giovanni Morgagni (1682-1771), qui développa l'anatomo-pathologie (en réalisant lui-même plusieurs milliers d'autopsies), écrivait « Ce n'est que pour les maladies plus communes que nous pouvons avoir un très grand nombre d'observations, tandis que les histoires de maladies plus rares sont si peu nombreuses par cela même que ces affections sont plus rares, qu'il y en a à peine assez (...), pour pouvoir établir une comparaison, de laquelle résulte la principale utilité (...). Je ne méprise pas ces dernières ; je les approuve même par la raison qu'elles sont rares et étonnantes, et il importe au médecin de ne les point ignorer, soit parce que ce qui est arrivé une fois peut arriver une seconde, soit parce que quand des faits étonnants sont ainsi confirmés par le témoignage sincère de beaucoup de médecins, ils préviennent la mauvaise habitude d'un grand nombre de gens qui semblent avoir résolu trop facilement de ne jamais croire certains cas extraordinaires. (...). Plus les hôpitaux nous donnent de facilité à observer les

maladies rares, et à plus forte raison les maladies communes, plus je plains souvent le sort des anciens médecins, qui furent nécessairement privés de cet avantage » (6).

Michel Augustin Thouret (1748-1810) contribua à l'installation de l'Ecole de Santé de Paris dont il fut le premier Directeur (7). Dans le Plan général de l'enseignement de l'Ecole de l'An III (1795) (8) figurent, entre autres, dans le cours de Clinique externe de Desault, les maladies offrant « des cas rares et singuliers qui seront présentés aux élèves, le Professeur leur faisant connaître tout ce qu'il présentera d'intéressant ». De même, dans la Clinique interne de Corvisart seront exposés « les cas difficiles ou extraordinaires ». Dans le Cours de clinique de Pelletan, les étudiants seront instruits des « maladies graves et rares, particulièrement celles qui sont du ressort de la médecine opératoire ; celles qui seront ou paraîtront susceptibles de l'application de remèdes nouveaux ; d'un traitement inusité ou d'observations nouvelles ». On envisagea aussi la création de nouvelles chaires, avec un cours sur les maladies rares (ainsi d'ailleurs qu'un cours de bibliographie médicale) (9).

Les cas de maladies rares, publiés isolément, au XIX^e siècle devinrent progressivement plus nombreux.

Dans le Dictionnaire des Sciences Médicales de N.P. Adelon (1813) (10), François Fournier de Pescay (1771-1833) regroupa, sous le titre de « Cas rares », 156 pages d'observations isolées d'affections variées, souvent triviales et anecdotiques, parfois même invraisemblables (records de longévité de personnes décédées à plus de 150 ans...). Néanmoins, on retrouve dans ce Dictionnaire, parmi les dizaines de cas rares décrits, des cas plus fiables de malformations ano-rectales, de malformations génitales, de nanisme, de malformations cardiaques (« maladie bleue »), ou de ruptures spontanées de l'œsophage. Malgré ses défauts, cette publication avait eu l'intérêt de regrouper pour la première fois un ensemble de diverses maladies rares.

Des études anatomo-cliniques au développement de la biologie

Les progrès de la médecine et de l'anatomopathologie dans la seconde moitié du XIXe siècle permirent la description clinique, souvent remarquable, de nombreuses maladies rares, comme par exemple la sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales associée à l'épilepsie décrite en 1880 (11), (12) par Désiré-Magloire Bourneville (1840-1909), dont les manifestations systémiques furent progressivement reconnues (lésions cutanées à type de macules hypomélaniques, angiofibromes, fibromes unguéaux, plaques peau de chagrin ; hamartomes rétinéens multiples ; rhabdomyomes cardiaques ; angiomyoliopomes rénaux ; lymphangioliomyomatose pulmonaire).

L'exploration et l'enseignement cliniques et anatomopathologiques au XIXe siècle ont largement utilisé le corps humain, exhibé à l'amphithéâtre, mort ou vivant. Frederick Treves (1853-1923) sut rendre, de manière exemplaire, sa dignité humaine à un patient atteint d'une maladie rare qui l'avait dramatiquement dégradé. Médecin au London Hospital, Treves avait un intérêt particulier pour les maladies rares et complexes (13). En 1884, s'installa en face de l'hôpital une boutique de cirque exhibant « l'homme-éléphant » (*elephant man*). Treves s'y rendit et bénéficia, pour un shilling, d'une exhibition privée d'une curiosité de la nature : il avait devant lui un être humain avili, nu jusqu'à la ceinture, et pieds nus ; sa petite taille contrastait avec une tête énorme ; il avait une volumineuse masse de chair sur le nez, avec des déformations des membres et des excroissances de chair sur l'ensemble du corps,

« le plus dégoûtant spécimen de l'humanité » que Treves ait jamais vu, et qu'il publia sans délai (14). Treves lui donna sa carte, et, après deux ans de tribulations, Joseph Merrick, de retour à Londres, vint chercher refuge auprès de Treves. Celui-ci l'accueillit au London Hospital, et obtint de l'administration qu'une petite chambre fût mise à la disposition de Merrick. Une lettre au *Times* permit de collecter des fonds, et de l'héberger de manière définitive à l'hôpital. Treves découvrit progressivement l'intelligence intacte de Merrick, ainsi que sa sensibilité. Il fit en sorte de le voir chaque jour, mettant un point d'honneur à passer deux heures avec lui tous les

dimanches matin. Treves observa progressivement que, d'une bête traquée, Merrick était redevenu un homme. Il reçut des visites de plus en plus nombreuses, notamment de femmes de la haute société de Londres, et même de la Reine qui lui envoya chaque année une carte de Noël avec un message de sa main. Il développa une vie sociale qui le comblait, et put même aller au théâtre (15). *Elephant man* a fait l'objet d'un film de David Lynch (1980) et d'un opéra de Laurent Petitgirard (2002). Le diagnostic le plus probable de la maladie de Merrick est celui de syndrome de Protée (16).

Archibald Garrod (1857-1936), dont le père avait découvert le rôle de l'acide urique dans la goutte, décrivit l'alcaptonurie au début du XXe siècle, et il publia peu après un ouvrage sur les maladies congénitales du métabolisme (17). Dans *The lessons of rare maladies* (18), il développa des exemples de nombreux types de maladies rares, ouvrant notamment la voie à l'étude clinique des maladies familiales d'origine génétique (17).

Fred Sigüier (1909-1972), au milieu du XXe siècle, donna le nom de « maladies vedettes » (Maladies d'avenir. Maladies quotidiennes. Maladies d'exception) (19) à un groupe de maladies systémiques rares dont la cause et la prise en charge étaient très incertaines, comportant notamment le lupus érythémateux disséminé, les dermatomyosites, la sclérodermie, la périartérite noueuse, l'artérite temporale, la maladie périodique, le syndrome hyperéosinophilique de Löföler, le syndrome de Gougerot-Sjögren.

Une caractérisation clinique plus précise des maladies fréquentes et les progrès dans le domaine de leur biologie, au XXe siècle, ont bénéficié aussi aux maladies rares qui furent étudiées de façon plus précise. Néanmoins, l'étude des maladies rares n'était guère structurée, pâtissant du faible nombre des patients et de l'absence de moyens de recherche dédiés.

Les maladies rares aux Etats-Unis et en France : une politique spécifique de santé

Une rétrospective récente des actions en faveur des patients atteints de maladies rares aux Etats Unis a bien montré les progrès réalisés au cours des 30 dernières années (20). A partir des années

1970, des groupes de défense de patients ont développé avec les *National Institutes of Health (NIH)* et la *Food and Drug Administration (FDA)* des actions pour trouver des traitements pour les personnes atteintes de maladies rares. Un groupe de travail de la FDA publia un rapport réclamant le développement de médicaments de valeur commerciale limitée, mais utiles pour traiter ces petites populations de malades. Deux membres du Congrès américain furent contactés (dans un cas, la mère d'un patient atteint de maladie de Gilles de la Tourette était confrontée à l'abandon, en cours de développement, d'un médicament dont l'efficacité dans une maladie courante était insuffisante, mais qui était utile pour une maladie rare ; dans l'autre cas, il s'agissait d'un patient atteint de maladie de Huntington).

Abbey Meyers, membre de la *Tourette Syndrome Foundation* et mère d'un enfant atteint de ce syndrome contribua à développer la *National Organization for Rare Disorders (NORD)*. Des patients, des membres du Congrès, et NORD développèrent une action en faveur des maladies rares et de leur traitement, et apprirent à interagir avec les médias pour mieux se faire entendre.

Finalement, l'*Orphan Drug Act* fut approuvé par la Chambre des représentants en décembre 1982, et quelques jours plus tard par le Sénat. L'ordonnance fut signée en janvier 1983 par le Président Ronald Reagan. Depuis, l'*Orphan Drug Act* a été amendé à plusieurs reprises. Il inclut notamment une exclusivité pendant 7 ans pour les médicaments traitant les maladies rares ; des avantages financiers pour le développement des médicaments orphelins ; et des financements pour le développement de nouveaux médicaments orphelins.

D'autres mesures ont été prises, pour le développement de la recherche sur les maladies rares par plusieurs institutions : NIH ; *Office of Rare Disease Research, NIH* ; *Rare Disease Clinical Research Network* ; etc.

En France, une mission de réflexion fut confiée par Philippe Lazar, directeur général de l'INSERM, à Annie Wolf en 1994 pour prendre contact avec les personnalités qui s'étaient exprimées sur le thème des maladies et des médicaments orphelins, et de tenter de brosser un tableau de la situation vis-à-vis de ces médicaments ou de ces maladies en mettant l'accent sur

les raisons pour lesquelles, dans certains secteurs, on ne dispose pas de médicaments adaptés, qu'elle qu'en soit la raison, et d'envisager des approches permettant de passer de la réflexion à des propositions éventuelles.

Ce rapport concernait les maladies rares en France et dans les pays développés, mais aussi les maladies rares tropicales parasitaires, qui touchent des millions d'individus, survenant dans des pays pauvres (notamment le paludisme, les schistosomiasés, les leishmaniosés, les filariosés, les trypanosomiasés, et la lèpre). Au niveau français, les objectifs étaient notamment la reconnaissance du statut du médicament orphelin, mais aussi la mise en place d'un observatoire national pouvant travailler en réseau avec les autres pays européens, avec les missions de : mieux connaître les maladies rares et stimuler les différents acteurs ; répertorier les actions des médecins, des chercheurs, des associations ; assurer le suivi des travaux de recherche et des essais cliniques ; avoir un rôle d'information, de réflexion (ateliers pour sensibiliser les industriels, les médecins et les chercheurs, les associations) ; et participer à la formation initiale et continue des médecins, ainsi qu'à l'éducation des milieux associatifs.

Un groupe de travail, réuni en 1996 par Annie Wolf, dans le cadre de la mission des médicaments orphelins du Ministère de l'emploi et de la solidarité en France, présidé par Ségolène Aymé, a remis un rapport au Directeur général de la Santé, préconisant l'ouverture d'un site d'information sur les maladies rares, pour tout public. La décision de financer ce site a permis d'en confier la mise en œuvre au Service commun 11 de l'INSERM, dirigé par Ségolène Aymé. ORPHANET a été créé en 1997 par l'INSERM et la Direction générale de la Santé, et le serveur, en langue française, a été ouvert au public au début de l'année 1998. L'AFM et plusieurs autres partenaires ont permis d'éditer un annuaire des maladies rares. La décision d'étendre à l'Europe la base de données a été prise en 1999.

Références

- (1) Paré A. Livre des monstres et prodiges. In: Les oeuvres de M. Ambroise Paré. Paris: Gabriel Buon; 1575.
- (2) Littré E. Dictionnaire de la langue française. Paris: Hachette; 1873.
- (3) Bescherelle Aîné. Nouveau dictionnaire national. Paris: Garnier Frères; 1887.
- (4) Lettres choisies de feu Mr. Guy Patin, Jean Petit, 999, (1692).
- (5) Willis R. The works of William Harvey, M.D. London: Sydenham Society; 1847.
- (6) Desormeaux MA, Destouet JP. Recherches anatomiques sur le siège et les causes des maladies par J.B. Morgagni. Traduction du latin. Tome 8. Paris: Béchét Jeune; 1823.
- (7) Desgenettes R. Thouret (Michel-Augustin). Dictionnaire des Sciences Médicales. Biographie Médicale. Paris: Imprimerie Panckouke; 1825. p. 328-36.
- (8) Plan général de l'enseignement dans l'Ecole de santé de Paris. Imprimé par ordre du Comité d'Instruction publique de la Convention nationale. Imprimerie de Ballard fils (1795).
- (9) Recherches historiques sur la Faculté de médecine de Paris depuis son origine jusqu'à nos jours., Librairie de Deville Cavellin, Sabatier JC, (1835).
- (10) Fournier de Pescay F. Cas rares. In: Adelon NP. Dictionnaire des Sciences Médicales. Paris: Imprimerie Panckouke; 1813. p. 135-255.
- (11) Bourneville D. Sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales: idiotie et épilepsie hémiplegique. Arch Neurol 1880;1:81-91.
- (12) Bourneville D, Brissaud E. Contribution à l'étude de l'idiotie. Arch Neurol 1881;1:391-412.
- (13) Trombley S. Sir Frederick Treves. The extra-ordinary Edwardian. London: Routledge; 1989.
- (14) Treves F. A case of congenital deformity. Trans Pathol Soc London 1885;36:494-8.
- (15) Treves F. The elephant man and other reminiscences. London: Cassell and Company; 1923.
- (16) Cohen MM. Proteus syndrome review: molecular, clinical, and pathologic features. Clin Genet 2014;85:111-9.
- (17) Bearn AG. Archibald Edward Garrod, the reluctant geneticist. Genetics 1994;137:1-4.
- (18) Garrod A. The lessons of rare maladies. Lancet 1928;211:1055-60.
- (19) Siguier F. Maladies vedettes. Maladies d'avenir, maladies quotidiennes, maladies d'exception. Paris: Masson; 1957.
- (20) Dunkle M. A 30-year retrospective: National Organization for Rare Disorders, the Orphan Drug Act, and the role of rare disease patient advocacy groups. Orphan Drugs: Research and Reviews 2014;4:19-27.

ANNEXE 3

LABELLISATION DE CENTRES DE RÉFÉRENCE DE MALADIES RARES (2004-2007), ET PLANS NATIONAUX POUR LES MALADIES RARES (2005-2008, 2011-2016)

J.F. Cordier, A. Fischer, L. Guillevin, J.N. Fiessinger

La labellisation de Centres de référence de maladies rares a fait l'objet d'une procédure particulièrement approfondie faisant appel à des organismes et des personnalités réellement impliqués dans ce domaine, et incluant les associations de patients.

La structuration, en une quinzaine d'années, de la politique française de santé pour les maladies rares constitue un modèle unique à plusieurs égards : l'appel à projet auprès des Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) - structures du système de santé français associant les soins, l'enseignement, la recherche - pour la création de « Centres de référence » nationaux, labellisés selon une procédure exigeante et exhaustive ; l'identification de Centres de compétences régionaux collaborant étroitement avec les Centres de référence ; et le regroupement des Centres de référence partageant une thématique générale commune dans le cadre de Filières de santé.

Il n'y a pas, actuellement, dans les autres pays, de structuration équivalente d'une politique de santé en matière de maladies rares.

Labellisation des Centres de référence

Un Comité national consultatif de labellisation (CNCL) des Centres de référence de maladies rares a été créé auprès du Ministre chargé de la Santé, en date du 9 août 2004, avec pour mission l'examen des candidatures des équipes pluri-disciplinaires ayant répondu à un appel à projet auprès des Centres Hospitaliers Universitaires en vue de l'obtention du label de « Centre de référence de maladies rares ».

Ce Comité comportait : outre le président, des membres de droit (directeur de l'Hospitalisation et de l'organisation des soins ; directeur général de la Santé ; directeur de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation des soins ; directeur de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés) ; sept personnalités qualifiées au titre de leurs compétences professionnelles dans le domaine des maladies rares ; un représentant de la Société française de Médecine Interne ; de la Société française de Pédiatrie ; de la Conférence des doyens des facultés de médecine ; de la Conférence des présidents des commissions médicales d'établissement des centres hospitalo-universitaires ; de la Conférence des directeurs généraux de centres hospitalo-universitaires ; de l'INSERM ; du Comité national consultatif des personnes handicapées ; un directeur de soins désigné sur proposition de la Fédération hospitalière de France ; un professeur de santé publique nommé sur proposition du Haut conseil de la santé publique ; des médecins inspecteurs de santé publique sur proposition de la Conférence des médecins inspecteurs régionaux de santé publique ; de l'Association Française contre les Myopathies ; de l'Alliance Maladies Rares » ; un représentant d' EURORDIS ; et de la Fédération des Maladies Orphelines.

Sur proposition du Directeur de l'hospitalisation et de l'organisation des soins et du Directeur général de la Santé, le Ministre chargé de la Santé a nommé des rapporteurs pour l'évaluation des dossiers auprès du Comité parmi les médecins spécialistes de maladies rares, les représentants des Centres hospitaliers Universitaires, et les médecins inspecteurs de la santé publique.

Les membres du Comité national consultatif de labellisation des centres de référence de maladies rares ont été nommés (Arrêté du JO du 19 octobre 2004), et ce Comité a émis un avis pour chaque dossier de demande de labellisation, après délibération et au vu des rapports des experts, avec désignation du Centre et du coordonnateur. La labellisation des Centres de référence a été publiée au Journal officiel (10 novembre 2004 ; 6 octobre 2005 ; 12 juillet 2006 ; 3 mai 2007).

Premier plan (2005-2008)

La France a été, au sein de l'Union Européenne, le premier pays à mettre en place un Plan pour les maladies rares, avec un financement dédié. Ce Premier plan (2005-2008) comportait dix objectifs : augmenter les connaissances épidémiologiques sur les maladies rares ; faire reconnaître leur spécificité ; développer l'information aux patients sur ces maladies, ainsi qu'aux professionnels de santé et au grand public ; former les personnels de santé pour mieux identifier les maladies rares ; en organiser le dépistage et l'accès aux tests diagnostiques ; améliorer l'accès aux traitements et la qualité des soins ; poursuivre les efforts en faveur des produits médicaux orphelins ; répondre aux besoins spécifiques d'accompagnement des patients souffrant de maladies rares, et soutenir les associations de patients ; promouvoir la recherche et l'innovation sur les maladies rares, en particulier les traitements ; et développer des partenariats nationaux et européens dans le domaine des maladies rares.

Deuxième plan (2011-2014)

Le Second plan national pour les maladies rares a été élaboré par le Ministère de la santé en 2009-2010, à partir des résultats de l'évaluation du premier Plan et des conclusions de sept groupes de travail, qui avaient réuni des représentants des professionnels de santé, des experts en maladies rares, des chercheurs, des associations de patients, et l'administration.

Les dix objectifs du premier Plan ont été concentrés sur trois objectifs principaux : améliorer la qualité des soins pour les patients atteints de maladies rares ; développer la recherche ; et amplifier la coopération européenne et internationale.

Ces trois objectifs ont englobé des actions telles que l'évaluation de la qualité et la mise en réseau des Centres de référence ; l'amélioration de l'accès au diagnostic biologique et génétique ; le développement du dépistage néo-natal ; l'utilisation appropriée et un accès facilité aux médicaments, aux produits orphelins médicaux, et à tout autre produit médical nécessaire

aux patients ; l'information et la formation des professionnels de santé ; l'information des patients ; et le renforcement de la recherche.

Les mesures clés du second Plan maladies rares ont comporté : la création d'une Fondation pour la coopération scientifique sur les maladies rares (*Fondation Maladies Rares*) ; la création d'une *Banque Nationale de Données Maladies Rares*, pour dresser la liste des besoins des patients et des soins délivrés, et faciliter leur recrutement dans des essais cliniques ; l'amélioration du suivi de différentes actions liées aux maladies rares, telles que l'adoption de la nomenclature ORPHANET ; l'organisation de l'accès aux technologies de séquençage de nouvelle génération pour le diagnostic génétique (la plupart des laboratoires français institutionnels devant être équipés de ces technologies pour optimiser le diagnostic moléculaire dans un vaste ensemble de maladies rares) ; restructurer les Centres de référence et de compétences maladies rares en un nombre limité de réseaux cliniques cohérents (Filières maladies rares), regroupant tous les intervenants compétents, et centrés sur un groupe de maladies homogène. Ces réseaux ont pour but d'orienter mieux et plus facilement les patients vers un diagnostic approprié, un traitement, une prise en charge sociale, et un suivi adaptés. Ces Filières françaises seront connectées avec les futurs réseaux européens de maladies rares.

