



**Les centres de référence :  
quelle collaboration (partenariat)  
CHU-CHG ?**

François Viallet, CH du pays d'AIX

**REUNION ANNUELLE DU CNNHG  
AIX EN PROVENCE 16 MARS 2012**



**Orphanet** [www.orpha.net](http://www.orpha.net)

Le portail des *maladies rares* et des médicaments orphelins

**Maladies rares - Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé ...**

[www.sante.gouv.fr/maladies-rares.html](http://www.sante.gouv.fr/maladies-rares.html)

Une maladie rare est une affection touchant un nombre restreint de personnes, à savoir moins d'une personne sur 2000 selon le seuil admis en Europe ; en France, on dit qu'une maladie est rare si moins de 30 000 personnes en sont atteintes. On dénombre environ 7000 maladies rares dont 80% sont d'origine génétique, mais chaque semaine, de nouvelles maladies rares sont définies. Les maladies rares concernent 3 à 4 millions de personnes en France, et près de 25 millions en Europe. Un grand nombre de ces pathologies sont aussi dites « orphelines » parce que les populations concernées ne bénéficient pas de réponse thérapeutique.

## **La politique en faveur des maladies rares en France : historique**

- En 1995, la Ministre des affaires sociales, Simone Veil, a créé la Mission des médicaments orphelins, dirigée par Annie Wolf. Cette décision faisait suite au rapport « Les orphelins de la santé » remis au directeur de l'Inserm en automne 1994 qui proposait un ensemble de mesures en faveur des maladies rares, notamment la mise en place d'une politique d'incitation en faveur des médicaments orphelins tant au niveau national qu'au niveau européen. Cette Mission a permis, en outre, de contribuer à la promotion de la banque de données multilingue « Orphanet » en 1996, de la plate forme maladies rares, et de soutenir des projets de recherche sur les maladies rares.

# La politique en faveur des maladies rares en France : historique

Le 23 octobre 2001, le Ministre délégué à la santé a inauguré la Plateforme Maladies Rares, regroupant sur un même site les principaux acteurs œuvrant en faveur des personnes atteintes de maladies rares et de leurs familles :

- « l'Alliance Maladies rares » collectif national de plus de 120 associations de malades,
- « Orphanet », serveur d'informations sur les maladies rares et les médicaments orphelins, mis en œuvre par l'Inserm et accessible à tous sur Internet ;
- Eurordis : réseau européen de plus de 200 associations de maladies rares dont 10 alliances nationales, issues de 16 pays européens
- Maladies Rares Info Services : association ayant développé un service d'écoute, d'information et d'orientation ouvert aux personnes malades, à leur entourage et aux professionnels de santé
- En 2002, « le GIS - Institut maladies rares » s'est également installé sur ce site. C'est un groupement d'intérêt scientifique rassemblant les principaux acteurs impliqués dans la recherche sur les maladies rares : ministères de la recherche, de la santé, et de l'industrie, INSERM, CNRS, CNAMTS et des partenaires associatifs (AFM et Alliance maladies rares).

## La politique en faveur des maladies rares en France : historique

- L'organisation des soins en faveur des maladies rares se structure progressivement afin d'améliorer l'accès au diagnostic et aux soins par la constitution de centres de référence ou/et de ressources ayant acquis une compétence et un savoir faire dans une pathologie donnée travaillant en coordination avec les acteurs sanitaires de proximité (hôpitaux, médecins et paramédicaux) pour optimiser la prise en charge du malade.
- Une organisation des soins a notamment été mise en place pour la sclérose latérale amyotrophique en 2002 avec la constitution de 17 centres de référence **travaillant avec des centres hospitaliers de proximité ou centres de compétence permettant une prise en charge coordonnée des malades. Qu'en est-il dans la réalité?**

# **La politique en faveur des maladies rares en France : le Plan National Maladies Rares 2005-2008 et son évaluation**

- En 2003, Jean-François Mattei, Ministre de la santé, de la famille et des personnes handicapées, a annoncé dans le cadre de la loi de santé publique 2004-2007, un plan stratégique pour améliorer la prise en charge des personnes atteintes de maladies rares.