Les actions supplémentaires prévues dans le plan pour améliorer la qualité des soins ont comporté : la mise en place d'un Groupe de travail permanent pour le suivi des Centres de référence maladies rares et des Filières ; des mesures pour permettre l'accès et le remboursement des médicaments nouveaux ou nécessaires aux patients, mais prescrits hors autorisation de mise sur le marché ; le développement de recommandations de pratiques cliniques ; la formation des médecins et des professionnels paramédicaux ; la coordination des soins et du soutien social

Pour la mise en œuvre de ce second Plan, un Comité de suivi et de prospective dédié a été mis en place, avec pour mission le suivi du Plan et de sa mise en œuvre dans les délais prévus, de l'implication effective des différentes institutions dans sa mise en œuvre, et le suivi des

nouvelles méthodes de diagnostic, de prévention, de traitement et de soins pour les patients atteints de maladie rare.

Prolongation du Second plan

Le second Plan national maladies rares rendu public le 28 février 2011, arrêté pour une période de quatre années, devait prendre fin le 31 décembre 2014. Compte-tenu du nombre d'actions encore en cours, actions stratégiques pour l'organisation et la structuration des prises en charge, le Plan a été prolongé pour deux années (jusqu'au 31 Décembre 2016).

Structures bénéficiant de financements dans le cadre de missions d'intérêt général

Les structures bénéficiant de financements dans le cadre de missions d'intérêt général comportent, outre les 131 Centres de référence maladies rares, les Centres de ressources et de compétences pour la mucoviscidose (au nombre de 49), et les Centres de ressources et de compétences pour la sclérose latérale amyotrophique (au nombre de 15).

Les Centres de référence maladies rares peuvent être mono- ou multi-sites (avec un site coordonnateur dans ce dernier cas). La répartition des 131 Centres de référence sur le territoire national est essentiellement localisée en Ile de France (72 centres) ; 11 Centres de références sont installés à Lyon, et 7 à Marseille ; la structure hospitalière qui regroupe le plus grand nombre de Centres de référence (20) est l'Hôpital Necker à Paris.

Les Centres de compétences maladies rares, au nombre de 501, dont le rôle régional est essentiel, ne bénéficient pas encore de financement dédié.

ANNEXE 4

LES HANDICAPS RARES

P. VERT

Dans le Schéma national d'organisation sociale et médico-sociale pour les handicaps rares 2009-2013, ces derniers ont été définis par deux critères croisés : un taux de prévalence très bas, et des techniques particulières de prise en charge. Ils correspondent à une configuration rare de déficiences ou de troubles associés, incluant souvent une déficience intellectuelle, avec une prévalence inférieure à un cas pour 10 000 habitants.

Ces déficiences comportent notamment : des déficiences graves visuelles et/ou auditives, des dysphasies graves, et des déficiences spécifiques graves (associées ou non à une autre déficience) ; l'association d'une ou plusieurs déficiences graves et d'une affection chronique, grave ou évolutive (par exemple maladie mitochondriale).

Les handicaps rares, limitations d'activité ou restrictions de participation à la vie en société, nécessitent la mobilisation et la mutualisation de compétences parfois très spécialisées.

Certains Centres de référence pour la prise en charge des maladies rares sont plus particulièrement concernés par des handicaps entraînant des déficiences sensorielles, des troubles du comportement, ou nécessitant un accompagnement médico-social complexe.

Des Centres régionaux de ressources autisme et des Centres de ressources handicaps rares contribuent de manière spécifique à l'organisation de la prise en charge de ces patients.

Le point commun du Plan national maladies rares et du Schéma national pour les handicaps rares est la rareté de l'expertise et l'évolutivité des connaissances. Le Schéma national pour les handicaps rares s'est appuyé sur : le plan autisme ; le plan handicap visuel ; le programme pluri-annuel de création de places.

Les objectifs du Schéma national d'organisation sociale et médico-sociale pour les handicaps rares comportent notamment de compléter les informations par maladie rare sur le versant handicap, l'évolutivité, et le suivi social.

Un recensement précis des handicaps au cours des maladies rares, distinguant leurs aspects spécifiques, et les aspects qu'ils partagent avec d'autres maladies rares ou plus fréquentes, est apparu souhaitable.

Le Schéma national d'organisation sociale et médico-sociale pour les handicaps rares 2014-2018, prenant appui sur le premier Schéma national, vise à renforcer la reconnaissance de situations de handicaps peu nombreuses (rareté des publics), très spécifiques (rareté des combinaisons de déficiences), particulièrement complexes et difficiles à repérer, à évaluer, et à prendre en charge (rareté ou complexité des techniques d'accompagnement).

Le Schéma national 2014-2018 s'est fixé 4 objectifs généraux pour faire progresser l'accompagnement des personnes en situation de handicap rare :

1. Déployer l'organisation intégrée au sein des territoires
2. Améliorer la qualité, la continuité des parcours de vie et l'accès aux ressources à tous les âges de la vie
3. Développer les compétences individuelles et collectives sur les situations de handicap rare
4. Améliorer la connaissance, promouvoir la recherche et la culture partagée sur les situations de handicap rare.

Au niveau interrégional, des équipes relais constituées de plusieurs professionnels se situent à l'interface entre des ressources spécialisées (Centres de ressources nationales handicaps rares) et les ressources de proximité, avec pour mission de conseiller et d'appuyer les professionnels pour l'élaboration d'une stratégie d'intervention globale et adaptée aux besoins de la personne, et de l'orienter avec sa famille vers le bon interlocuteur et les ressources compétentes. Elles

mobilisent l'ensemble des acteurs autour des situations, et apportent leur appui à la formation des acteurs et à l'évolution des connaissances sur les situations de handicaps rares.

Schéma national d'organisation sociale et médico-sociale pour les handicaps rares 2009-2013.

Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie. Octobre 2009.

Schéma national d'organisation sociale et médico-sociale pour les handicaps rares 2014-2018.

Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie. Janvier 2015.

SYNDROMES MALFORMATIFS INDUITS PAR DES AGENTS TÉRATOGENÈS

E. ELEFANT

Dans la population générale, environ 2% des enfants naissent porteurs d'une malformation congénitale majeure, c'est-à-dire d'une atteinte morphologique ou fonctionnelle justifiant une intervention médicale et/ou chirurgicale.

Certains agents (physiques, chimiques, ou microbiologiques) sont susceptibles d'induire des malformations congénitales : il s'agit d'agents dits tératogènes. L'apparition de ces malformations induites est étroitement dépendante du stade de développement intra-utérin où se trouve l'embryon au moment de l'exposition, la période la plus sensible pour les atteintes morphologiques se situant pendant les 2 premiers mois de la grossesse, période également appelée « organogenèse ».

D'autres atteintes, non morphologiques, peuvent se manifester après une exposition intra-utérine, à distance de la naissance. Il s'agit principalement de troubles fonctionnels dont l'impact ne touche pas la morphologie des organes en place, mais leur histogénèse et leurs capacités fonctionnelles. La période sensible pour ce type d'atteintes est généralement plus tardive dans le développement intra-utérin, et se situe pendant la vie fœtale (7 derniers mois de la grossesse).

L'histoire des agents tératogènes est émaillée d'épisodes dramatiques ayant conduit à la naissance d'enfants porteurs d'atteintes anatomiques ou d'atteintes fonctionnelles, voire, dans le pire des cas, des deux. Quelques exemples marquants dans le champ des médicaments peuvent être cités.

Le thalidomide est le plus connu des traitements tératogènes. Si le risque de phocomélie, qui est l'effet le plus spectaculaire provoqué par ce médicament est bien authentifié, son incidence n'a jamais fait l'objet d'analyses épidémiologiques, cette discipline étant née à l'issue de cet épisode dramatique. On estime donc à environ 20 à 30% des grossesses exposées la fréquence de ce risque, chiffre qu'aucun autre traitement n'a dépassé à ce jour. Un autre médicament dont l'incidence tératogène semble proche est l'isotrétinoïne, rétinoïde prescrit dans des formes sévères d'acné. Le tableau polymalformatif observé correspond à une anomalie de migration des crêtes neurales crânielles embryonnaires avec une atteinte bilatérale du pavillon de l'oreille (microtie ou anotie), d'une absence de conduit auditif externe, des cardiopathies congénitales conotruncales, une hydrocéphalie et des atteintes thymiques. Ce tableau est évalué à environ 20% des grossesses exposées au cours des 2 premiers mois post-conceptionnels.

Un autre traitement médicamenteux sévèrement tératogène identifié récemment dans l'espèce humaine est le mycophénolate mofétil, qui expose à un risque d'environ 25% de malformations de la face (fentes labio-narinaires ou palatine), de l'oreille externe, ainsi qu'à des cardiopathies congénitales et des anomalies viscérales et ophtalmologiques diverses.

D'autres substances pharmacologiques sont tératogènes, mais dans des proportions moindres : carbamazépine (anomalies de fermeture du tube neural dans 1 à 2% des cas) ; lithium (cardiopathies congénitales dans 8% des expositions) ; carbimazole (atrésies des choanes et fistules aéro-digestives dans environ 4% des cas) ; anticoagulants oraux anti-vitamine K (dysmorphies faciales et atteintes squelettiques dans 4 à 7% des cas) ; misoprostol (syndromes de Moebius, trismus, atteintes du squelette et hydrocéphalies dans environ 2% des cas) ; et topiramate (fentes labio-narinaires 3 à 5 fois plus fréquentes que dans la population générale).

Enfin, deux exemples tout à fait frappants d'effets observés à distance de la naissance chez des enfants exposés in utero expliquent l'intérêt croissant porté aux études post-natales au long cours: anomalies anatomiques du tractus génital et adénocarcinomes à cellules claires du vagin chez des filles exposées in utero au diéthylstilbestrol (DES) ; et retard psychomoteur avec diminution du quotient intellectuel global et troubles envahissants du développement chez près de 30% des enfants, en plus d'atteintes malformatives chez 9 à 15% d'entre eux (cardiopathies congénitales, spina bifida, fentes faciales, atteintes squelettiques, hypospadias...), parmi des enfants de mère traitée par valproate de sodium en cours de grossesse.

ANNEXE 5



Les Cahiers d'Orphanet
série Politique de santé

Octobre 2010 | Numéro 1

Centres de référence labellisés
et centres de compétences désignés
pour la prise en charge d'une maladie rare
ou d'un groupe de maladies rares

Liste des centres de référence coordonnateurs

www.orphanet.fr



La politique nationale de labellisation

Le plan national maladies rares 2005-2008 a permis de structurer l'organisation de l'offre de soins pour les maladies rares et d'améliorer sa lisibilité pour les patients, les différents acteurs et les structures impliquées dans cette prise en charge. Cette politique sera poursuivie dans le plan 2010-2014.

Pour parvenir à cet objectif, le plan a prévu différents étapes :

- la reconnaissance des structures d'excellence scientifique et clinique pour les maladies rares, à travers une démarche de labellisation de centres de référence pour une (ou un groupe de) maladie(s) rare(s) ;
- la constitution progressive, autour de ces centres de référence, d'une filière de soins spécialisée permettant d'améliorer l'accès au diagnostic et la qualité de la prise en charge, avec l'identification de centres de compétences régionaux ou interrégionaux pour les maladies rares qui le justifient.

Les centres de référence maladies rares

131 centres de référence, regroupant des équipes hospitalo-universitaires hautement spécialisées, sont labellisés à ce jour et financés à hauteur de 40 millions d'euros dans le cadre des missions d'intérêt général (MIG). Un centre de référence maladies rares assure à la fois un rfa :

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

Les centres de référence ont 6 missions :

- faciliter le diagnostic et définir une stratégie de prise en charge thérapeutique, psychologique et d'accompagnement social ;
- édifier et diffuser des protocoles de prise en charge, en lien avec la haute autorité de santé (HAS) et l'union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) ;
- coordonner les travaux de recherche et participer à

la surveillance épidémiologique, en lien avec l'Institut national de veille sanitaire (INVS) ;

- participer à des actions de formation et d'information pour les professionnels de santé, les malades et leurs familles, en lien avec l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) ;
- animer et coordonner les réseaux de correspondants sanitaires et médico-sociaux ;
- être des interlocuteurs privilégiés pour les tutelles et les associations de malades.

La désignation des centres de référence pour la prise en charge des maladies rares est réalisée dans le cadre d'une procédure de labellisation nationale. Elle repose sur une expertise indépendante et s'appuie sur un cahier des charges précis. Le label est attribué par le ministre chargé de la santé, pour une durée de 5 ans.

Ces centres sont des acteurs majeurs de la mise en oeuvre d'autres mesures du plan maladies rares, notamment :

- l'amélioration des connaissances sur les maladies rares (prise en compte d'une surveillance épidémiologique de ces maladies, en particulier) ;
- la qualité de la prise en charge, par la production de référentiels et de recommandations de pratiques cliniques en lien avec la HAS ;
- l'information sur les maladies rares, en lien avec les associations de malades et la base de données Orphanet.

Les centres de compétences

Le dispositif des centres de référence a été complété en 2008 par celui des centres de compétences. Ils ont été identifiés par les centres de références et obtenus par les agences régionales de l'hospitalisation (ARH). Certains centres de référence se sont associés pour proposer une structuration de leur filière de soins avec des centres de compétences communs.

Ces centres de compétences ont vocation à assurer la prise en charge et le suivi des patients, à proximité de leur domicile, et à participer à l'ensemble des missions des centres de référence. Ils travaillent dans le cadre d'un travail en réseau, permettant ainsi de compléter le maillage territorial.

2 http://www.orphanet.fr/politique/centres/decy/PDF/131_cdr_mmr_08_09/centres_de_reference_labellises.pdf Octobre 2010
www.Politique de santé

Méthodologie

Ce cahier est issu d'une extraction de données de la base Orphanet à la date indiquée sur la page de garde de ce cahier. Les centres de références et les centres de compétences sont référencés sur Orphanet d'après la liste établie par le ministère de la santé.

Une recherche par maladie, par nom de professionnel ou par institution est disponible en renseignant directement la base de données Orphanet.

La collection des Cahiers Orphanet sur les centres de référence comprend 3 numéros :

N°1 : liste des centres de référence coordonnateurs, N°2 : classement par groupe de maladie des consultations des centres de référence (site coordonnateur et sites constitutifs) et des centres de compétences (sites responsables uniquement),

Les centres de référence partageant les mêmes centres de compétences ont été regroupés dans un même bloc de couleur avec leurs centres de compétences associés.

N°3 : classement par région des consultations des centres de référence (site coordonnateur et sites constitutifs) et des centres de compétences (sites responsables uniquement).

Sommaire

Groupe I : Maladies systémiques et auto-immunes rares	4
Groupe II : Maladies cardio-vasculaires rares	5
Groupe III : Anomalies du développement et syndromes malformatifs	5
Groupe IV : Maladies dermatologiques rares	6
Groupe V : Maladies endocrinaires rares	7
Groupe VI : Maladies néphro-gastro-entérologiques rares	8
Groupe VII : Maladies hématologiques non malignes rares	9
Groupe VIII : Maladies hépatiques du métabolisme	10
Groupe IX : Maladies neurologiques rares	11
Groupe X : Maladies neuromusculaires	13
Groupe XI : Maladies pulmonaires rares	14
Groupe XII : Maladies sensorielles regroupant les maladies ophtalmologiques rares et la surdité congénitale et génétique	15
Groupe XIII : Maladies rénales rares	15
Groupe XIV : Maladies osseuses rares	16
Groupe XV : Déficits immunitaires rares	16
Groupe XVI : Maladies de la trame conjonctive	17
Groupe XVII : Malformations rares de la tête et du cou	17
Groupe XVIII : Autres maladies rares	18

Octobre 2010 http://www.orphanet.fr/politique/centres/decy/PDF/131_cdr_mmr_08_09/centres_de_reference_labellises.pdf Octobre 2010
www.Politique de santé

Groupe I : Maladies systémiques et auto-immunes rares

Région Alsace

Centre de référence des maladies auto-immunes rares
Date de la labellisation : 2006
Coordonnateur : Pr Jean-Louis FIEBIGER
Hôpital universitaire de Strasbourg - Necker Hôpital Civil
Service d'immunologie clinique
3 place de l'Hôpital SF 67000
67081 Strasbourg cedex

Région Île de France

Centre de référence de l'histiocytose langoussienne
Date de la labellisation : 2006
Coordonnateur : Pr Abdoelatif FAZI
AP-HP Hôpital Saint-Louis
Service de pneumologie
2, avenue Claude Bernard
75470 Paris cedex 13

Centre de référence des amyloses d'origine inflammatoire et de la forme méditerranéenne familiale
Date de la labellisation : 2006
Coordonnateur : Pr Gilles LIZATARD
AP-HP Hôpital Tenon
Service de médecine interne
4, rue de la Cléve
75470 Paris cedex 20

Centre de référence des arthrites juvéniles

Date de la labellisation : 2006
Coordonnateur : Dr Pierre QUARTIER-DEI-MAIRE
AP-HP Hôpital Necker - Enfants Malades
Service immunologie pédiatrique et rhumatologie pédiatriques
149, rue de Sévres
75443 Paris cedex 15

Centre de référence des lèpres et syndromes des antiphospholipases

Date de la labellisation : 2006
Coordonnateur : Pr Jean-Charles POTTE
AP-HP Hôpital Pitié Salpêtrière
Service de médecine interne 2
47-53, boulevard de l'Hôpital
75461 Paris cedex 13

Centre de référence des maladies auto-inflammatoires rares

Date de la labellisation : 2007
Coordonnateur : Pr Isabelle KONE-PAUL
AP-HP CHU de Dijon
Service de pédiatrie générale
18, rue de Sévres Leduc
21073 La Rochette Blandin cedex

Centre de référence des vasculites néo-vasculaires et sclérodermes systémiques

Date de la labellisation : 2006
Coordonnateur : Pr Luc COLESTEN
AP-HP Hôpital Cochin
Service de médecine interne - Pôle infectieux
77, rue de Valenciennes Saint-Jacques
75470 Paris cedex 14

Région Limousin

Centre de référence des amyloses primaires et des autres maladies de dépôt à Tammaglobuline
Date de la labellisation : 2006
Coordonnateur : Dr Arnaud SAUCARD
CHU de Limoges Hôpital Dupuyroux
Service d'hématologie clinique et de thérapie cellulaire
2, avenue Martin Luther King
87062 Limoges cedex

Région Nord - Pas de Calais

Centre de référence de la polyarthrite systémique
Date de la labellisation : 2006
Coordonnateur : Pr Eric HACHEBILLA
CHU de Lille Hôpital Claude Lemaire
Service de médecine interne - Pôle de médecine
Rue Michel Polancové
59037 Lille cedex

4 http://www.orphanet.fr/politique/centres/decy/PDF/131_cdr_mmr_08_09/centres_de_reference_labellises.pdf Octobre 2010
www.Politique de santé

Groupe II : Maladies cardio-vasculaires rares

Région Ile de France

Centre de référence des maladies cardiaques héréditaires
 Date de la labellisation : 2004
 Coordonnateur : Dr Philippe CHAZRON
 AP-HP Hôpital Pitié Salpêtrière
 Département de génétique, cytogénétique
 47-83, boulevard de l'Hôpital
 75631 Paris cedex 13

Centre de référence des maladies vasculaires rares
 Date de la labellisation : 2005
 Coordonnateur : Pr Xavier ZUJUNONNAIRE
 AP-HP Hôpital Européen Georges Pompidou
 Département de génétique
 20, rue Labrousse
 75206 Paris cedex 15

Centre de référence des malformations cardiaques complexes
 Date de la labellisation : 2006
 Coordonnateur : Pr Damien BOMBIET
 AP-HP Hôpital Necker - Enfants Malades
 Service de cardiologie pédiatrique
 148, rue de Sévres
 75743 Paris cedex 15

Région Pays de Loire

Centre de référence des troubles du rythme cardiaque d'origine génétique
 Date de la labellisation : 2006
 Coordonnateur : Pr Hervé LE MARZEC
 CHU de Nantes Hôpital Calvaire et René Laguesse
 Clinique cardiologique - UMH de génétique cardiologique
 Renéard Jacques Monod BP 1005
 44093 Nantes cedex 3

Région Rhône - Alpes

Centre de référence des troubles du rythme cardiaque d'origine génétique
 Date de la labellisation : 2007
 Coordonnateur : Pr Philippe CHEMLISS
 CHU de Lyon Hôpital cardiopulmonaire et pneumologique Lucie Peuch
 Service de rythologie
 20, avenue de l'Église Saint-Jacques
 69637 Bron cedex

Région Bretagne

Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs
 Date de la labellisation : 2005
 Coordonnateur : Pr Sylvain DEBRET
 CHU de Rennes Hôpital Sud
 Service de génétique clinique
 10, boulevard de Bretagne BP 90047
 35020 Rennes cedex 2

Région Ile de France

Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs
 Date de la labellisation : 2006
 Coordonnateur : Pr Alain VERLIER
 AP-HP Hôpital Robert Debré
 Unité biochimie de génétique clinique
 48, boulevard Sérurier
 75019 Paris cedex 19

Région Languedoc - Roussillon

Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs
 Date de la labellisation : 2005
 Coordonnateur : Pr Pierre GARDA
 CHU de Montpellier Hôpital Arnaud de Villeneuve
 Service de génétique médicale
 71, avenue d'Église Saint-Jacques
 34295 Montpellier cedex 5

Région Nord - Pas de Calais

Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs
 Date de la labellisation : 2005
 Coordonnateur : Pr Sylvain MAMONVILLE-BAHI
 CHU de Lille Hôpital Jacques de Flandre
 Service de génétique clinique Guy Fontaine
 Avenue Eugène Avinée
 59037 Lille cedex

Région Provence - Alpes - Côte d'Azur

Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs
 Date de la labellisation : 2005
 Coordonnateur : Pr Nicolas PISLUP
 AP-HP Hôpital des enfants de la Timone
 Département de génétique médicale
 Unité de génétique clinique
 254, rue Saint-Pierre
 13285 Marseille cedex 5

Région Rhône - Alpes

Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs
 Date de la labellisation : 2007
 Coordonnateur : Pr Patrick LEBRY
 CHU de Lyon - Hôpital Femme Mère Enfant
 Service de Cytogénétique constitutionnelle
 Unité de génétique clinique
 18 Boulevard Pinel
 69637 Bron cedex

Groupe III : Anomalies du développement et syndromes malformatifs

Région Aquitaine

Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs
 Date de la labellisation : 2004
 Coordonnateur : Pr Olivier LACOMBE
 CHU de Bordeaux Hôpital Pellegrin enfants
 Service de génétique médicale
 Place Amélie Ratai-Léon
 33076 Bordeaux cedex

Région Bourgogne

Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs
 Date de la labellisation : 2006
 Coordonnateur : Pr Laurence FAIVRE-OLIVIER
 CHU de Dijon Hôpital d'Enfants
 Centre de génétique
 53, boulevard Marché de Lette de Tassigny BP 77908
 21076 Dijon cedex

Groupe IV : Maladies dermatologiques rares

Région Aquitaine

Centre de référence des maladies dermatologiques rares
 Date de la labellisation : 2005
 Coordonnateur : Pr Alain TALLEZ
 CHU de Bordeaux Hôpital Pellegrin pédiatrique
 Unité de dermatologie
 Place Amélie Ratai-Léon
 33076 Bordeaux cedex

Région Ile de France

Centre de référence des dermatoses bullueuses acquises toxiques et auto-immunes
 Date de la labellisation : 2006
 Coordonnateur : Pr Jean-Claude BOLLITAUD
 AP-HP Hôpital Henri Mondrot
 Service de dermatologie
 11, avenue du Marché de Lette de Tassigny
 69320 Collin cedex

Octobre 2010 http://www.arpas.net/arpasnews/contenu/05/10/10_05_arpas_mal_informas_malformas.pdf 5
 Numéro 1 [www.arpas.net](http://www.arpas.net/arpasnews/contenu/05/10/10_05_arpas_mal_informas_malformas.pdf)

Octobre 2010 http://www.arpas.net/arpasnews/contenu/05/10/10_05_arpas_mal_informas_malformas.pdf 6
 Numéro 1 [www.arpas.net](http://www.arpas.net/arpasnews/contenu/05/10/10_05_arpas_mal_informas_malformas.pdf)

Centre de référence des maladies dermatologiques rares d'origine génétique

Date de la labellisation : 2006
 Coordonnateur : Pr Christine BECKER
 AP-HP Hôpital Necker - Enfants Malades
 Service de dermatologie
 148, rue de Sévres
 75743 Paris cedex 15

Région Provence - Alpes - Côte d'Azur

Centre de référence des épidermolyse bulleuses héréditaires
 Date de la labellisation : 2007
 Coordonnateur : Pr Jean-Pierre LACROIX
 CHU de Nice Hôpital Douchet 2
 Service de dermatologie
 113, route Saint-Antoine de Ginestière BP 3076
 06202 Nice cedex 2

Région Haute Normandie

Centre de référence des maladies bullueuses auto-immunes
 Date de la labellisation : 2005
 Coordonnateur : Pr Pascal COLY
 CHU de Rouen Hôpital Claude Ricordeau
 Clinique dermatologique
 1, rue de Germain
 76031 Rouen cedex

Région Provence - Alpes - Côte d'Azur

Centre de référence des maladies rares d'origine hépatogastro
 Date de la labellisation : 2006
 Coordonnateur : Pr Thierry GILLET
 AP-HP Hôpital d'Enfants de la Timone
 Service d'Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
 256, rue Saint-Pierre
 13285 Marseille cedex 5

Région Rhône - Alpes

Centre de référence des maladies rares de développement neural
 Date de la labellisation : 2006
 Coordonnateur : Pr Pierre CHATELAIN
 CHU de Lyon - Hôpital Femme-Mère-Enfant
 Service d'endocrinologie
 18, rue Pinel
 69637 Bron cedex

Groupe V : Maladies endocriniennes rares

Région Ile de France

Centre de référence des maladies rares de la surrenale
 Date de la labellisation : 2005
 Coordonnateur : Pr Jérôme BERTHELEMY
 AP-HP Hôpital Cochin
 Service d'endocrinologie et des maladies métaboliques
 7, rue de la Harpe Saint-Jacques
 75014 Paris cedex 14

Centre de référence des maladies endocriniennes rares de la thyroïde

Date de la labellisation : 2005
 Coordonnateur : Pr Jérôme LECHE
 CHU Hôpital Robert Debré
 Service d'endocrinologie diabétologie pédiatrique
 48, boulevard Sérurier
 75019 Paris cedex 19

Centre de référence des maladies rares de métabolisme du calcium et du phosphore

Date de la labellisation : 2007
 Coordonnateur : Dr Agnès LONGARET
 AP-HP Hôpital Saint-Pierre de Poissy
 Service d'endocrinologie pédiatrique
 74-82, avenue Dauffray-Richemont
 75670 Paris cedex 14

Région Midi Pyrénées

Centre de référence du syndrome de Prader-Willi
 Date de la labellisation : 2006
 Coordonnateur : Pr Mathia TRUSSIER
 Service d'endocrinologie, maladies osseuses, génétique et gynécologie médicale
 Département de pédiatrie - Pôle central
 238, avenue de Grande Bretagne 128 93024
 32039 Toulouse cedex 9

Centre de référence des pathologies gynécologiques rares

Date de la labellisation : 2007
 Coordonnateur : Dr Elisabeth THEBAUD
 AP-HP Hôpital Necker - Enfants Malades
 Unité d'endocrinologie et gynécologie pédiatriques
 148, rue de Sévres
 75743 Paris cedex 15

Région Pays de la Loire

Centre de référence des pathologies de la sécrétion hormonale
 Date de la labellisation : 2006
 Coordonnateur : Pr Patrick BODIN
 CHU d'Angers
 Département d'endocrinologie, diabétologie et nutrition
 6, rue Lamy
 49100 Angers cedex

Région Ile de France

Centre de référence des atrophies des voies biliaires de l'enfant
 Date de la labellisation : 2005
 Coordonnateur : Pr Emmanuel JACQUEMIN
 AP-HP Hôpital de Bicêtre
 Service d'hépatologie pédiatrique
 78, rue de Général Ledec
 94275 La Vallée Bièvre cedex

Centre de référence des malformations ano-rectales et pédiatriques rares

Date de la labellisation : 2007
 Coordonnateur : Pr Sabine SARNACKI
 AP-HP Hôpital Necker - Enfants Malades
 Service de chirurgie viscérale pédiatrique
 148, rue de Sévres
 75743 Paris cedex 15

Centre de référence des maladies digestives intestinales hépatogastro

Date de la labellisation : 2006
 Coordonnateur : Pr Olivier COLLET
 AP-HP Hôpital Necker - Enfants Malades
 Service de gastro-entérologie hépatologie et nutrition pédiatriques
 148, rue de Sévres
 75743 Paris cedex 15

Région Nord - Pas de Calais

Centre de référence des affections complexes et malformatives de l'œsophage
 Date de la labellisation : 2006
 Coordonnateur : Pr Frédéric DUTRANGE
 CHU de Lille Hôpital Jacques de Flandre
 Unité de gastro-entérologie, hépatologie et nutrition - Clinique de pédiatrie
 Avenue Eugène Avinée
 59037 Lille cedex

Centre de référence des maladies inflammatoires des voies biliaires

Date de la labellisation : 2006
 Coordonnateur : Pr René POUPON
 AP-HP Hôpital Saint-Antoine
 Service d'hépatologie
 184, rue de Valenciennes Saint-Antoine
 75571 Paris cedex 12

Région Provence - Alpes - Côte d'Azur

Centre de référence de la hernie de oesophage diaphragmatique
 Date de la labellisation : 2007
 Coordonnateur : Pr Pascal DE LAGANZIE
 AP-HP Hôpital des enfants de la Timone
 Département de chirurgie pédiatrique
 256, rue Saint-Pierre
 13285 Marseille cedex 5

Centre de référence des maladies vasculaires du foie du fœtus

Date de la labellisation : 2005
 Coordonnateur : Pr Dominique MELIA
 AP-HP Hôpital Beaujon
 Service d'hépatologie
 CHU, boulevard de Cabanis Ledec
 92128 Cléry cedex

Octobre 2010 http://www.arpas.net/arpasnews/contenu/05/10/10_05_arpas_mal_informas_malformas.pdf 7
 Numéro 1 [www.arpas.net](http://www.arpas.net/arpasnews/contenu/05/10/10_05_arpas_mal_informas_malformas.pdf)

Octobre 2010 http://www.arpas.net/arpasnews/contenu/05/10/10_05_arpas_mal_informas_malformas.pdf 8
 Numéro 1 [www.arpas.net](http://www.arpas.net/arpasnews/contenu/05/10/10_05_arpas_mal_informas_malformas.pdf)

Groupe VII : Maladies hématologiques non malignes rares

Région Aquitaine

Centre de référence des cytopneumopathies d'EMAM, des anomalies hémolytiques et des cytopneumopathies auto-immunes sévères
 Date de la labellisation : 2007
 Coordonnateur : Pr Yves FIEBI
 CHU de Bordeaux, Hôpital Pellegrin infectiologie
 Service d'immuno-hématologie pédiatrique
 Place Amélie Italia-Liata
 33076 Bordeaux cedex

Centre de référence des thrombopathies constitutionnelles
 Date de la labellisation : 2005
 Coordonnateur : Dr Pierrette MUREN
 CHU de Bordeaux, Hôpital Pasteur
 Laboratoire d'hématologie
 Avenue Magellan
 33054, Pessac cedex

Région Île de France

Centre de référence de la maladie de Willebrand

Date de la labellisation : 2006
 Coordonnateur : Pr Agnès TETRAJLICH
 AP-HP Hôpital Antoine Bécquerel
 Service d'hématologie biologique
 112, rue de la Porte de Versailles
 92141 Clamart cedex

Centre de référence des agglutinés méditerranéens rares

Date de la labellisation : 2005
 Coordonnateur : Pr Gérard SICAZI
 AP-HP Hôpital Saint-Louis
 Service d'hématologie - Coagulo
 1, avenue Claude-Bernard
 75476 Paris cedex 10

Centre de référence des cytopneumopathies auto-immunes de l'adulte

Date de la labellisation : 2005
 Coordonnateur : Pr Bernard GOUDAU
 AP-HP Hôpital Henri Mondesir
 Service de médecine interne 3
 11, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny
 94031 Clichy cedex

Centre de référence des myelopneumatoses

Date de la labellisation : 2005
 Coordonnateur : Pr Vincent HEDGECHE
 AP-HP Hôpital Necker - Enfants Malades
 Service d'hématologie
 148, rue de Sévres
 75143 Paris cedex 15

Centre de référence des macrocytopathies thrombotiques

Date de la labellisation : 2006
 Coordonnateur : Dr Paul CIEPPO
 AP-HP Hôpital Saint-Mandé
 Service d'hématologie clinique
 156, rue de Valenciennes Saint-Mandé
 75171 Paris cedex 13

Centre de référence des cytopneumopathies desquamées majeures

Date de la labellisation : 2006
 Coordonnateur : Pr Frédéric GALACTEROS
 AP-HP Hôpital Henri Mondesir
 Service de médecine interne 1
 Unité des Maladies Génétiques de Grande Échelle
 51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny
 94031 Clichy cedex

Région Gascogne

Centre de référence de la desgranulose

Date de la labellisation : 2006
 Coordonnateur : Dr Margie STEINER-JULIAN
 CHU de Poitiers à François Rabelais Hôpital Kléber
 Unité Immunologie / Centre de la desgranulose
 BP65
 87120 Poitiers à Poitiers

Région Provence – Alpes – Côte d'Azur

Centre de référence des thalassémies

Date de la labellisation : 2006
 Coordonnateur : Dr Isabelle THIEZET
 AP-HP Hôpital des enfants de la Timone
 Service d'hématologie pédiatrique
 254, rue Saint-Pierre
 13288 Marseille cedex 5

Région Rhône – Alpes

Centre de référence de l'hémophilie et autres maladies hémorragiques constitutionnelles

Date de la labellisation : 2006
 Coordonnateur : Pr Claude BESGÈRE
 CHU de Lyon Hôpital Edouard Belin
 Centre régional de traitement de l'hémophilie
 Unité d'hématologie clinique
 6, place d'Alsace
 69621 Lyon cedex 03

Groupe VIII : Maladies héréditaires du métabolisme

Région Bretagne

Centre de référence des surcharges en fer rares d'origine génétique
 Date de la labellisation : 2007
 Coordonnateur : Pr Pierre BÉGINNE
 CHU de Rennes Hôpital Pontchaillou
 Service des maladies du foye
 2, rue Henri Le Gallic
 35033 Rennes cedex 9

Région Île de France

Centre de référence de la maladie de Wilson

Date de la labellisation : 2005
 Coordonnateur : Dr Françoise WOLFFMANT
 AP-HP Hôpital Lariboisière
 Service de neurologie
 2, rue Ambroise Paré
 75030 Paris cedex 10

Centre de référence des maladies lysosomales

Date de la labellisation : 2006
 Coordonnateur : Dr Nicole BELMONTAGNE
 AP-HP Hôpital Beaujon
 Service de médecine interne
 100, boulevard de Général Ledoux
 92138 Clichy cedex

Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme

Date de la labellisation : 2007
 Coordonnateur : Pr Pascal DE LOMBAZ
 AP-HP Hôpital Necker - Enfants Malades
 Unité biochimie métabolisme
 149, rue de Sévres
 75143 Paris cedex 15

Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme

Date de la labellisation : 2006
 Coordonnateur : Dr Hubert GIGLIO DE BALBINO
 AP-HP Hôpital Robert Debré
 Service de neurologie pédiatrique et des maladies métaboliques
 48, boulevard de France
 75143 Paris cedex 18

Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme hépatique

Date de la labellisation : 2005
 Coordonnateur : Pr Philippe LAURENNE
 AP-HP Hôpital Antoine Bécquerel
 Service de pédiatrie
 151, rue de la Porte de Versailles
 92141 Clamart cedex

Centre de référence des maladies métaboliques

Date de la labellisation : 2005
 Coordonnateur : Pr Arnold MURINCH
 AP-HP Hôpital Necker - Enfants Malades
 Service de génétique médicale
 149, rue de Sévres
 75143 Paris cedex 15

Centre de référence des porphyries

Date de la labellisation : 2006
 Coordonnateur : Pr Jean-Charles GUYGAC
 AP-HP Hôpital Louis Pasteur
 Centre français des porphyries
 Service de biochimie et génétique moléculaire
 178, rue des Renouillers
 62100 Colombes

Région Lorraine

Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme

Date de la labellisation : 2006
 Coordonnateur : Pr François FIELET
 CHU de Nancy Hôpital Edouard Belin
 Service de médecine interne 1
 5, allée de Maréchal
 54111 Vandœuvre-lès-Nancy cedex

Région Nord – Pas de Calais

Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme

Date de la labellisation : 2006
 Coordonnateur : Dr Yves DUBREUILLE
 CHU de Lille Hôpital Sacré-Coeur de France
 Unité des maladies métaboliques et mitochondriales - Fibrose
 Avenue Eugène Ancelet
 59021 Lille cedex

Octobre 2010 http://www.orpha.net/infocus/catalogue/details/focus/101/101_001_center_de_refrence_labellise.pdf
 Numéro 1 [www.Orpha.net](http://www.orpha.net/infocus/catalogue/details/focus/101/101_001_center_de_refrence_labellise.pdf)

10 http://www.orpha.net/infocus/catalogue/details/focus/101/101_001_center_de_refrence_labellise.pdf
 Numéro 1 [www.Orpha.net](http://www.orpha.net/infocus/catalogue/details/focus/101/101_001_center_de_refrence_labellise.pdf)

Région Provence – Alpes – Côte d'Azur

Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme

Date de la labellisation : 2006
 Coordonnateur : Pr Brigitte THIAUDET
 AP-HP Hôpital des enfants de la Timone
 Service de neurologie pédiatrique
 254, rue Saint-Pierre
 13288 Marseille cedex 5

Centre de référence des maladies mitochondriales

Date de la labellisation : 2006
 Coordonnateur : Pr Vincent PASQUET-FLECKINGER
 CHU de Nice Hôpital Pasteur 2
 Service de génétique médicale
 151, rue Saint-Antoine de Grenotière BP 3038
 06100 Nice cedex 3

Centre de référence des maladies vasculaires rares de système nerveux central et de la rétine

Date de la labellisation : 2006
 Coordonnateur : Pr Hugues CHAMBERET
 AP-HP Hôpital Lariboisière
 Service de neurologie
 2, rue Ambroise Paré
 75030 Paris cedex 10

Région Languedoc-Roussillon

Centre de référence des hypoglycémies rares

Date de la labellisation : 2006
 Coordonnateur : Dr Yves SAUVILLIÈRE
 CHU de Montpellier Hôpital Gui de Chauliac
 Service de neurologie - Laboratoire du sang
 80, avenue Augustin Fliche
 34095 Montpellier cedex 5

Groupe IX : Maladies neurologiques rares

Région Île de France

Centre de référence de la maladie d'Huntington

Date de la labellisation : 2004
 Coordonnateur : Dr Anne-Catherine BACHOUX-LYET
 AP-HP Hôpital Henri Mondesir
 Service de neurologie
 11, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny
 94031 Clichy cedex

Centre de référence des hyperaméniés rares

Date de la labellisation : 2005
 Coordonnateur : Pr Damien LESER
 AP-HP Hôtel Dieu
 Centre du sommeil et de la vigilance
 1, place du Paroisse Notre Dame
 75131 Paris cedex 4

Centre de référence des malformations et maladies congénitales du cerveau

Date de la labellisation : 2007
 Coordonnateur : Dr Lydie BURGIER
 AP-HP Hôpital d'Enfants Armand Trousseau
 Service de génétique et d'angiologie pédiatriques
 216, avenue du Docteur Arnold Netter
 75121 Paris cedex 12

Région Midi-Pyrénées

Centre de référence de l'atrophie multysystématisée

Date de la labellisation : 2006
 Coordonnateur : Pr Olivier BASSIGNY
 CHU de Toulouse Hôpital Purpan
 Service de neurologie générale et maladies infectieuses du système nerveux
 Place de l'École Bayac - TSA 43002
 31063 Toulouse cedex

Centre de référence des déficiences intellectuelles de causes rares

BP65
 Date de la labellisation : 2006
 Coordonnateur : Dr Stéphane HEBEK
 AP-HP Hôpital Pitié Salpêtrière
 Département de génétique et cytogénétique
 47-61, boulevard de l'Hôpital
 75431 Paris cedex 13

Centre de référence des leucodystrophies

Date de la labellisation : 2005
 Coordonnateur : Pr Inès BÉCEPTEUC - TANGUY
 CHU de Poitiers - Hôpital Robert Debré
 Service de neurologie pédiatrique et des maladies métaboliques
 68 boulevard Sédouin
 85100 Poitiers

Centre de référence des pathologies neurovasculaires multifocales

Date de la labellisation : 2007
 Coordonnateur : Pr Pierre LAROCHE (Pr Interim)
 AP-HP Hôpital de Bicêtre
 Service de neurologie pédiatrique
 78, rue du Général Ledoux
 94270 La Queue les Yvelines cedex

Région Pays de Loire

Centre de référence des maladies neurogénétiques

Date de la labellisation : 2005
 Coordonnateur : Pr Dominique BONNEAU
 CHU d'Angers
 Département de neurologie - secteur Charente
 4, rue Lamy
 49100 Angers cedex

Centre de référence des déficiences rares

Date de la labellisation : 2007
 Coordonnateur : Pr René DUBOIS
 AP-HP Hôpital Pitié Salpêtrière
 Pôle d'ETC des maladies du système nerveux
 47-61, boulevard de l'Hôpital
 75431 Paris cedex 13

Centre de référence des maladies inflammatoires du système

Date de la labellisation : 2007
 Coordonnateur : Pr Marc SARRICHI
 AP-HP Hôpital de Bicêtre
 Service de neurologie
 78, rue du Général Ledoux
 94270 La Queue les Yvelines cedex

Centre de référence du syndrome Gilles de la Tourette

Date de la labellisation : 2007
 Coordonnateur : Pr Yves AGES
 AP-HP Hôpital Pitié Salpêtrière
 Pôle d'ETC des maladies du système nerveux
 47-61, boulevard de l'Hôpital
 75431 Paris cedex 13

Région Rhône-Alpes

Centre de référence des déficiences intellectuelles de causes rares

Date de la labellisation : 2005
 Coordonnateur : Pr Vincent DESPIERRES
 Hôpital Fernand-Maison-Lafitte
 Service de neurologie pédiatrique
 18, boulevard Pined
 69177 Bron cedex

Centre de référence des agglutinés rares et de la coagulation

tabernacule de Beauriville
 Date de la labellisation : 2005
 Coordonnateur : Pr Olivier DUJAC
 AP-HP Hôpital Necker - Enfants Malades
 Service de neurocoagulation
 148, rue de Sévres
 75143 Paris cedex 15

Centre de référence des maladies neurogénétiques

Date de la labellisation : 2005
 Coordonnateur : Pr Alain BÉZET
 AP-HP Hôpital Pitié Salpêtrière
 Département de génétique et cytogénétique
 47-61, boulevard de l'Hôpital
 75431 Paris cedex 13

Octobre 2010 http://www.orpha.net/infocus/catalogue/details/focus/101/101_001_center_de_refrence_labellise.pdf
 Numéro 1 [www.Orpha.net](http://www.orpha.net/infocus/catalogue/details/focus/101/101_001_center_de_refrence_labellise.pdf)

12 http://www.orpha.net/infocus/catalogue/details/focus/101/101_001_center_de_refrence_labellise.pdf
 Numéro 1 [www.Orpha.net](http://www.orpha.net/infocus/catalogue/details/focus/101/101_001_center_de_refrence_labellise.pdf)

Groupe X : Maladies neuromusculaires

Région Alsace

Centre de référence des maladies neuromusculaires
 Date de la labellisation : 2006
 Coordonnateur : Pr Christian TAMBOURNIER
 Hôpitaux universitaires de Strasbourg - Hôpital Civil
 Département de neurologie
 1, place de l'Hôpital SF 425
 67091 Strasbourg cedex

Centre de référence des neuropathies amyotrophes familiales et autres neuropathies périphériques rares
 Date de la labellisation : 2009
 Coordonnateur : Pr David AGARD
 AP HP Hôpital de Brédenne
 Service de neurologie
 78, rue de Général Lacroix
 63025 La Rochelle cedex

Région Limousin

Centre de référence des neuropathies périphériques rares
 Date de la labellisation : 2006
 Coordonnateur : Pr Jean Michel MAILLET
 CHU de Limoges Hôpital Dupuytren
 Service de neurologie
 2, avenue Marie-Louise King
 87062 Limoges cedex

Région Martinique

Centre de référence des maladies neuromusculaires et neurologiques rares
 Date de la labellisation : 2006
 Coordonnateur : Pr René BELLANGER
 CHU de Fort de France - Hôpital Pierre Zobie Quatrez
 DRIS de neurologie
 Route de Chambois/Le Raymond BP 612
 97501 Fort de France cedex

Région Nord – Pas de Calais

Centre de référence des maladies neuromusculaires
 Date de la labellisation : 2005
 Coordonnateur : Pr André THIVENON
 CHU de Lille Hôpital Pierre Bergue
 Service de médecine physique et réadaptation
 Rue Azébé Verhaeghe
 59017 Lille cedex

Région Pays de la Loire

Centre de référence des maladies neuromusculaires
 Date de la labellisation : 2006
 Coordonnateur : Pr Yann PÉRISSIN
 CHU de Nantes - Hôpital Erasme
 Laboratoire d'explorations fonctionnelles
 Place Alexis Ricordeau
 44093 Nantes cedex 1

Région Provence – Alpes – Côte d'Azur

Centre de référence des maladies neuromusculaires et de la sclérose latérale amyotrophique
 Date de la labellisation : 2004
 Coordonnateur : Pr Jacques TROUET
 AP HP Hôpital Pasteur de la Timone
 Pôle des neurosciences cliniques
 27, boulevard Jean Moulin
 13285 Marseille cedex 5

Région Rhône

Centre de référence des maladies neuromusculaires et dermatologiques rares
 Date de la labellisation : 2007
 Coordonnateur : Dr Claude ROUQUIER
 CHU de la Réunion
 Groupe Hospitalier Sud Réunion
 Service de neurologie BP 330
 97440 Saint-Pierre - La Réunion cedex

Région Rhône – Alpes

Centre de référence des maladies neuromusculaires
 Date de la labellisation : 2006
 Coordonnateur : Pr Jean-Christophe ARSENAULT
 CHU de Saint-Etienne - Hôpital Bellevue
 Service de neurologie
 25, boulevard Pasteur
 42055 Saint-Etienne cedex 2

Groupe XI : Maladies pulmonaires rares

Région Ile de France

Centre de référence de l'appareil respiratoire sévère
 Date de la labellisation : 2006
 Coordonnateur : Pr Gabriel COMBÉRAU
 AP HP Hôpital Antoine-Béclère
 Service de pneumologie
 157, rue de la Porte de Trinité
 92511 Clamart cedex

Région Pays de la Loire

Centre de référence de la mucoviscidose
 Date de la labellisation : 2006
 Coordonnateur : Dr Gilles SAULT
 CHU de Nantes - Hôpital Erasme
 Service de pédiatrie médicale
 Place Alexis Ricordeau
 44093 Nantes cedex 1

Centre de référence des maladies respiratoires rares

Date de la labellisation : 2006
 Coordonnateur : Pr Amel LEMRINI
 AP HP Hôpital d'Orléans Américain-Français
 Service de pneumologie pédiatrique
 26, avenue de Docteur Armand Néchet
 45171 Orléans cedex 02

Région Rhône – Alpes

Centre de référence de la mucoviscidose
 Date de la labellisation : 2006
 Coordonnateur : Pr Gabriel BELLON
 CHU de Lyon - Hôpital Terras-Mère-Enfant
 Service de pneumologie et allergologie pédiatriques
 CHU Lyon Pasteur
 69617 Bron cedex

Centre de référence du Syndrome d'Owléine

Date de la labellisation : 2004
 Coordonnateur : Dr Timmy-Dea TEARIC
 AP HP Hôpital Robert Debré
 Service de pédiatrique
 48, boulevard St-Jacques
 75015 Paris cedex 10

Centre de référence des maladies pulmonaires rares

Date de la labellisation : 2004
 Coordonnateur : Pr Jean-François COURBIER
 CHU de Lyon Hôpital cardiopneumologie et pneumologie Jack Pouch
 Service de pneumologie
 88, avenue de Roger Layton
 69677 Bron cedex

Groupe XII : Maladies sensorielles regroupant les maladies ophtalmologiques rares et les surdités congénitales et génétiques

Région Alsace

Centre de référence des affections ophtalmologiques d'origine génétique
 Date de la labellisation : 2004
 Coordonnateur : Pr Hélène DOLLFUS
 CHU de Strasbourg Hôpital Civil
 Clinique ophtalmologique
 1 Place de l'Hôpital SF 425
 67091 Strasbourg cedex

Centre de référence des surdités congénitales et d'origine génétique
 Date de la labellisation : 2004
 Coordonnateur : Dr Sandrine MAGLIN
 AP HP Hôpital Erasme Américain-Français
 Service de génétique
 26, avenue de Docteur Armand Néchet
 92511 Clamart cedex 02

Région Aquitaine

Centre de référence de la keratocone
 Date de la labellisation : 2005
 Coordonnateur : Pr Joseph COHEN
 CHU de Bordeaux Hôpital Pellegrin
 Service d'ophtalmologie
 Place Amélie Raba Léon
 33076 Bordeaux cedex

Centre de référence des maladies ophtalmologiques rares
 Date de la labellisation : 2006
 Coordonnateur : Pr Jean-Louis DUTIER
 AP HP Hôpital Necker - Enfants Malades
 Service d'ophtalmologie
 148, rue de Sévres
 75013 Paris cedex 11

Région Languedoc-Roussillon

Centre de référence des affections sensorielles d'origine génétique
 Date de la labellisation : 2006
 Coordonnateur : Dr Christian FAUREL
 CHU de Montpellier Hôpital Sud de Chaumont
 Service d'ophtalmologie
 88, avenue Augustin Fléche
 34295 Montpellier cedex 5

Région Ile de France

Centre de référence des dystrophies rétiniennes d'origine génétique
 Date de la labellisation : 2005
 Coordonnateur : Pr Jean-André SAHEL
 Centre Hospitalier national d'ophtalmologie des Quatre-Vents
 Service d'ophtalmologie T1
 26, rue de Chaumont
 75017 Paris cedex 12

Région Midi-Pyrénées

Centre de référence des maladies rétinales rares
 Date de la labellisation : 2005
 Coordonnateur : Pr Dominique CHAUVEAU
 CHU de Toulouse - Hôpital de Rangueil
 Service de néphrologie - immunologie clinique
 1, avenue de Professeur Jean Pouchès - TSA 10012
 31059 Toulouse cedex 9

Région Rhône Alpes

Centre de référence des maladies rétinales rares et des maladies héréditaires du cristallin
 Date de la labellisation : 2004
 Coordonnateur : Pr Pierre COCHET
 CHU de Lyon - Hôpital Terras Mère-Enfant
 Département de pédiatrie
 88 boulevard Pasteur
 69677 Bron cedex

Groupe XIV : Maladies osseuses rares

Région Ile de France

Centre de référence des maladies osseuses constitutionnelles
 Date de la labellisation : 2006
 Coordonnateur : Dr Martine LE PERRIER
 AP HP Hôpital Necker - Enfants Malades
 Service de génétique médicale
 148, rue de Sévres
 75013 Paris cedex 11

Région Rhône Alpes

Centre de référence des dysplasies fibrouses des os
 Date de la labellisation : 2006
 Coordonnateur : Pr Roland COMBÉRAU
 CHU de Lyon Hôpital Edouard Bellet
 Service de rhumatologie et de pathologie osseuse
 5, place d'Ansermet
 69617 Lyon cedex 03

Groupe XV : Déficits immunitaires rares

Région Ile de France

Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires
 Date de la labellisation : 2004
 Coordonnateur : Pr Alain FICQUENET
 AP HP Hôpital Necker - Enfants Malades
 Service d'immunologie, Immunologie et rhumatologie pédiatriques
 148, rue de Sévres
 75013 Paris cedex 11

Groupe XIII : Maladies rénales rares

Région Ile de France

Centre de référence des maladies rénales rares d'origine génétique
 Date de la labellisation : 2004
 Coordonnateur : Dr Daniel SALERON
 AP HP Hôpital Necker - Enfants Malades
 Service de néphrologie pédiatrique
 148, rue de Sévres
 75013 Paris cedex 11

Centre de référence du syndrome néphrotique idiopathique
 Date de la labellisation : 2006
 Coordonnateur : Dr Djilali SAHALLI
 AP HP Hôpital Necker-Enfants Malades
 Service de néphrologie néononantarienne
 11, avenue de René-Léon de Laënnec de Turgot
 94070 Clichy cedex

Groupe XVI : Maladies de la trame conjonctive

Région Île de France

Centre de référence de la maladie de Fabry et des maladies héréditaires de type conjonctif à expression cutano-articulaire
 Date de la labellisation : 2006
 Coordonnateur : Dr Dominique PAUL GERMAIN
 Hôpital Raymond Poincaré
 Laboratoire de génétique médicale
 106, boulevard Raymond Poincaré
 92401 Garches

Centre de référence du syndrome de Marfan

Date de la labellisation : 2004
 Coordonnateur : Pr Catherine ZIMICKI
 AP-HP Hôpital Bichat - Claude-Bernard
 Service de cardiologie
 46, rue Henri-Rochelandet
 75017 Paris cedex 18

Groupe XVII : Malformations rares de la tête et du cou

Région Alsace

Centre de référence des manifestations odontologiques des maladies rares
 Date de la labellisation : 2006
 Coordonnateur : Pr Marie-Cécile MARDESE
 Hôpital universitaire de Strasbourg Hôpital Civil
 Service de soins bucco-dentaires
 1, place de l'Hôpital BP 426
 67081 Strasbourg cedex

Centre de référence des malformations rares de la face et de la cavité buccale

Date de la labellisation : 2007
 Coordonnateur : Pr Marie-Paule VAZQUEZ
 AP-HP Hôpital d'Orléans Armand-Trousseau
 Service de chirurgie maxillo-faciale et plastique
 26, avenue de Dracien Armand Nettez
 75571 Paris cedex 12

Région Île de France

Centre de référence des dysostoses craniofaciales
 Date de la labellisation : 2006
 Coordonnateur : Pr Dominique BENTIS
 AP-HP Hôpital Necker - Enfants Malades
 Service de neurochirurgie
 149, rue de Sévres
 75743 Paris cedex 13

Centre de référence des syndromes de Pierre Robin et des troubles de succion / digestion concomitants

Date de la labellisation : 2007
 Coordonnateur : Pr Vincent AGAZZI
 AP-HP Hôpital Necker - Enfants Malades
 Service de pédiatrie générale
 149, rue de Sévres
 75743 Paris cedex 13

Région Nord – Pas de Calais

Centre de référence des malformations ORL rares
 Date de la labellisation : 2007
 Coordonnateur : Pr Dominique CALAMONTE
 AP-HP Hôpital d'Orléans Armand-Trousseau
 Service d'ORL, otolaryngologie et de chirurgie cervico-faciale
 26, avenue de Dracien Armand Nettez
 75571 Paris cedex 12

Centre de référence des malformations crânio-maxillo-faciales rares

Date de la labellisation : 2007
 Coordonnateur : Pr Philippe PELLISSIER
 CHU de Lille Hôpital Roger Salengro
 Service de chirurgie plastique reconstructrice
 Rue de Professeur-Traité-Laine
 59037 Lille cedex

Groupe XVIII : Autres maladies rares

Région Bretagne

Centre de référence de la Spina Bifida
 Date de la labellisation : 2007
 Coordonnateur : Pr Annie MANUVA
 CHU de Rennes Hôpital Pasteur/Gillette
 Service d'urologie
 2, rue René Le Gallicon
 35033 Rennes cedex 9

Centre de référence du syndrome de transmission hémis-fatale

Date de la labellisation : 2007
 Coordonnateur : Pr Yves VILLE
 Hôpital Necker - Enfants Malades
 Service de génétique moléculaire
 149 rue de Sévres
 75743 Paris cedex 13

Région Île de France

Centre de référence des maladies rares à expression psychiatrique
 Date de la labellisation : 2007
 Coordonnateur : Pr David COHEN
 AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière
 Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent
 47-51, boulevard de l'Hôpital
 75631 Paris cedex 13

Région Rhône – Alpes

Centre de référence de la maladie de Rendu Osler

Date de la labellisation : 2004
 Coordonnateur : Pr Henri FUAUCHE
 CHU de Lyon Hôpital de l'Écluse-Deu
 Service de génétique clinique
 3, place de l'Hôpital
 69200 Lyon cedex 2

Centre de référence des malformations des membres

Date de la labellisation : 2007
 Coordonnateur : Dr Olivier COLLARD
 Hôpital National de Saint-Maurice
 Service de rééducation orthopédique de l'enfant
 14, rue du 24 d'octobre
 94010 Saint-Maurice cedex

Centre de référence des angiodysplasies non hémorragiques

Date de la labellisation : 2006
 Coordonnateur : Pr Christian MASSOT
 CHU de Grenoble Hôpital Albert Michallon
 Service de médecine interne
 BP 217
 38043 Grenoble cedex 8

Centre de référence des neurofibromatoses

Date de la labellisation : 2006
 Coordonnateur : Pr Pierre WOLSKELSTEIN
 AP-HP Hôpital Necker Mérieux
 Service de dermatologie
 52, avenue de Maréchal de Lattre de Tassigny
 94200 Créteil cedex

Pour toute question ou suggestion, n'hésitez pas à nous contacter: contact.ophamr@inserm.fr

Membre en chef : Sébastien Agnès et Membre du comité : Nadia Bouffanegger et Conception Houdele - Céline Agnès et Psychogéné : F. Lathier-Doreau
 Le Journal approuvé pour être en accord avec le réseau :
 « Centre de référence labellisé pour la prise en charge d'une maladie rare ou d'un groupe de maladies rares, 149, rue de Sévres, 75743 Paris Cedex 13, contact_de_jrh@inserm.fr »



AVRIL 2015

APPUI À LA DÉCISION

RÉSEAUX NATIONAUX POUR CANCERS RARES DE L'ADULTE

/Bilan et perspectives

e-cancer.fr



COORDINATION DU RAPPORT

Jeanne-Marie Bréchet, département Organisation et parcours de soins, pôle Santé publique et soins, Institut national du cancer

ANALYSE DES DONNÉES

Gilles Chantôme, département Observation, Veille et Évaluation, pôle Santé publique et soins, Institut national du cancer

CONTRIBUTION AU RAPPORT

Iris Peuporté, département recherche clinique, pôle Recherche et Innovation, Institut national du cancer
Cécile Henry, pôle Santé publique et soins, Institut national du cancer



RÉSEAUX NATIONAUX POUR CANCERS RARES DE L'ADULTE /BILAN ET PERSPECTIVES

L'Institut national du cancer (INCa) est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie chargée de coordonner la lutte contre les cancers en France.

Ce document doit être cité comme suit : © Réseaux nationaux pour cancers rares de l'adulte, appui à la décision, INCa, avril 2015

Ce document est publié par l'Institut national du cancer qui en détient les droits. Les informations figurant dans ce document peuvent être réutilisées dès lors que : (1) leur réutilisation entre dans le champ d'application de la loi n°78-753 du 17 juillet 1978 ; (2) ces informations ne sont pas abîmées et leur source citée ; (3) leur source et la date de leur dernière mise à jour sont mentionnées.

Ce document est téléchargeable sur e-cancer.fr

2

SOMMAIRE

1. Contexte	6
2. Objectif	8
3. Méthodologie	9
4. Activité clinique en 2013 de l'ensemble des réseaux cancers rares	10
4.1. Activité en termes de nouveaux patients en 2013 et taux de couverture	10
4.2. Activité en termes de ROP de recours	11
4.3. Activité de double lecture des prélèvements tumoraux au sein des quatre réseaux nationaux anatomopathologiques en 2013	13
4.4. Activité de double lecture anatomopathologique des prélèvements tumoraux pour les autres cancers rares	15
4.5. Référentiels et recommandations de prise en charge	17
5. Activité de recherche	19
5.1. Études translationnelles (données coordonneurs)	19
5.2. Essais cliniques dans les cancers rares et nombre de patients inclus (données coordonneurs)	20
5.3. Analyse de la base de données des appels à projets de l'INCa	20
5.4. Analyse du registre des essais cliniques en cancérologie	21
6. Observation - Analyse des bases de données nationales et internationales	23
7. Formation et information	26
8. Financement et modalités de dépense des budgets alloués	27
9. Perspectives d'évolution	29
9.1. Propositions d'évolution de l'organisation de la double lecture des prélèvements tumoraux pour cancers rares	29
9.2. Propositions d'évolution de l'organisation de la prise en charge clinique	30
9.3. Recherche	32
9.4. Formation des professionnels de santé	32
9.5. Information des patients et du grand public	32
9.6. Observation : constitution et exploitation des bases de données cancers rares nationales	33
9.7. Évolution de la structuration	33
10. CONCLUSION	35
11. ANNEXES	36

CANCERS RARES DE L'ADULTE EN QUELQUES CHIFFRES

- ▶ 18 des 19 réseaux candidats labellisés par l'INCa en 2014 (14 réseaux nationaux cliniques et 4 réseaux nationaux anatomopathologiques pour cancers rares de l'adulte)
- ▶ Plus de 12 800 patients atteints d'un cancer rare ont bénéficié en 2013 d'une prise en charge par des experts dès le diagnostic
- ▶ Le taux de couverture de l'ensemble des réseaux est de 75 % en 2013
- ▶ Plus de 8 300 dossiers ont été discutés en RCP de recours lors de la prise en charge initiale
- ▶ 7 800 prélèvements tumoraux pour sarcomes, tumeurs neuroendocrines malignes rares, mésothéliomes malins et tumeurs rares du péritoine ont été relus dans les réseaux anatomopathologiques dédiés RNePS, TENpath et NESOPATH
- ▶ Plus de 8 800 cas de lymphomes ont été relus dans le réseau dédié LYMPHOPATH
- ▶ 138 essais cliniques concernent les cancers rares en 2013
- ▶ 56 essais cliniques portant spécifiquement sur un cancer rare ont été ouverts aux inclusions en 2013 et enregistrés dans le registre des essais cliniques en cancérologie
- ▶ 1 300 patients atteints d'un cancer rare ont été inclus dans un essai clinique en 2013
- ▶ 12 projets ont été soutenus et financés par l'INCa en 2013 dans les cancers rares
- ▶ Plus de 28 500 cas ont été enregistrés dans les bases de données nationales mises en place dans 17 des 23 réseaux cliniques
- ▶ 9 160 cas de lymphomes ont été enregistrés dans la base de LYMPHOPATH en 2013
- ▶ 17 sites internet sont dédiés spécifiquement aux cancers rares
- ▶ 26 associations de patients sont impliquées dans l'organisation spécifique pour cancers rares

RÉSEAU NATIONAL POUR CANCERS RARES DE L'ADULTE
BIAN 2014 ET PERSPECTIVES

5

associations de patients et d'assurer aux patients et leurs proches une information pertinente (Annexe 3).

Les missions d'un centre expert régional clinique sont de décliner ces missions au niveau régional, notamment d'organiser une RCP de recours régionale, d'inclure les patients dans les essais cliniques, de former au niveau régional les professionnels de santé, et de développer une coordination avec les établissements de santé autorisés pour le traitement du cancer afin d'optimiser le parcours du patient (Annexe 4).

Les réseaux nationaux anatomopathologiques pour cancers rares ont pour missions d'organiser la procédure de lecture des lames, mais également d'élaborer des recommandations nationales dans l'aide au diagnostic pour ces cancers rares, de favoriser des travaux de recherche (recherche fondamentale, translationnelle et clinique), de participer à la formation des pathologistes, de participer à la surveillance épidémiologique et à l'observation en élaborant des bases de données nationales (Annexe 5).

Ainsi, tout patient atteint d'un de ces cancers rares doit pouvoir bénéficier d'une prise en charge dans l'établissement de son choix tout en étant assuré d'un diagnostic de certitude grâce à la double lecture anatomopathologique de sa tumeur, d'une discussion de son dossier en RCP de recours, du choix d'une stratégie thérapeutique adaptée, souvent innovante dans le cadre d'un essai clinique, et de l'appui d'une association de patients.

Le Plan cancer 2014-2019 poursuit la mise en place de cette organisation spécifique en l'élargissant aux prises en charge complexes. Un des objectifs du Plan est en effet de garantir une prise en charge adaptée en termes de compétence et d'expertise pour tous les patients, afin d'éviter une perte de chance et d'assurer l'équité sur le territoire national, quel que soit le lieu de prise en charge.

L'organisation pour cancers rares de l'adulte bénéficie à ce jour d'un financement annuel d'un montant de près de 6 M€ via la Loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) au titre des missions d'intérêt général (MIGAC) (crédits Assurance maladie).

RÉSEAU NATIONAL POUR CANCERS RARES DE L'ADULTE
BIAN 2014 ET PERSPECTIVES

7

1. CONTEXTE

L'Institut national du cancer (INCa) a été chargé d'organiser, en lien avec la Direction générale de l'offre de soins (DGOS), la prise en charge des patients adultes atteints de cancers rares, complétant ainsi l'organisation en centres de référence et centres de compétence pour les maladies rares mise en place par le plan Maladies rares. L'INCa est une institution publique autonome créée par la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. Elle a vocation d'agence nationale d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie.

Il n'existe pas de consensus international pour définir un cancer rare. Si une prévalence de moins de 50/100 000 définit une maladie rare, c'est sur une incidence faible que repose la définition de cancer rare. Ainsi, sur la base d'analyse par site et par sous-type histologique de registres de cancers, il est proposé un taux d'incidence de moins de 6/100 000 en Europe, de moins de 15/100 000 aux États-Unis. L'organisation spécifique pour les cancers rares de l'adulte mise en place en France s'adresse d'une part aux cancers dont l'incidence annuelle est inférieure à 6/100 000 personnes, d'autre part aux cancers nécessitant une prise en charge hautement spécialisée, du fait de leur siège particulier, de leur survenue sur un terrain spécifique, ou de leur caractère complexe. Les sous-types histologiques ou moléculaires rares de cancers fréquents ne relèvent pas de cette organisation spécifique.

Parallèlement à cette organisation pour cancers rares, une organisation pour la double lecture des lymphomes a été mise en place, compte tenu de l'extrême diversité des sous-types histologiques, de certaines formes rares, et de l'importance du diagnostic du sous-type histologique pour la prise en charge du patient. Les résultats de cette structuration sont analysés en même temps.

La France a bénéficié de trois Plans cancer depuis 2003. Deux actions du Plan cancer 2009-2013 étaient dédiées aux cancers rares : l'action 23.1 « Labelliser les centres de référence pour les cancers rares » et l'action 20.3 « soutenir la démarche qualité au sein de la profession d'anatomocytologie ». Cette organisation spécifique pour les patients adultes atteints de cancers rares a été mise en place au travers de quatre appels à projets successifs INCa-DGOS depuis 2009 et a abouti à la mise en place de 23 réseaux nationaux cliniques, ainsi que de 4 réseaux nationaux anatomopathologiques (http://www.e-cancer.fr/soins/prises-en-charge-specifiques/cancers-rares/les-cancers-rares-pris-en-charge/doc_download/11405-cancers-rares-de-l'adulte-une-organisation-specifique-en-france).

Les 19 réseaux structurés en 2009 et 2010 (15 réseaux cliniques et 4 réseaux anatomopathologiques) ont été appelés à faire acte de candidature en 2014 pour une labellisation par l'INCa, reconnaissance de l'excellence après 4 à 5 ans d'activité. Dix-huit des 19 réseaux nationaux candidats ont été labellisés fin 2014, un réseau n'ayant pas été retenu (Annexe 1). Une nouvelle labellisation est prévue en 2016, qui concernera également les huit réseaux nationaux pour cancers rares de l'adulte structurés plus récemment (Annexe 2).

Chaque réseau national pour cancers rares de l'adulte est composé d'un centre expert national (ou centre de référence) et de centres experts régionaux ou interrégionaux (ou centres de compétence).

Le centre expert national clinique est chargé de structurer le réseau national, d'organiser la double lecture des prélèvements tumoraux, de structurer des réunions de concertation pluridisciplinaires de recours, de contribuer à la recherche clinique sur ces cancers rares, de permettre l'élaboration de recommandations de bonnes pratiques et leur diffusion à l'ensemble du réseau, de mettre en place une base de données nationale pour contribuer à l'observation de ces cancers, d'organiser la formation de tous les professionnels de santé concernés, de travailler en collaboration avec les

RÉSEAU NATIONAL POUR CANCERS RARES DE L'ADULTE
BIAN 2014 ET PERSPECTIVES

6

2. OBJECTIF

Ce rapport est le suivi de l'organisation spécifique pour cancers rares de l'adulte en 2014, à l'heure de la labellisation des réseaux structurés en 2009 et 2010.

Il diffère des rapports de suivi annuels d'activité publiés chaque année depuis 2010, dont le dernier en 2012 (http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/11405-organisation-prises-en-charge-specifiques-adultes-et-petit-bilan-activite-2012). En effet, il comprend non seulement des données quantitatives d'activité, mais aussi des données qualitatives sur la prise en charge des patients, présentes dans le dossier de candidature à la labellisation.

Il présente également des perspectives d'évolution, qui seront mises en œuvre, en concertation avec toutes les parties prenantes concernées, au cours du Plan cancer 2014-2019, afin d'optimiser encore la prise en charge de ces patients.

Il s'adresse aux ministères concernés (ministère des Affaires sociales, de la Santé, et des Droits des Femmes et ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche), aux agences régionales de santé, à l'INSERM, à ORPHANET, à la Haute Autorité de santé, à l'ensemble des professionnels de santé impliqués dans cette organisation spécifique, aux réseaux régionaux de cancérologie, aux associations de patients, et plus largement à l'ensemble de la communauté médicale (oncologues, radiothérapeutes, spécialistes d'organe, anatomopathologistes hospitaliers et libéraux, chirurgiens, médecins généralistes, chercheurs).

RÉSEAU NATIONAL POUR CANCERS RARES DE L'ADULTE
BIAN 2014 ET PERSPECTIVES

8

3. MÉTHODOLOGIE

L'évaluation des 19 réseaux candidats à la labellisation (structurés en 2009 et 2010), détaillée en annexe 6, a compris :

- d'une part une autoévaluation, sur la base d'un référentiel d'autoévaluation, rempli par le coordonnateur candidat ;
- d'autre part une évaluation externe indépendante par un jury international.

Le référentiel d'autoévaluation, reprenant les grands chapitres du référentiel d'autoévaluation des centres de référence maladies rares élaboré sous l'égide de la Haute Autorité de santé (HAS), comprenait un rappel des missions de ces réseaux nationaux pour cancers rares, une description de leur mise en œuvre, la mesure par des indicateurs quantitatifs et qualitatifs du degré d'accomplissement de ces missions, et les propositions d'amélioration de ce dispositif.

L'évaluation externe a été faite par un comité consultatif d'experts (CCE), composé de huit membres rapporteurs, personnalités étrangères et françaises reconnues dans le domaine des cancers rares et non impliquées dans l'organisation spécifique française.

Parallèlement à cette évaluation des réseaux en vue d'une labellisation, le suivi des 8 autres réseaux structurés en 2010 et 2011 s'est poursuivi, basé sur un questionnaire de suivi adressé à chacun des coordonnateurs.

Pour ce rapport, plusieurs sources de données ont été utilisées :

- principalement les données déclaratives, quantitatives et qualitatives, renseignées dans le référentiel d'autoévaluation par les coordonnateurs de chacun des réseaux candidats à la labellisation et dans le questionnaire de suivi des 8 autres réseaux ;
- complétées de l'analyse de la base de données des appels à projets de l'INCa, et du registre des essais cliniques en oncologie de l'INCa.

Les perspectives d'évolution de l'organisation spécifique pour cancers rares émanent des pistes d'amélioration proposées par les coordonnateurs dans le référentiel d'autoévaluation et dont tous les réseaux peuvent tirer bénéfice.

4. ACTIVITÉ CLINIQUE EN 2013 DE L'ENSEMBLE DES RÉSEAUX CANCERS RARES

L'activité clinique peut être évaluée par le nombre de nouveaux patients pris en charge par l'organisation cancers rares dans l'année, par le nombre de dossiers de patients discutés en RCP de recours lors de l'initiation du traitement anticancéreux, par le nombre de prélèvements tumoraux ayant fait l'objet d'une seconde lecture en anatomopathologie pour confirmer le diagnostic de cancer rare, par le type et le nombre de recommandations ou référentiels de prise en charge élaborés et diffusés par les réseaux nationaux pour cancers rares.

4.1. Activité en termes de nouveaux patients en 2013 et taux de couverture

Un nouveau patient en 2013 est un patient dont le diagnostic de cancer rare est fait dans l'année 2013. Cette activité est très variable selon les groupes de cancers rares, comme l'illustre le Tableau 1.

Tableau 1. Nombre de nouveaux patients pris en charge par réseau en 2013

Type de cancers rares	Nombre de nouveaux patients 2013	Incidence estimée
Sarcomes des tissus mous et des viscères - Clinique	3 526	4 000
Tumeurs neuroendocrines malignes rares sporadiques et héréditaires - Clinique	1 392	1 200
Cancers rares de l'ovaire	951	500
Lymphomes cutanés	919	700
Sarcomes osseux	911	630
Cancers ORL rares	486	900
Mélanomes de l'uvée	380	600
Lymphomes primitifs oculaires et cérébraux	287	350
Cancers de la surrenale	284	125
Mésothéliomes pleuraux malins	267	900
Cancers de la thyroïde réfractaires	255	400
Tumeurs cérébrales oligodendrogiales de haut grade	255	600
Tumeurs dendrocytes rares	202	1 800
Cancers cutanés rares (hors sarcomes cutanés)	181	950
Maladie de von Hippel-Lindau et autres prédispositions héréditaires au cancer du rein	120	200
Tumeurs trophoblastiques gestationnelles	118	180
Thyroïdes et carcinomes thyroïdiens	113	250
Cancers survenant pendant une grossesse	89	500
Tumeurs rares du péritoine	74	150
Lymphomes associés à la maladie coeliaque	56	350
Cancers rares du rein	31	1 000
Cancers viraux induits chez le transplanté	31	110
Cancers chez le sujet VIH*	0	700
Total général	12 832	17 695

Ainsi, plus de 12 800 patients atteints de cancer rare ont bénéficié en 2013 d'une prise en charge par des experts. Ils étaient 8 100 en 2012 (+58 %).

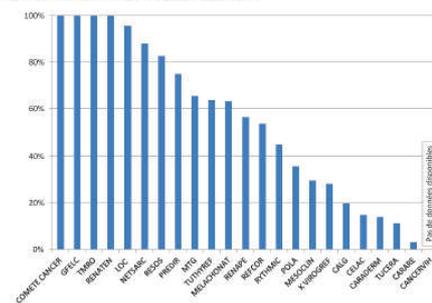
On note une grande hétérogénéité entre les différents réseaux, allant de plus de 3 500 nouveaux patients dans le réseau NETSARC à une trentaine de nouveaux patients dans le réseau K-VIROGREF ou CARARE.

Les cas de ces nouveaux patients sont pour la plupart discutés en RCP de recours. Néanmoins, dans quelques pathologies, la discussion n'est pas systématique et seules les données du patient sont enregistrées dans une base de données nationale dédiée.

Le taux de couverture d'un réseau pour cancers rares en 2013 est le rapport du nombre de nouveaux patients (avec un diagnostic de cancer rare fait en 2013) et ayant eu accès à l'expertise (présentation du dossier en RCP de recours et/ou enregistrement du cas dans la base nationale de données) sur l'incidence annuelle (qui reste le plus souvent une estimation d'incidence, la plupart des registres de cancers n'incluant pas les données de patients atteints de cancers rares).

La Figure 1 schématise le taux de couverture estimé des réseaux nationaux pour cancers rares en 2013, en se basant sur l'incidence estimée et donnée par les coordonnateurs lors de la soumission des projets initiaux en 2009 et 2010.

Figure 1. Taux de couverture des réseaux nationaux cliniques en 2013



Le taux global de couverture de l'organisation spécifique cancers rares, tous réseaux confondus, est de 74,6 % en 2013. Mais il diffère de façon importante selon les réseaux. Si huit réseaux nationaux de référence ont une très bonne couverture, avec plus de 70 % des nouveaux patients discutés en RCP de recours ou enregistrés dans les bases de données correspondantes, huit ont par contre une couverture très insuffisante, avec moins de 30 % de patients ayant bénéficié en 2013 de cette organisation spécifique, mais six de ces réseaux ne sont structurés que depuis 1 ou 2 ans.

Néanmoins, ces pourcentages doivent être interprétés avec prudence. Ainsi, par exemple, le réseau TMRO (cancers rares de l'ovaire) avait inclus initialement dans son estimation toutes les tumeurs *borderline* dans la liste des pathologies qu'il prenait en charge. Il a été convenu de n'inclure que les tumeurs *borderline* avec implants invasifs. En 2013, ont été recensés 162 tumeurs *borderline* et 95 autres tumeurs (dont 50 carcinosarcomes, 14 tumeurs séreuses de bas grade, 10 tumeurs à cellules transitionnelles). L'incidence globale estimée de 900 cas par an est donc surestimée et sans doute plus proche de 750 cas/an.

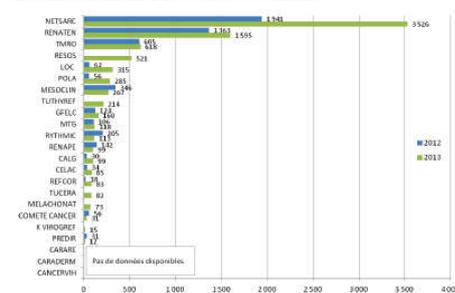
Quant à l'incidence annuelle estimée en 2009 de 600 tumeurs cérébrales oligodendrogiales de haut grade, elle semble surestimée, l'incidence semblant plus proche de 350 à 400 cas/an en France. Le taux de couverture du réseau POLA serait proche de 80 %.

Les 284 nouveaux patients avec cancer de la surrenale (réseau COMETE-cancer) comprennent 150 tumeurs malignes (99 corticosurrénales et 51 phéochromocytomes et paragangliomes malins) et 134 phéochromocytomes et paragangliomes à malignité incertaine, ces derniers n'ayant pas été pris en compte pour estimer l'incidence annuelle.

4.2. Activité en termes de RCP de recours

La charge de travail pour tous les experts cancers rares impliqués dans le RCP de recours, que ce soit au niveau régional ou national, est très variable selon les pathologies, comme le schématise la Figure 2.

Figure 2. Évolution du nombre total de nouveaux patients discutés en RCP de recours



*Tumeur épithéliale de l'ovaire, à la limite entre tumeur bénigne et maligne

Cette activité est en nette progression depuis 2012, passant de 5 065 nouveaux patients atteints de cancers rares discutés en RCP de recours en 2012 à 8 311 en 2013 (+42 %). Elle est très consommatrice de temps et de moyens, mobilisant un nombre important d'experts lors de chacune des RCP de recours, et ce d'autant que le dossier d'un patient est souvent discuté non seulement lors du diagnostic du cancer rare, mais aussi lors de l'évolution de sa maladie.

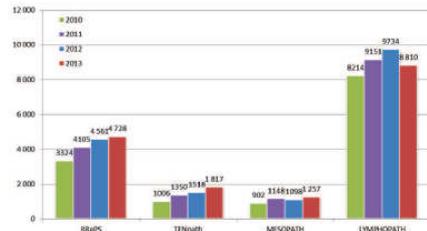
Toutefois, elle reste insuffisante dans de nombreux réseaux. Là encore, le recensement de l'activité des RCP de recours dans chacun des centres experts régionaux constituant un réseau est difficile. Une meilleure caractérisation de la RCP de recours et l'informatisation de la fiche RCP devraient permettre à l'avenir de mieux évaluer cette activité.

4.3. Activité de double lecture des prélèvements tumoraux au sein des quatre réseaux nationaux anatomopathologiques en 2013

Les quatre réseaux nationaux anatomopathologiques listés dans l'annexe 1 ont comme mission première d'assurer au quotidien la double lecture systématique des prélèvements tumoraux dans les cas de sarcomes des tissus mous et des viscères (réseau RRePS), de tumeurs neuroendocrines malignes rares (réseau TENpath), de mésothéliomes malins pleuraux ou péritonéaux et autres tumeurs rares du péritoine (réseau MESOPATH), et pour tous les cas de lymphomes (réseau LYMPHOPATH).

Comme le montre la Figure 3, cette activité de double lecture a encore augmenté entre 2012 et 2013 dans le réseau RRePS (+17 %), dans le réseau TENpath (+28 %), dans le réseau MESOPATH (+14 %), mais se stabilise pour les lymphomes (-10 %) (les données concernant les lymphomes cutanés seront analysées plus loin), avec un total de 16 612 cas relus.

Figure 3. Évolution du nombre de patients ayant bénéficié d'une double lecture des prélèvements tumoraux au sein des quatre réseaux nationaux anatomopathologiques pour cancers rares de l'adulte



Quand ils ne sont pas prélevés au sein d'un centre expert composant le réseau, ces prélèvements sont adressés à l'un des pathologistes experts composant le réseau pour validation (confirmation) d'un diagnostic posé, ou plus rarement pour avis (second avis), aucun diagnostic n'étant posé.

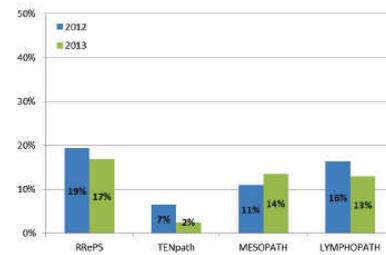
L'analyse de l'impact de la double lecture au sein des réseaux se mesure par le pourcentage de cas où le diagnostic final, après double lecture, modifie la prise en charge initiale. Elle est faite par le coordonnateur national anatomopathologique ; elle porte sur tous les cas externes transmis au réseau pour double lecture, que ce soit pour avis ou pour validation. Les critères sont définis dans le Tableau 2.

Tableau 2. Définition des résultats de la double lecture des prélèvements tumoraux dans les quatre réseaux anatomopathologiques impactant sur la prise en charge

	RRePS	TENpath	MESOPATH	LYMPHOPATH
Définition des modifications diagnostiques ayant un impact sur la prise en charge	Sarcome vs tumeur bénigne	Tumeur neuroendocrine vs non neuro-endocrine	Mésopéliome vs mélanome d'un carcinome	Lymphome vs lésion bénigne
	Sarcome vs autre néoplasie	Tumeur différenciée vs indifférenciée	Mésopéliome vs sarcome	Lymphome vs tumeur maligne non lymphoïde
	GIST vs non GIST		Mésopéliome vs tumeur bénigne	Lymphome vs autre hémopathie
	Tumeur desmoïde vs non desmoïde			

Les résultats de cette analyse sont schématisés par la Figure 4.

Figure 4. Impact de la double lecture des prélèvements tumoraux dans les réseaux anatomopathologiques en 2013 (en % de prises en charge initiales modifiées) en 2012 et 2013



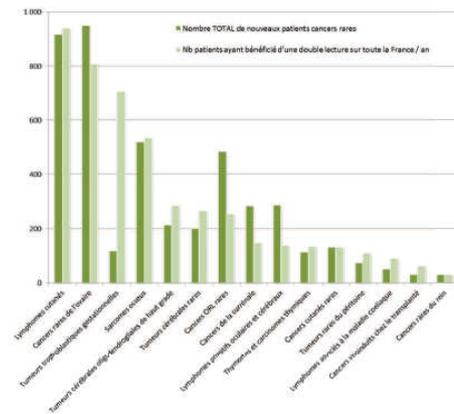
Ainsi l'impact en 2013 est évalué à 17 % (562 patients) dans le réseau RRePS, 2 % (23 patients) dans le réseau TENpath, 14 % (139 patients) dans le réseau MESOPATH, et 13 % (1 140 cas) dans le réseau LYMPHOPATH.

4.4. Activité de double lecture anatomopathologique des prélèvements tumoraux pour les autres cancers rares

L'activité de double lecture anatomopathologique pour les autres cancers rares est intégrée au réseau clinique correspondant, assurée par un petit groupe de pathologistes experts. Cinq réseaux ne sont pas concernés par cette activité de double lecture, car le diagnostic n'est pas remis en cause, les cancers étant fréquents, mais survenant sur un terrain particulier ou une localisation particulière ; ce sont les réseaux TUTHYREF (cancers de la thyroïde réfractaires), PREDIR (maladie de von Hippel-Lindau et autres prédispositions héréditaires au cancer du rein de l'adulte), CALG (cancers survenant pendant une grossesse), MELACHONAT (mélanomes de l'uvée) et CANCERVIH (cancers chez le sujet séropositif VIH).

La Figure 5 illustre cette activité au sein des 15 réseaux concernés.

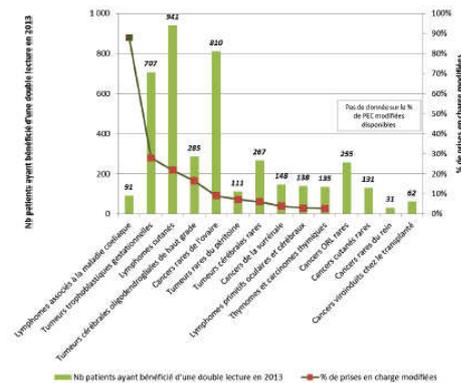
Figure 5. Activité de la double lecture des prélèvements tumoraux pour les autres cancers rares en 2013



Ainsi, 4 412 prélèvements tumoraux pour cancers rares ont fait l'objet d'une double lecture au sein des réseaux cliniques en 2013. Le nombre de prélèvements tumoraux adressés pour une double lecture peut être plus élevé que le nombre de nouveaux patients ; ainsi, 285 cas ont été adressés pour confirmation du diagnostic de tumeur cérébrale oligodendrogliale de haut grade, mais le diagnostic n'a été confirmé que pour 214 patients. Dans le réseau MTO (réseau national des tumeurs trophoblastiques gestationnelles), la double lecture porte en majorité sur les cas de môle hydatiforme qui totalisent 627 nouveaux cas (an contre seulement 117 cas de tumeurs trophoblastiques gestationnelles).

L'impact de cette double lecture dans ces cancers rares est schématisé sur la Figure 6.

Figure 6. Impact de la double lecture des prélèvements tumoraux pour les autres cancers rares en 2013 (en % de prises en charge initiales modifiées)



L'impact de la mise en place d'une double lecture n'est pas évaluable actuellement pour quatre pathologies : cancers ORL rares (255 cas), cancers cutanés rares (131 cas), cancers du rein rares (31 cas) et cancers viraux chez le transgénéré (62 cas). L'impact de 68 % dans les lymphomes associés à la maladie coeliaque porte sur 91 cas, mais le diagnostic n'est retenu que dans 52 cas.

Si l'impact est majeur dans les rares lymphomes associés à la maladie coeliaque et important pour les lymphomes cutanés, les tumeurs cérébrales oligodendrogliales et les cancers rares de l'ovaire, il est faible dans les cancers de la surrenale et les lymphomes cérébraux et la caractéristique de la

double lecture dans ces pathologies mérite d'être rediscuté. La double lecture des prélèvements tumoraux n'est d'ailleurs pas systématique pour les thymomes et carcinomes thymiques, ce qui semble justifié au regard des 3 % de modifications de prise en charge sur les 135 cas relus.

L'analyse de l'impact de la double lecture dans le réseau MTG (tumeurs trophoblastiques gestationnelles) est plus difficile à faire, dans la mesure où les mûles hydatiformes font l'objet d'une double lecture et que le diagnostic des tumeurs trophoblastiques gestationnelles repose le plus souvent sur un dosage biologique.

4.5. Référentiels et recommandations de prise en charge

L'encadrement des bonnes pratiques pour les patients atteints de cancers rares est primordial pour assurer une prise en charge de qualité et équitable sur tout le territoire national.

De nombreux documents ont été élaborés et diffusés dans les réseaux nationaux cliniques et anatomopathologiques pour cancers rares de l'adulte.

Des recommandations internationales de l'American Thyroid Association ont été traduites et validées par les experts pour les cancers de la thyroïde (réseau TUTHYREF des cancers papillaires réfractaires, des cancers médullaires métastatisés, et des cancers anaplasiques).

Tous les experts du réseau TMRO (cancers rares de l'ovaire) ont participé comme auteurs ou co-auteurs aux recommandations consensuelles de prise en charge des tumeurs rares de l'ovaire portées par le Gynecologic Cancer Intergroup (GCI) et publiées dans l'International Journal of Gynecologic Cancer en 2013.

Des recommandations européennes (European Society of Clinical Oncology (ESMO) guidelines 2012) endossées par l'ensemble des experts français servent de base pour le diagnostic (réseau RRPFS) et la prise en charge des sarcomes des tissus mous et des viscères (réseau NETSARC) et des sarcomes osseux (réseau RESOS).

L'ENETS (European NeuroEndocrine Tumor Society) a publié en 2012 des consensus guidelines pour le diagnostic et le traitement de diverses tumeurs neuroendocrines, qui devraient être traduits et endossés par tous les experts du réseau TENpath. La prise en charge des tumeurs neuroendocrines rares s'appuie actuellement sur des référentiels publiés par la Société française d'endocrinologie (SFE) et le groupe des tumeurs endocrines (GTE) (réseau RENATEN).

Des guidelines pour le diagnostic anatomopathologique du mésothéliome malin ont été actualisées en 2012, mais leur endossement par tous les experts français du réseau MESOPATH n'est pas précisé.

Une recommandation faite par le réseau MTG pour la prise en charge des maladies trophoblastiques gestationnelles a été labellisée HAS/NCA et publiée en 2010.

Des recommandations nationales de bonnes pratiques (ou des référentiels nationaux), validées par tous les experts, ont été rédigées et diffusées pour la prise en charge des patients atteints de lymphomes primitifs du système nerveux central (2013, réseau LOC), de tumeurs de Merkel (2011, réseau CARADERM, K-VIROGREF, CANCERVIH), d'oligodendrogliomes de haut grade (2010, réseau POLA), de gliomes de bas grade et de haut grade (2010, réseau TUCERA), de cancers ORL rares (tumeurs malignes de l'oreille, des glandes salivaires, des fosses nasales et des sinus, des voies aérodigestives supérieures à l'exclusion du carcinome épidermoïde de type commun) (2009, réseau REFCOR), de thymomes et carcinomes thymiques (2012, réseau RYTHMIC), de cancers rares de l'ovaire (TMRO), de lymphomes post-transplantation (K-VIROGREF), de mésothéliomes malins de la

pièvre (2013 MESOPATH et 2005 MESOCLIN). Des recommandations ont été publiées en 2010 pour la prise en charge des lymphomes T et des lymphomes B cutanés (réseau GFELC).

Deux thézaurus pour les cancers de la surrénale ont été publiés en ligne sur le site du réseau COMETE-Cancers de la surrénale.

Les recommandations du réseau PREDIR concernant le diagnostic génétique et la prise en charge clinique des prédispositions héréditaires au cancer rénal ont été publiées en 2013 en association avec le comité de cancérologie de l'Association française d'urologie. Des recommandations internationales spécifiques pour les tumeurs rénales des patients atteints de léiomyomatose héréditaire ont été définies lors du Symposium international organisé par le coordonnateur national du réseau PREDIR à Paris en juin 2013, et publiées en 2014.

Ces recommandations de bonne pratiques ou ces référentiels nationaux permettent théoriquement d'harmoniser les pratiques sur tout le territoire national et d'assurer une équité de prise en charge pour tous les patients. Des enquêtes doivent évaluer la diffusion de ces documents, leur utilisation au quotidien, et l'adhérence des professionnels à ces recommandations.

Si les modalités de diagnostic et de prise en charge initiale sont encadrées pour la plupart des cancers rares, les recommandations de suivi n'existent que pour quelques-unes de ces pathologies, comme pour la maladie de Von Hippel-Lindau (2013, réseau PREDIR).

5. ACTIVITÉ DE RECHERCHE

L'évaluation de l'activité de recherche repose principalement sur les données déclaratives des coordonnateurs de projets, complétées de l'analyse de la base de données des appels à projets de l'INCa, et du registre des essais cliniques en cancérologie de l'INCa.

5.1. Études translationnelles (données coordonnateurs)

Le Tableau 3 résume le nombre d'études translationnelles en 2013 dans les réseaux cancers rares structurés.

Tableau 3. Nombre d'études translationnelles en 2013 au sein des réseaux cancers rares

Nom du réseau cancers rares	Nombre d'études translationnelles commencées ou en cours	Nombre d'études translationnelles finalisées
MTG	0	0
TENpath	0	0
CALG	0	0
CANCERVIH	0	0
CARADERM	0	0
CARARE	0	0
K-VIROGREF	0	0
TUCERA	0	0
RYTHMIC	0	1
MESOCLIN	0	7
SFEC	1	0
MELACHONAT	1	3
PREDIR	3	0
MESOPATH	4	0
RESOS	4	0
REFCOR	4	0
CELAC	5	3
TUTHYREF	6	0
TMRO	7	2
RENAPÉ	8	2
LOC	10	3
COMETS CANCER	11	11
POLA	12	4
RENATEN	13	0
LYMPHOPATH	14	0
RRPFS et NETSARC	39	34
Total	142	70

On comptabilise un total de 142 études translationnelles commencées ou en cours, dont 30 % menées au sein des réseaux sarcomes (NETSARC, RRPFS et RESOS), et 70 études translationnelles finalisées en 2013, dont 49 % au sein des réseaux sarcomes.

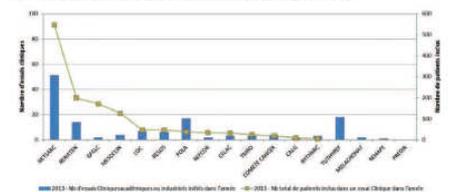
Ces chiffres sont en nette augmentation en un an (+ 86 % pour les études commencées ou en cours, + 141 % pour les études finalisées).

5.2. Essais cliniques dans les cancers rares et nombre de patients inclus (données coordonnateurs)

L'organisation cancers rares avec discussion des dossiers dans les RCP de recours et/ou enregistrement des cas dans les bases de données nationales est un levier pour favoriser des essais cliniques et faciliter l'accès aux traitements innovants.

Ainsi, en 2013, 138 essais cliniques ont été commencés, en cours ou finalisés dans l'année, avec une répartition hétérogène selon les réseaux (cf. Figure 7). On en dénombreait 89 en 2012 (+ 55 %).

Figure 7. Nombre d'essais cliniques en cours en 2013 et nombre d'inclusions par réseau en 2013



La somme des inclusions dans un essai clinique en 2013 est de 1 298 patients atteints d'un cancer rare (chiffre stable par rapport à 2012).

Le réseau TUTHYREF est un réseau très actif avec de nombreux essais cliniques portés par l'ensemble du réseau, mais le nombre de patients inclus au sein du réseau n'a pas été communiqué au moment de la rédaction de ce rapport.

5.3. Analyse de la base de données des appels à projets de l'INCa

L'analyse de la base de données des appels à projets de l'INCa fait état de 12 projets soutenus et financés par l'INCa en 2013 dans les cancers rares (Tableau 4).

Tableau 4. Projets de recherche dans les cancers rares commencés et financés en 2013 par l'INCa

Type de cancer	Cancers rares	Titre	Porteur	Organisme porteur
BCB	Cancers rares du péritoine (RENAPÉ)	BIG-RENAPÉ : Base clinico-biologique des carcinomes péritoneaux d'origine digestive	Olivier GLEHEN	Hospices civils de Lyon (HCL)
GC	Sarcomes (NETSARC - RESOS - RRPFS)	Inter groupe coopérateur INTERSARC	Jean-Yves BLAY	Groupe Sarcome Français - Groupe d'Etude des Tumeurs Osseuses (GETO)
CLPP	Sarcomes des tissus mous (NETSARC - RRPFS)	METROMAUX : Etude de Phase I/II cancers du sein et sarcomes des tissus mous évolutifs	Antoine ITALIANO	Institut Bergonié
PHRC	Tumeurs	SEP-HOC : Impact de la TEP	David TAÏEB	CHU Marseille - Hôpital

Type d'AAF	Cancers rares	Titre	Porteur	Organisme porteur
PHRC	neuroendocrines (NE) rares (RENATEN)	T04 ou (65/94)-DOTAOC/TNE digestives	Sébastien SALAS	CHU Marseille - Hôpital la Timone
	GTE (NETSARC-REPS)	GTE/GTE : Imatinib en adjuvant GTE de risque intermédiaire randomisée	Jean-Yves DELATTRE	Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière
PHRC	gliomes anaplastiques (POLA)	POLA FCV seul versus Radiothérapie et FCV adjuvant gliomes anaplastiques avec co-débiton 1a/1a	Marie-Thérèse LECOA	Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble
PHRC	Cancers cutanés rares (CARADERM)	Phase II : analogue de la somatostatine cardionomes de Merkel avancés	Thomas GRALLON	CHU Marseille - Hôpital la Timone
PHRC	Tumeurs cérébrales rares (TUCERA)	Everolimus octroïde dans les méningiomes agressifs et évolutifs	Laurence LEENHARDT	Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière
PHRC	Cancers thyroïdiens rétractiles (TUTHYREF)	THYSEMIDOL : phase II chimiothérapie génotoxicante et ovariatoire	Arnaud SCHERPEREEL	Hôpital Albert Calmette
PHRC	Mésothéliomes pleuro-pulmonaires (MESOCLIN)	MESOPOT : phase II traitement multimodal avec pleurotomie/obscuration étendue (P7D), thérapie photodynamique intra-opératoire et chimiothérapie adjuvante	Khé HOANG-VUHAN	Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière
PHRC	Lymphomes primitifs du système nerveux central (LOC)	BUCOCEROL : phase III traitement de maintenance versus surveillance après réponse complète à chimiothérapie de première ligne à base de méthotrexate à haute dose patients âgés	Hamid MAMMAR	Institut Curie
PHRC	Tumeurs rares du système nerveux central (TUCERA)	"PROTONCHORDOGL" chondromes de la base du crâne et du NTS/Chirurgie et protonthérapie TEP/TOM (LIP-FAZA)		

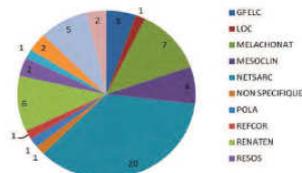
SCB : base clinico-citologique - GC : Inter-groupe coopérateur - CLIP2 : centre labellisé de phase précoce - PHRC : programme hospitalier de recherche clinique

Ainsi, des projets tant dans l'aide à la structuration de la recherche clinique que dans l'accès à des traitements innovants ont été financés dans le domaine des cancers rares, pour un montant total de 4,7 millions en 2013.

5.4. Analyse du registre des essais cliniques en cancérologie

L'analyse porte sur les essais cliniques ouverts au 31 décembre 2013. Elle dénombre 56 essais cliniques ouverts aux inclusions en 2013, se répartissant en 8 essais de phase précoce, 32 de phase 2, 11 de phase 3, 10 de phase 4 ou sans phase. La promotion de ces essais est faite par les centres anticancéreux (22), les CHU (10), les groupes coopérateurs (14) et l'industrie (10). Quinze pathologies structurées en réseaux pour cancers rares de l'adulte ont au moins un essai clinique ouvert en 2013. La Figure 8 montre la répartition de ces essais dans les différents réseaux cancers rares.

Figure 8. Répartition des essais cliniques enregistrés en 2013 portant spécifiquement sur une des thématiques cancers rares structurées en réseaux



On retrouve la grande prépondérance des essais dans les sarcomes, dont l'incidence est de 5 000 patients environ, mais même certains cancers très rares font l'objet de plusieurs essais cliniques.

Le nombre de 56 essais dans le registre et des 138 déclarés par les coordonnateurs peut refléter un certain retard à l'enregistrement des essais dans le registre et sans doute une analyse plus restrictive des données du registre.

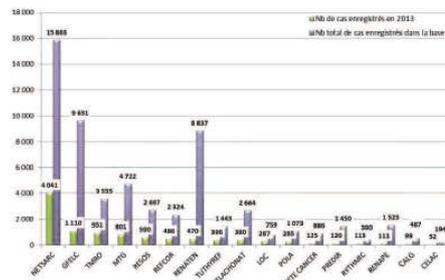
6. OBSERVATION - ANALYSE DES BASES DE DONNÉES NATIONALES ET INTERNATIONALES

La surveillance épidémiologique est essentielle pour mieux connaître ces pathologies rares. Or elles sont pour la plupart exclues de l'enregistrement dans les registres généraux du cancer. Et les quelques cas inclus dans ces registres ne prennent pas en compte la certification diagnostique par la double lecture systématique des prélèvements tumoraux. Aussi une des missions des réseaux nationaux pour cancers rares est de créer une base de données nationale par type de cancer rare et d'enregistrer systématiquement tous les cas.

Dix-sept des 23 réseaux cliniques pour cancers rares ont mis en place une base de données nationale pour le recensement des cas. Mais les données de suivi, et notamment les données de survie sans récurrence et de survie globale ne sont le plus souvent pas enregistrées.

La Figure 9 détaille le nombre de cas enregistrés en 2013 (28 508 cas). Plus de 135 000 cas sont enregistrés dans ces 17 bases de données nationales dédiées. Les réseaux TUCERA (tumeurs cérébrales rares), CARARE (cancers du rein rares), CÂNCERVIH (cancers chez le sujet séropositif pour le VIH), K-VIROCOREF (cancers virus-induits chez le transplanté) n'ont pas, à ce jour, un enregistrement systématique de tous les cas pris en charge dans le réseau.

Figure 9. Nombre de cas enregistrés dans les bases de données nationales par réseau clinique en 2013



Ces bases de données, souvent mises en place depuis plusieurs années, constituent un outil majeur pour la recherche et l'amélioration des connaissances de ces pathologies rares.

La base de données nationale NETSARC (www.netsarc.org) pour les sarcomes des tissus mous et des viscères contient 35 items répartis en trois thématiques : les caractéristiques du patient et de la tumeur, les étapes-clés de la prise en charge et du suivi, et les présentations successives du dossier en RCP avec les décisions prises. Cette base est partagée avec celle du réseau RESOS (sarcomes osseux) et celle du réseau anatomopathologique de référence des sarcomes des tissus mous et des viscères (REPS). Bénéficiant d'une forte ancienneté, cette base recense les données de près de 16 000 patients. Des indicateurs de qualité de prise en charge des patients permettant l'évaluation des pratiques sont régulièrement analysés, tels que le taux de reprises d'exérèses chirurgicales ou un reliquat de tumeur est retrouvé ou le délai moyen entre le diagnostic et la présentation en RCP sarcome. Un programme d'assurance qualité a été mis en place pour cette base de données, et un audit externe est prévu pour s'assurer de la qualité des données médicales enregistrées.

La base de données GTE/RENATEN pour les tumeurs neuroendocrines rares sporadiques et héréditaires a été mise en place dès novembre 2000, mais sans enregistrement systématique. Elle est maintenant réorganisée, avec implémentation au niveau régional dans chacun des centres experts. Environ 4 700 cas sont enregistrés dans la base de données de TENPATH, dont 1 817 cas enregistrés en 2013. Malheureusement les bases de données de RENATEN et de TENPATH ne sont pas encore partagées.

La base de données nationale des tumeurs oligodendrogiales de haut grade est clinico-biologique, associée à une tumorthèque et au stockage d'ADN sanguin ou plasmatique.

La base de données nationale des lymphomes, mise en place par le réseau LYMPHOPATH en 2010, compte plus de 30 000 cas de lymphomes dont 9 160 enregistrés en 2013. C'est la banque de données de lymphomes confirmés sur le plan anatomopathologique la plus importante dans le monde. L'analyse de ces données par les coordonnateurs permet de montrer que la fréquence des différents types de lymphomes est comparable à celle des pays de même niveau socioéconomique, à l'exception des lymphomes T angio-immunoblastiques, de fréquence plus élevée que les lymphomes T périphériques. Elle permet également de suivre, en lien avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les cas de lymphomes anaplastiques à grandes cellules sur implants mammaires.

La base de données des lymphomes cutanés évolue aussi vers une base clinico-biologique, facilitant des travaux de recherche transnationale et clinique.

Sur les 759 cas de lymphomes du système nerveux central enregistrés dans le réseau LOC, dont près de 300 en 2013, 13 études ont été mises en place en 2013. En outre, l'analyse de ces données permet d'évaluer en temps réel les pratiques, comme l'utilisation de la radiothérapie en première ligne chez les sujets âgés, la prescription ou non du rituximab, le type de traitement de consolidation chez les sujets jeunes, et d'ajuster ainsi au mieux les recommandations de bonne pratique et les besoins en essais cliniques.

La base de données du réseau PREDIR recense les patients affectés par les affections prédisposant au cancer du rein ainsi que les résultats des différentes analyses génétiques réalisées. Elle comprend 1 450 cas dont 436 mis à jour en 2013, mais manque encore sans doute d'exhaustivité.

L'enregistrement systématique des cas de mésothéliomes malins dans les réseaux MESOPATH, MESOCLIN et RENAPE participe activement à la déclaration obligatoire de cette pathologie mise en place par l'Institut national de veille sanitaire (INVS) en janvier 2012.

Deux bases de données européennes clinico-biologiques (données cliniques, biologiques et banque de tumeur virtuelle) concernant les sarcomes sont gérées par les réseaux cliniques NETSARC et

anatomopathologique RRePS : il s'agit d'une part de Conticabase, dédiée aux tumeurs mésoenchymateuses (avec actuellement près de 14 800 cas enregistrés), d'autre part de Conticagist dédiée aux GIST (comportant près de 2 000 cas). Ces bases recueillent des données anonymisées sur la tumeur, le traitement, le suivi, ainsi qu'un échantillon tumoral et les analyses de biologie moléculaire.

Dans le cadre du projet VRE (Virtual research environment), deux bases clinico-biologiques européennes ont été structurées pour les tumeurs de la surrenale, l'une regroupant les cas de corticosurrénales (ENS@T-ACC), l'autre les cas de phéochromocytomes et de paragangliomes (ENS@T-phéo). Elles sont associées à des collections de prélèvements tumoraux. Les centres experts des cancers de la surrenale participent à l'implémentation de ces deux bases de données.

Le réseau RENAPE participe à la mise en place d'un registre international prospectif des pseudomyxomes péritonéaux.

L'utilisation de ces bases de données par l'ensemble de la communauté scientifique semble encore souvent insuffisante.

7. FORMATION ET INFORMATION

Une page du site e-cancer dédiée à l'organisation cancers rares a été actualisée en février 2015 : <http://www.e-cancer.fr/soins/prises-en-charge-specifiques/cancers-rares>

Dix-sept sites internet ont été conçus par les membres des réseaux cancers rares et apportent une information de grande qualité tant aux professionnels de santé qu'aux patients ou au grand public (Annexe 7). Ils détaillent l'organisation propre du réseau, avec la liste des experts de chacun des centres régionaux, le mode de fonctionnement des RCP de recours, diffusent les recommandations de bonne pratique ou les référentiels nationaux pour ces pathologies.

Les informations pour les patients et le grand public sont souvent rédigées avec les associations de patients concernées. Vingt-six associations de patients travaillent en lien étroit avec les réseaux nationaux pour cancers rares et participent activement à la qualité de prise en charge de ces patients (<http://www.e-cancer.fr/soins/prises-en-charge-specifiques/cancers-rares/les-associations>).

8. FINANCEMENT ET MODALITÉS DE DÉPENSE DES BUDGETS ALLOUÉS

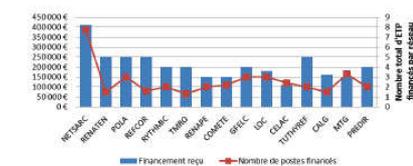
L'organisation spécifique pour cancers rares bénéficie depuis 2009 de crédits Assurance maladie et depuis 2010 de subventions complémentaires INCa.

Financements des réseaux nationaux cliniques pour cancers rares

En 2013, un budget total de 5 872 850 € a été délégué en crédits Assurance maladie pour cette organisation cancers rares. L'annexe 8 détaille le montant du financement pour chacun des réseaux cliniques et la phase (circulaire budgétaire) de délégation de ces crédits.

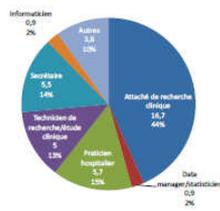
La Figure 10 illustre les montants des financements délégués aux 15 réseaux cliniques candidats à la labellisation et le nombre de postes financés en 2013.

Figure 10. Financements reçus et postes financés en 2013 pour les 15 réseaux nationaux cliniques cancers rares candidats à la labellisation



La Figure 11 représente la répartition de ces postes (en équivalents temps plein ou ETP) pour ces 15 réseaux cliniques.

Figure 11. Répartition des postes financés (38,5 ETP) en 2013 au sein des réseaux cancers rares



Les crédits alloués servent majoritairement à financer des postes d'ARC ou de technicien de recherche clinique (57 %).

Financements des réseaux anatomopathologiques :

Les réseaux anatomopathologiques ont bénéficié à partir de 2009 de financements Assurance maladie à hauteur de 1 270 000 € en 2013.

Par ailleurs, l'INCa a accordé à partir de 2010 des subventions complémentaires d'un montant total de 853 000 € aux réseaux LYMPHOPATH et RRePS pour le financement du surcoût de la double lecture.

Le récapitulatif de ces financements est détaillé dans le Tableau 5.

Tableau 5. Modalités de financement des 4 réseaux nationaux anatomopathologiques pour cancers rares

Réseau	Crédits assurance-maladie (k€/an) - personnes âgées 2009	Subventions INCa complémentaires (M€)
RRePS	320	423
TENPATH	150	
MESOPATH	350	
LYMPHOPATH	420	230

9. PERSPECTIVES D'ÉVOLUTION

Ce rapport présente le bilan de l'organisation spécifique pour les patients adultes atteints de cancers rares mise en œuvre au cours du Plan cancer 2009-2013, à l'heure du début du Plan cancer 2014-2019. Il servira de base pour évaluer à la fin de ce troisième Plan cancer les évolutions faites, en espérant qu'elles répondront aux objectifs ambitieux du Plan 2014-2019.

Dix-huit réseaux ont été labellisés pour trois ans en 2014. D'autres réseaux poursuivent la montée en charge de l'organisation. Tous les réseaux seront appelés en 2018 à faire acte de candidature pour une nouvelle labellisation. Ce temps sera mis à profit pour questionner et faire évoluer ce dispositif dans sa globalité.

Les évolutions se feront en concertation avec les tutelles, les professionnels de santé et les associations de patients concernés. Elles s'appuieront notamment sur les propositions faites par certains des coordonnateurs nationaux des réseaux pour cancers rares, dans leur dossier de candidature à la labellisation de leur réseau.

Les perspectives d'évolution concernent l'organisation spécifique, mais aussi la recherche, la formation, l'information et l'observation dans ce domaine des cancers rares.

9.1. Propositions d'évolution de l'organisation de la double lecture des prélèvements tumoraux pour cancers rares

◆ Proposition de mise en place de prérequis

Il a souvent été avancé que l'organisation de la double lecture « systématique » dans les cancers rares démotivait la communauté des pathologistes. Exiger un prérequis, avec par exemple un ou deux immunomarquages avant l'envoi des lames pour une double lecture, permet bien sûr d'orienter le diagnostic mais aussi d'impliquer le pathologiste demandeur. Mis en place dans le réseau TENpath, il pourrait être étendu à l'ensemble des organisations cancers rares.

Il appartient aux pathologistes de définir ensemble les prérequis pour les pathologies concernées.

◆ Algorithmes diagnostiques anatomopathologiques

Élaborés par les experts après analyse des cas transmis en double lecture, puis validés par des pathologistes tirés au sort au sein de la communauté, ils constituent un outil d'aide au diagnostic et permettent de cibler les indications de la double lecture. Ainsi, 6 algorithmes ont été élaborés pour l'aide au diagnostic des lymphomes cutanés (réseau GFELC). Cette démarche peut être proposée pour certains lymphomes ganglionnaires, pour certains types de sarcomes, et sûrement d'autres cancers rares. Elle permettrait de ne plus imposer une double lecture systématique sans pour autant diminuer la qualité du diagnostic, qui serait encadré.

Il appartient aux pathologistes experts d'analyser les données accumulées depuis cinq ans et de proposer des algorithmes d'aide au diagnostic, puis de les faire tester et valider.

◆ Procédure d'urgence de relecture

La double lecture dans les cancers rares se veut le garant de qualité du diagnostic, mais ne doit pas induire un retard de prise en charge du patient. Or dans certains cancers rares, la stratégie thérapeutique varie selon le sous-type histologique, le stade ou le degré de différenciation. Il peut être utile de définir les cas justifiant la mise en place d'une procédure d'urgence de relecture et de la diffuser. Cette réflexion, menée dans le réseau RHYTHMIC, doit être partagée.

RÉSEAU NATIONAL POUR CANCERS RARES DE L'ADULTE
BILAN 2014 ET PERSPECTIVES

29

Il appartient aux experts cliniciens et pathologistes de définir les cas justifiant une relecture en urgence et aux experts pathologistes d'en définir l'organisation.

◆ Évaluation de l'impact de la double lecture des prélèvements tumoraux dans les cancers rares

Il importe de mieux encadrer cette évaluation. Il est à noter que les cas transmis à un expert pathologiste sans diagnostic précis proposé ne devraient pas être inclus dans l'évaluation de l'impact (et le pathologiste demandeur ne devrait pas pouvoir bénéficier d'un dédommagement par le réseau expert puisqu'il s'agit là d'une aide au diagnostic).

L'évaluation de l'impact de la double lecture devrait porter sur tous les cas transmis pour validation d'un diagnostic. Sont exclus de cette évaluation les cas « internes », d'emblée lus dans un centre expert.

L'impact de la double lecture sur la prise en charge étant défini comme impliquant une modification de cette prise en charge, il ne peut être analysé uniquement par un ou des pathologistes. L'évaluation de l'impact de la double lecture des prélèvements tumoraux dans les cancers rares devrait être anatomoclinique.

◆ Partage des connaissances

La mise en place de la double lecture des prélèvements tumoraux dans les cancers rares doit contribuer à la formation de tous les pathologistes et le partage de l'expertise bénéficier à tous.

Il est souhaitable que chacun des réseaux ou groupes de pathologistes experts organise, comme cela est fait par les pathologistes experts du réseau RHYTHMIC, une réunion annuelle, en conviant les pathologistes ayant adressé des lames pour double lecture à cette séance de relecture et en leur offrant la possibilité de revoir un de leurs cas relus s'ils le souhaitent.

◆ Formalisation des liens avec les réseaux cliniques

La validation d'un diagnostic de cancer rare, gage de qualité, perd son sens si le patient ne bénéficie pas ensuite de l'expertise clinique. Il apparaît donc nécessaire de formaliser les liens entre experts pathologistes et experts cliniciens. Le compte-rendu formalisé adressé par le pathologiste expert doit inclure la recommandation de discussion du dossier en RCP de recours cancers rares, comme cela est déjà formalisé dans les réseaux RREP et TENpath.

Il pourrait être proposé à chacun des réseaux ou groupes de pathologistes experts de formaliser un compte rendu de double lecture, comprenant la préconisation de la discussion du dossier du patient en RCP de recours cancers rares. Un lien avec le site du réseau clinique adéquat devrait figurer dans ce compte rendu.

9.2. Propositions d'évolution de l'organisation de la prise en charge clinique

◆ Encadrer la procédure de soumission des dossiers en RCP de recours

Une réflexion s'est engagée dans le réseau NETSARC et concerne tous les réseaux.

Les RCP de recours mobilisent un nombre important de professionnels de santé et sont très consommatrices de temps. Pour optimiser au mieux ce temps, il importe que les dossiers présentés soient de qualité. Un contenu minimal peut être défini, au moins pour certains cancers rares, et la fiche de soumission de chaque dossier inscrit en RCP de recours validée par les centres de coordination en cancérologie (3C) concernés.

RÉSEAU NATIONAL POUR CANCERS RARES DE L'ADULTE
BILAN 2014 ET PERSPECTIVES

30

Il appartient aux coordonnateurs nationaux de chacun des réseaux cancers rares de concerter les responsables des centres experts pour discuter de la procédure de soumission des dossiers et d'élaborer éventuellement une fiche de contenu minimal pour la RCP de recours.

L'élaboration de comptes rendus standardisés de chirurgie et d'imagerie contribuerait à améliorer la qualité des dossiers présentés.

◆ Évaluer la qualité de la RCP de recours

Cette mission relève des 3C. Il serait souhaitable que les 3C mettent en place une procédure d'évaluation des RCP de recours régionales pour cancers rares (rythme, quorum, support technologique, mode d'organisation virtuel ou traditionnel...), régulière ou ponctuelle.

Il appartient à l'INCA de mettre en œuvre et suivre cette mission, en inscrivant dans le référentiel des 3C.

◆ Évaluer l'adhésion aux propositions faites en RCP de recours

Il est essentiel de s'assurer de l'adhésion aux recommandations de prise en charge faites par les experts en RCP de recours et de comprendre, le cas échéant, les raisons du « non-suivi ». Cette évaluation, réalisée dans les réseaux NETSARC, TMRO, TUTHREF, LOC, devrait être systématique dans tous les réseaux.

Il est proposé aux coordonnateurs nationaux de chacun des réseaux cancers rares de mettre en place une évaluation annuelle, par tirage au sort de 30 à 50 dossiers discutés en RCP de recours et de confronter les propositions de cette RCP avec les données-patient.

◆ Rendre obligatoire la présentation du dossier en RCP de recours ou la réalisation de certains actes en centre expert ?

L'absence d'accès à l'expertise peut être source de perte de chance pour le patient. À l'heure actuelle, cet accès à l'expertise n'est pas obligatoire mais juste recommandé. L'action 2.8 du Plan cancer 2014-2019 intègre cette notion de prise en charge complète, allant du diagnostic aux traitements, et comme stipulé dans cette action, « une évolution du dispositif d'encadrement réglementaire du traitement du cancer sera envisagée, si cela est justifié ». Ainsi, la résection chirurgicale d'un sarcome des tissus mous ou d'un thymome pourrait être considérée comme complexe. Les parties prenantes seront associées à la réalisation de cette action du Plan cancer.

◆ Faciliter l'accès pour tous à des plateformes techniques très spécialisées

Certaines techniques d'imagerie, d'imagerie fonctionnelle ou de biologie sont très spécialisées et ne sont pas implantées pour une pathologie donnée dans tous les centres experts.

Les critères d'orientation vers ces plateformes techniques doivent être précisés et une cartographie réalisée et diffusée pour faciliter l'accès de tous les patients concernés. Les réseaux régionaux de cancérologie doivent contribuer à diffuser ces informations.

◆ Préciser les indications de transfert du patient dans un centre expert

Si l'organisation spécifique pour cancers rares de l'adulte a privilégié le maintien du patient dans l'établissement de son choix, avec la double lecture des prélèvements par envoi des lames à des pathologistes experts et la discussion du dossier en RCP de recours par des cliniciens experts, le transfert d'un patient dans un des centres experts régionaux ou nationaux peut être nécessaire, dans le cadre du diagnostic, d'un traitement, de l'inclusion dans un essai clinique ou de l'accès à un

RÉSEAU NATIONAL POUR CANCERS RARES DE L'ADULTE
BILAN 2014 ET PERSPECTIVES

31

traitement innovant. Les données concernant le parcours de ces patients et les raisons d'un transfert en centre expert sont pour l'heure très insuffisantes et mal connues.

Il est demandé aux coordonnateurs des réseaux nationaux pour cancers rares de préciser le nombre de patients transférés et l'indication des transferts dans un centre expert. Ces données sont essentielles pour faciliter à terme une meilleure prise en charge par l'assurance maladie de ces transferts.

9.3. Recherche

Le soutien à des projets de recherche sur la thématique cancers rares se poursuit.

Les cancers rares peuvent également bénéficier du programme AC&S, qui vise à permettre à certains patients un accès sécurisé à des thérapies ciblées. Le premier essai clinique du programme AC&S concerne le crizotinib. Cette molécule a obtenu une AMM en 2012 pour les patients atteints d'un cancer bronchique dont la tumeur présente une translocation activatrice du gène ALK. Ce test a été réalisé en 2013 chez 27 patients atteints de cancers rares (sarcomes, cancers rares du rein, de l'ovaire, cancers thyroïdiens réfractaires), la mise en évidence d'une translocation du gène ALK leur ouvrant la possibilité d'un traitement par le crizotinib (<http://www.e-cancer.fr/recherche/netsearch-clinique/le-programme-ac&s>).

Plusieurs organismes internationaux se sont fédérés pour faciliter la recherche clinique dans les cancers très rares et ont formalisé ces collaborations en formant en 2011 l'IRCO (International Rare Cancers Initiative) (<http://www.irci.info/>). L'INCA est membre de l'IRCO. L'objectif est de réunir les investigateurs et les organismes ayant la capacité à mener ces études, de définir des méthodologies innovantes permettant d'organiser des essais pour ces cancers très rares, et d'accélérer ainsi l'obtention de résultats en aidant à surmonter les difficultés des essais internationaux. Priorité a été donnée aux essais interventionnels notamment randomisés. Neuf groupes de recherche clinique ont été mis en place au sein de l'IRCO, ciblant chacun un cancer très rare.

9.4. Formation des professionnels de santé

La formation universitaire des médecins cancérologues ne comprend pas actuellement d'enseignement sur les cancers rares. Certains des coordonnateurs proposent de mettre en place un DIU « cancers rares », portant notamment sur les sarcomes, les cancers rares de l'ovaire, les tumeurs thyroïdiennes réfractaires. L'organisation du 3^e cycle des études médicales est en cours de restructuration, avec notamment au sein des diplômés d'enseignement supérieur (DES) des formations spécialisées transversales (FST). La réflexion doit donc inclure la thématique « cancers rares ».

Il est demandé déjà dans un premier temps aux coordonnateurs des réseaux nationaux pour cancers rares qui ne l'ont pas encore fait d'inciter les responsables des centres experts régionaux à organiser des formations pour les professionnels de santé dans leur région.

9.5. Information des patients et du grand public

Di-sept des 23 réseaux nationaux pour cancers rares ont des liens formalisés avec une ou des associations de patients. Elles sont impliquées dans la rédaction de documents d'information du réseau, dans l'élaboration de consentement éclairé pour les essais cliniques, mais sont surtout un support essentiel dans le parcours de soins et le soutien des patients et de leurs proches.

Tous les coordonnateurs de réseaux cancers rares doivent formaliser des liens avec les associations de patients (quand elles existent), avec notamment mise en place de réunions régulières, implication

RÉSEAU NATIONAL POUR CANCERS RARES DE L'ADULTE
BILAN 2014 ET PERSPECTIVES

32

des associations de patients dans la rédaction des documents du réseau, restitution aux associations de patients du résultat des essais cliniques finalisés au sein des réseaux cancers rares.

Les responsables de centres experts régionaux ou interrégionaux doivent être les relais de l'information des patients et du grand public sur les cancers rares dans les régions.

9.6. Observation : constitution et exploitation des bases de données cancers rares nationales

◆ Inclure des données de suivi à moyen et long-terme, en particulier des données de survie globale et de survie sans progression

Ces données sont essentielles pour permettre d'évaluer l'éventuel impact de l'organisation cancers rares sur le devenir des patients.

Il appartient aux coordonnateurs de chacun des réseaux de favoriser la collecte et de recenser annuellement ces données, ainsi que d'exploiter annuellement l'ensemble des données.

◆ Mettre en place des contrôles systématiques de qualité des bases de données

La collecte des données concernant les cancers rares doit être la plus complète possible, afin de permettre à terme d'améliorer la connaissance sur ces pathologies.

Il appartient au coordonnateur de chacun des réseaux de mettre en place des contrôles systématiques de qualité de la base de données nationale qui le concerne.

Ces bases de données issues des réseaux cancers rares ont pour vocation à enregistrer un maximum d'informations, mais ne peuvent faire la preuve de l'exhaustivité des cas. Parallèlement, les registres des cancers apportent un enregistrement exhaustif de tous les cas sur une zone géographique, mettent à jour régulièrement le statut vital des personnes, mais collectent un nombre plus restreint d'informations. Une synergie est donc souhaitable entre ces deux acteurs, les uns apportant une connaissance, les autres assurant l'exhaustivité et par là même la qualité et la robustesse des résultats.

9.7. Évolution de la structuration

L'INCA et la DGOS doivent encadrer ce dispositif.

Ainsi, la terminologie définie par la DGOS et publiée en avril 2012 différencie trois niveaux de recours : le grade le plus élevé (centre de référence), de niveau national ou interrégional ; le grade intermédiaire (centre de compétence), de niveau interrégional ou régional, rattaché à un centre de référence ; et la structure spécialisée, de niveau régional, correspondant en cancérologie aux établissements autorisés pour le traitement du cancer.

La labellisation 2014 a clarifié pour un temps cette structuration, avec une liste établie par les coordonnateurs nationaux des centres experts et de leurs responsables constituant chacun des 18 réseaux labellisés.

Si la gouvernance des réseaux cancers rares repose de façon claire sur le coordonnateur national, il importe de définir les règles de changement de gouvernance et de réfléchir à la gouvernance elle-même, notamment la place des associations de patients dans cette gouvernance, en cohérence avec l'objectif 14 du Plan cancer 2014-2019 de faire vivre la démocratie sanitaire.

10. CONCLUSION

Les clés du succès de cette organisation spécifique pour cancers rares de l'adulte dont la structuration a débuté il y a cinq ans ont été indiscutablement :

- une approche intégrée avec mobilisation majeure des professionnels de santé, des chercheurs, des universitaires, des associations de patients mais aussi des tutelles, des agences régionales de santé, et des agences d'Etat concernées ;
- la mise en place d'une offre de soins équitable, avec accès à l'expertise clinique et anatomopathologique, que ce soit au niveau régional ou national, quel que soit le lieu de prise en charge initiale dans un des 81 établissements publics ou privés autorisés pour le traitement du cancer ;
- un traitement optimal personnalisé et souvent innovant au travers d'essais cliniques ;
- un suivi institutionnel rigoureux, avec reporting annuel de l'activité dans chacun des domaines concernés par cette organisation.

Les freins identifiés sont :

- une connaissance encore imparfaite de cette organisation spécifique par les parties prenantes concernées, malgré une implication forte des agences régionales de santé, des réseaux régionaux de cancérologie et des associations de patients ;
- l'absence d'adhésion systématique aux recommandations de prise en charge issues de la RCP de recours, parfois par insuffisance d'accès à certaines thérapeutiques ou à leur coût ;
- des liens insuffisants entre l'organisation anatomopathologique et l'organisation clinique, avec confirmation en double lecture d'un diagnostic de cancer rare, mais pas de soumission du dossier en RCP de recours ;
- des moyens financiers souvent non mutualisés au sein du réseau.

Les défis à relever dans les prochaines années sont nombreux :

- clarifier et harmoniser l'organisation cancers rares et son financement ;
- mieux définir les parcours de ces patients et mieux encadrer les indications éventuelles de leur transfert dans un centre expert ;
- mieux évaluer l'impact de cette organisation spécifique sur la survie et la qualité de vie des patients, les données à ce jour étant encore très parcellaires.
- repenser cette organisation spécifique en adéquation avec le Plan cancer 2014-2019.

Les réseaux régionaux de cancérologie doivent être plus impliqués dans la diffusion de la structuration déclinée dans leur région et la diffusion des référentiels pour cancers rares. Ils doivent également être les relais auprès des ARS pour leur décrire l'organisation spécifique pour cancers rares existant dans leur région.

Le Plan cancer 2014-2019 sera le temps mis à profit pour harmoniser le dispositif pour cancers rares, en procédant notamment à des regroupements pour gagner en lisibilité et en efficacité, en s'ouvrant peut-être à d'autres pathologies comme la leucémie myéloïde chronique et en élargissant le périmètre de certains de ces réseaux d'expertise aux cancers de l'enfant. Mais cette organisation n'est peut-être pas adéquate pour tous les cancers rares. Ainsi, elle ne semble pas efficiente pour les cancers survenant en cours de grossesse et une réflexion pour optimiser l'accès à l'expertise et à une information juste et exhaustive pour ces patientes devra s'appuyer sur d'autres modèles européens.

Un meilleur calibrage du financement de l'organisation cancers rares, une harmonisation du financement du surcoût de la double lecture, une meilleure traçabilité des crédits Assurance maladie dédiés à cette organisation spécifique sont autant d'éléments de réflexion de l'INCA en lien avec la DGOS.

Le Conseil de l'hospitalisation a validé la création en 2015 d'une nouvelle MERRI dédiée aux centres de référence des cancers rares, permettant ainsi de tracer ces financements plus facilement.

11. ANNEXES

Annexe 1. Réseaux nationaux de référence pour cancers rares de l'adulte labellisés en 2014

Nom du Réseau	Cancers rares	Coordonnateur national et co-coordonnateurs	Centre expert national
NETIARC	Sarcomes des tissus mous et des viscères	Pr Jean-Yves Blay Dr Antoine Italiano Dr Axel Le Corre	Centre Léon Bérard Institut Bergonié Institut Gustave Roussy
RENATEN	Tumeurs neuroendocrines malignes rares	Pr Patricia Nicolo	Hôpital de la Timone, AP-HM
ROLA	Tumeurs oligodendrogiales de haut grade	Pr Jean-Yves Delabre Pr Dominique Figarella-Branger	Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP Hôpital de la Timone, AP-HM
REFICAR	Cancers ORL rares	Dr François Jais Pr Bertrand Sautet	Institut Gustave Roussy Hôpital Tenon, AP-HP
RYTHMIC	Thymomes et carcinomes thymiques	Dr Benjamin Besse Pr Nicolas Girard	Institut Gustave Roussy Hôpital Louis Pradel, HCL
TMBO	Cancers rares de l'ovaire	Dr Isabelle Ray-Coquard Pr Eric Pujade-Lauraine Dr Patricia Pautier	Centre Léon Bérard Hôpital Ozeu, AP-HP Institut Gustave Roussy
RENAPR	Tumeurs rares du péricrâne	Pr François-Noël Gilby	Centre hospitalier Lyon Sud, HCL
LDC	Lymphomes primitifs du système nerveux central	Pr Edouard Poing Xuan Dr Carole Soussain	Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP Institut Curie, site Saint-Cloud
CELAC	Lymphomes associés à la maladie cœliacque	Pr Christophe Cellier Pr Olivier Hermine	Hôpital municipal Georges Pompidou, AP-HP Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP
TUFPREF	Cancers de la thyroïde réfractaires	Pr Martin Schlimberger Pr Françoise Bonzon-Chastot	Institut Gustave Roussy Hospices civils de Lyon
MTG	Tumeurs trophoblastiques gestationnelles	Pr François Goffier	Centre hospitalier Lyon Sud, HCL
PRESBIR	Maladie de von Hippel-Lindau et paragangliome intracérébraux ou cancer du rein	Pr Stéphane Richard	Hôpital Bicêtre, AP-HP
COMETE - cancer	Cancers de la sarrelette	Pr Jérôme Berthout Dr Eric Baudin	Hôpital Cochin, AP-HP Institut Gustave Roussy
GFELC	Lymphomes cutanés	Pr Martin Bagot	Hôpital Saint-Louis, AP-HP
IRAPS	Réseau anatomopathologique pour les sarcomes des tissus mous et des viscères	Pr Jean-Michel Combre	Institut Bergonié
MESOPATH-IMQIC	Réseau anatomopathologique pour les mésothéliomes malins pleuraux et tumeurs rares du péricrâne	Pr Françoise Galateau-Salé	CHU de Caen
TENpath	Réseau anatomopathologique pour les tumeurs neuroendocrines malignes rares	Pr Jean-Yves Soubrie	Institut Gustave Roussy
UMPHOPATH	Réseau anatomopathologique pour les lymphomes	Pr Pierre Brousset Pr Philippe Gaulard	CHU Toulouse Hôpital Henri Mondor, AP-HP

Annexe 2. Autres réseaux nationaux pour cancers rares de l'adulte (structures par appels à projets en 2011 et 2012)

Cancer/Item	Nom du Réseau	Année de mise en place	Coordonnateur national (et coordinateurs régionaux)	Centre expert national (ou plusieurs sites)
Sarcomes osseux	RECOB	2012	Pr François Gouin	CHU de Nantes
Tumeurs cérébrales	TUCERA	2012	Pr Hugues Lebas	Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux
Cancers cutanés	CARADERM	2012	Pr Laurent Mortier	CHRU de Lille
Mélanomes malins pleuraux	MESOLIN	2011	Pr Arnaud Scherpereel Pr Françoise Le Péron-Barthes	CHRU Lille Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP
Cancers rares du rein	CARARE	2012	Pr Jacques Markey Dr Bernard Escudier	Institut Gustave Roussy Institut Curie
Mélanomes de l'ovaire	MELACHONA	2012	Pr Jean-Philippe Spano Dr Isabelle Pétit-Merle Pr François Nouz	Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP Hôpital Saint-Marguerite, AP-HP Hôpital Antoine Béclère, AP-HP
Cancers rares du sujet VIH+	CANCERVIH	2012	Pr Jean-Philippe Spano Dr Isabelle Pétit-Merle Pr François Nouz	Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP Hôpital Saint-Marguerite, AP-HP Hôpital Antoine Béclère, AP-HP
Cancers viraux induits (hors le transgénéré)	K.VIROGREF	2011	Pr Véronique Leblond Dr Corinne Biau Pr Camille Franco	Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP Hôpital Tenon Hôpital Necker

AP-HP : assistance publique Hôpitaux de Paris ; AP-HP : assistance publique Hôpitaux de Paris ; HCL : Hôpitaux civils de Lyon

Annexe 3. Missions spécifiques d'un centre expert national clinique

Missions	Description
Sélection et structuration des centres experts	Préciser les modalités de sélection
Recours clinique	Organisation d'une RCP de recours nationale v's à la fois Lien avec le pathologiste responsable chargé d'organiser le double lecture et l'accès aux examens de typage moléculaire
Recherche	Promotion d'études multicentriques de recherche fondamentale, translationnelle et clinique
Recommandations de bonnes pratiques cliniques nationales	Elaboration ou actualisation
Surveillance épidémiologique et observation des cancers	Mise en place d'une base de données nationale
Formation	Organisation de la formation des soignants
Information des patients	Elaboration des relations formelles avec les associations nationales de patients Participation à la communication grand public
Suivi des centres experts	Mise en place et suivi des indicateurs

Annexe 4. Missions spécifiques d'un centre expert régional clinique

Missions	Description
Recours clinique	Mise en place d'une RCP de recours régionale ou interrégionale
Participation à la recherche clinique	Inclusion des patients dans les essais cliniques
Formation et information	Participation au niveau régional à la formation des soignants, à l'information des patients et de leur entourage
Structuration de filières de soins	Coordination avec les établissements autorisés à traiter le cancer

Annexe 5. Missions d'un réseau national anatomopathologique pour cancers rares

Missions	Description
Sélection des experts	Préciser les modalités de sélection
Mise en place de la double lecture	Organisation de la procédure technique, circuit Lien avec le réseau clinique correspondant
Recommandations nationales de bonnes pratiques	Définition des critères diagnostiques
Recherche	Participation active aux centres de ressources biologiques Promotion ou coordination d'études multicentriques de recherche fondamentale, translationnelle et clinique
Formation des pathologistes	Partage de l'expertise dans le cadre du développement professionnel continu
Surveillance épidémiologique et observation des cancers	Mise en place d'une base de données nationale Collaborations internationales
Suivi de cette organisation spécifique	Mise en place et suivi des indicateurs

Annexe 6. Évaluation de l'appel à candidatures pour la labellisation de réseaux nationaux de référence pour cancers rares de l'adulte (méthodologie et résultats)

L'évaluation a compris une autoévaluation, sur la base d'un référentiel d'autoévaluation, rempli par le coordonnateur candidat et une évaluation externe indépendante par un jury international.

L'évaluation externe a compris d'une part l'analyse de chacun des référentiels d'autoévaluation par deux rapporteurs, d'autre part une présentation orale par le coordonnateur candidat de son dossier devant un comité consultatif d'experts, suivie d'une discussion collégiale. Un avis a ensuite été formulé, faisant consensus entre tous les membres du comité consultatif d'experts.

Le comité consultatif d'experts (CCE) a été constitué par la Présidente de l'INCA. Il était composé de huit membres rapporteurs, personnalités étrangères et françaises reconnues dans le domaine des cancers rares et non impliqués dans l'organisation spécifique française. Ont assisté à ce comité un représentant de la DGOS, un représentant des ARS, du Plan national Maladies rares 2, d'Orphanet-INSERM, et des usagers (membre du Comité des usagers et des professionnels de l'INCA).

L'analyse des déclarations publiques d'intérêt des membres de ce comité n'a montré aucun conflit d'intérêt avec cette mission d'expertise sur l'organisation cancers rares.

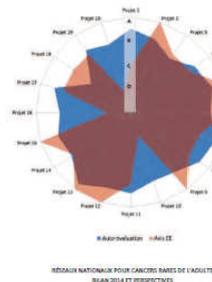
Dix-neuf réseaux nationaux pour cancers rares ont fait acte de candidature. Le même projet a été présenté deux fois, avec une coordination nationale différente, portant à vingt le nombre de projets reçus.

Le CCE a jugé 7 projets excellents, 9 bons, 1 nécessitant des ajustements rapides, et 3 non satisfaisants, dont les 2 doublons.

Comparaison entre autoévaluation et évaluation externe

La Figure 12 ci-dessous schématise les résultats de l'autoévaluation et de l'avis du CCE.

Figure 12. Comparaison des notes d'autoévaluation et du comité consultatif d'experts des dossiers de candidature à la labellisation des réseaux cancers rares



L'analyse comparative des notes estimées par les porteurs de projets eux-mêmes lors du dépôt des dossiers (autoévaluation) et des notes attribuées par la commission d'évaluation des dossiers (Avis CCE) permet de mettre trois situations en évidence : les dossiers pour lesquels la note estimée par les porteurs de projets est nettement supérieure à l'avis rendu par le CCE (20 %) ; les dossiers pour lesquels la note estimée par les porteurs de projets est proche voire identique à l'avis de la commission (50 %) ; les dossiers pour lesquels la note attribuée par le comité d'experts est maximale et nettement supérieure à l'autoévaluation (30 %).

On peut ainsi souligner que si la majorité des projets a été autoévaluée avec discernement et objectivité (50 %), voire humilité (30 %), les projets évalués/jugés comme insuffisants (20 % des dossiers notés C et D par la commission) ont été surevalués par leurs porteurs respectifs. De plus, on constate que parmi les projets évalués comme excellents (notés A), les freins étaient décrits avec beaucoup de pertinence et les pistes d'amélioration proposées tout à fait appropriées.

Annexe 7. Sites internet des réseaux nationaux pour cancers rares de l'adulte

Cancer rares	Nom du réseau	Site Internet
Sarcomes des tissus mous et des viscères	NETIARC	https://netiarc.sarcomabci.org/home.htm
Sarcomes osseux	RESOS	https://netiarc.sarcomabci.org/home.htm
Tumeurs neuroendocrines malignes rares	RENATEN	www.stendoclin.org/categorie/9
Tumeurs cérébrales rares	TUCERA	www.enccaf.org
Tumeurs oligodendrogiales de haut grade	FOA	www.reseau-pola.org
Cancers cutanés rares	CARADERM	
Cancers ORL rares	RECOR	www.recor.org
Thyromes traités et carcinomes thyroïdiens	RYTHMIC	www.rhythmic.org/05/
Méioblastomes malins pleuraux	MESOCLIN	http://mesoclin.chu-sklb.fr/
Cancers rares du rein	CARARE	
Cancers rares de l'ovaire	TMOO	www.ovaire-rare.org
Tumeurs rares du péritoine	RENAPÉ	www.renapé-onco.fr
Cancers de la surrenale	COMETS-Cancer	www.stendoclin.org/categorie/53
Lymphomes cutanés	Réseau d'experts du groupe Français d'Étude des Lymphomes Cutanés (GFELC)	www.gfelc.org
Lymphomes primitifs du système nerveux central	LOC (Lymphome oculaire et cérébral)	www.reseauonc.org
Lymphomes associés à la maladie caillasse	CELAC	
Mélanomes de l'uvée	MELACHONAT	
Cancers de la thyroïde réfractaires	TUTHYREF	www.tuthyref.com
Cancers chez le sujet VIH+	CANCERVIH	
Tumeurs trophoblastiques gestationnelles	MTG	www.mole-chorio.com
Maladie de von Hippel Lindau et prédispositions héréditaires au cancer du rein	PREDR	www.predr.org
Cancers viraux chez le transplanté	K-VIROGREF	

Financements LESS cancers rares Plans Cancer

Régions	Établissements	Centres de référence	Coordonnateur	Financement 2013 (plan 1) (M€)	Financement 2014 (plan 1) (M€)	Financement 2015 (plan 1) (M€)	Financement 2016 (plan 1) (M€)	Financement 2017 (plan 1) (M€)	Financement 2018 (plan 1) (M€)	Financement 2019 (plan 1) (M€)	Financement 2020 (plan 1) (M€)	Total maximum (M€)
Île de France	CHU Pitié	Cancer ovaires	P. Huguier	50 000 €	50 000 €	50 000 €	50 000 €	50 000 €	50 000 €	50 000 €	50 000 €	500 000 €
	HUG	Lymphome air	P. Cahat	15 000 €	15 000 €	15 000 €	15 000 €	15 000 €	15 000 €	15 000 €	15 000 €	150 000 €
	Monsieur Henri	Lymphome	P. Guichet	50 000 €	40 000 €							50 000 €
	CHU Cochin - Pitié	Lymphome	P. Dupont	15 000 €	15 000 €							150 000 €
Nord-Pas de Calais	CHU Lille	Cancer ovaires	P. Mouton									200 000 €
	CHU Lille	Mélanome	P. Lecomte									150 000 €
PACA	CHU Marseille	Lymphome	P. Nègre	20 000 €								20 000 €
	CHU Marseille	Sarcome osseux	P. Oudin									50 000 €
Rhône-Alpes	CHU Lyon	Tumeur du SNC	P. Soubrie	10 000 €								10 000 €
	CHU Lyon	Tumeurs du SNC	P. Soubrie	10 000 €								10 000 €
	CHU Lyon	Tumeurs du SNC	P. Soubrie	10 000 €								10 000 €
	CHU Lyon	Tumeurs du SNC	P. Soubrie	10 000 €								10 000 €
Toulouse	CHU Toulouse	Cancer de la prostate	P. Ray	40 000 €								40 000 €
	CHU Toulouse	Cancer de la prostate	P. Ray	40 000 €								40 000 €
Total				2 000 000 €	1 900 000 €	8 100 000 €						

Annexe 8. Montants de financement pour chacun des réseaux cliniques et phase budgétaire de dérogation des crédits

Financements LESS cancers rares Plans Cancer

Régions	Établissements	Centres de référence	Coordonnateur	Financement 2013 (plan 1) (M€)	Financement 2014 (plan 1) (M€)	Financement 2015 (plan 1) (M€)	Financement 2016 (plan 1) (M€)	Financement 2017 (plan 1) (M€)	Financement 2018 (plan 1) (M€)	Financement 2019 (plan 1) (M€)	Financement 2020 (plan 1) (M€)	Total maximum (M€)
Île de France	CHU Pitié	Cancer ovaires	P. Huguier	50 000 €	50 000 €	50 000 €	50 000 €	50 000 €	50 000 €	50 000 €	50 000 €	500 000 €
	HUG	Lymphome air	P. Cahat	15 000 €	15 000 €	15 000 €	15 000 €	15 000 €	15 000 €	15 000 €	15 000 €	150 000 €
Nord-Pas de Calais	CHU Lille	Cancer ovaires	P. Mouton									200 000 €
	CHU Lille	Mélanome	P. Lecomte									150 000 €
PACA	CHU Marseille	Lymphome	P. Nègre	20 000 €								20 000 €
	CHU Marseille	Sarcome osseux	P. Oudin									50 000 €
Rhône-Alpes	CHU Lyon	Tumeur du SNC	P. Soubrie	10 000 €								10 000 €
	CHU Lyon	Tumeurs du SNC	P. Soubrie	10 000 €								10 000 €
	CHU Lyon	Tumeurs du SNC	P. Soubrie	10 000 €								10 000 €
	CHU Lyon	Tumeurs du SNC	P. Soubrie	10 000 €								10 000 €
Toulouse	CHU Toulouse	Cancer de la prostate	P. Ray	40 000 €								40 000 €
	CHU Toulouse	Cancer de la prostate	P. Ray	40 000 €								40 000 €
Total				2 000 000 €	1 900 000 €	8 100 000 €						

Pour copie certifiée conforme
Le Secrétaire perpétuel

Professeur Daniel COUTURIER