# La politique en faveur des maladies rares en France : le Plan National Maladies Rares 2005-2008 et son évaluation (150 p)

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

## **Axe n° 6**

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

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

## Axe n° 6

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

- **Les centres de référence:** 132 centres de référence ont été labellisés entre 2004 et 2007.
- **Les centres de compétence:** La DHOS a désigné 502 centres de compétences en 2008.
- **Autres aspects de la prise en charge:** hospitalisation de jour, acteurs de proximité
- **Point de vue des patients**

# Axe n° 6

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

### **Propositions pour améliorer la prise en charge médicale et financière, et pour faciliter le travail des centres de référence :**

- ALD demandées par les centres de référence ;
- concertation nationale avec l'Assurance maladie (cellule spécifique maladies rares) pour une application homogène des règles de remboursement ;
- assouplissement des règles d'accès aux hôpitaux de jour ;
- simplifier les procédures d'élaboration des PNDP (reconnaissance mutuelle européenne ?) ;
- évaluation du service médical rendu :
  - pas uniquement quantitative (augmentation du recours) ;
  - pas uniquement les publications scientifiques ;
- critères qualitatifs proposés :
  - réduction des retards au diagnostic ;
  - satisfaction des patients ;
  - nombre d'ALD attribuées ;
  - autres critères ;
- dans leur état actuel d'organisation, les centres de référence ne peuvent pas répondre complètement aux attentes des associations :
  - plus de lisibilité du champ d'expertise ;
  - plus d'informations ;
  - plus de disponibilité ;
  - nouvelles tâches : par exemple expertise médico-légale ;
- les centres de référence ont besoin de plus de temps « non médical » : administratifs, secrétaires, conseillers en génétique... ;
- améliorer encore l'information auprès des malades et des médecins généralistes sur le dispositif des centres de référence et les maladies rares en général

# 24 janvier 2012 : réunion du comité de suivi et de prospective du plan national maladies rares 2011-2014

## 5 groupes de travail

- **Groupe « Filières »**

Le groupe a pour objectifs la mise en place de filières maladies rares, permettant de renforcer la structuration de l'organisation actuelle en 131 CRMR et 500 centres de compétence.

- **Groupe « Banque nationale de données maladies rares »**

Le groupe a pour objectifs de faire des propositions pour construire une banque nationale de données cliniques permettant de faire avancer les connaissances sur l'histoire naturelle des maladies rares, de documenter les modes de prise en charge et leur impact, de décrire la demande de soins et son niveau d'adéquation avec l'offre correspondante et de produire des connaissances médico-économiques sur les maladies rares.

- **Groupe « Information et outils d'amélioration de la prise en charge des patients »**

Le groupe a pour objectifs de faire des propositions pour augmenter et améliorer la production et la pertinence de certains outils destinés à l'information et la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients, en particulier les PNDS.

- **Groupe « Méthodologie de labellisation des centres de référence »**

Le groupe a pour objectifs de revoir et faire évoluer la méthode d'évaluation et de labellisation des 131 centres de référence maladies rares en appréciant la qualité du service rendu et inscrivant la qualité de la prise en charge des patients dans une démarche continue d'amélioration. La labellisation des centres de référence maladies rares conditionne le montant alloué au titre des MIG dans le cadre de leurs missions spécifiques.

- **Groupe « Plateformes nationales de laboratoires de diagnostic approfondi »**

Le groupe a pour objectifs de formuler des propositions pour mieux structurer la biologie experte en plates-formes nationales de laboratoires de diagnostic approfondi dédiées aux maladies rares, pour en améliorer la cohérence avec la clinique parallèlement avec la structuration des centres de référence et de compétences en filières.

# 24 janvier 2012 : réunion du comité de suivi et de prospective du plan national maladies rares 2011-2014

## La fiche de route pour l'année 2012

- **Axe A « Améliorer la qualité de la prise en charge »**  
L'année 2012 doit être notamment l'année de production des livrables des cinq groupes de travail mis en place en septembre 2011.
- **Axe B « Développer la recherche sur les maladies rares » :**  
La création de la « fondation maladies rares », annoncée en réunion, est officialisée par le décret du 6 février 2012 portant approbation de ses statuts. Elle sera « lancée » officiellement lors de la journée internationale maladies rares du 29 février 2012.
- **Axe C « Amplifier les coopérations européennes et internationales » :**  
La France poursuivra en 2012 sa participation active à l'échelon européen dans le cadre de l'EUCERD, en particulier dans la perspective de la création de filières maladies rares à l'échelon européen.

# Liste des CR: source Orphanet 2010

## Groupe IX : Maladies neurologiques rares

- Centre de référence des maladies neurogénétiques: A Brice, Paris
- Centre de référence du syndrome Gilles de la Tourette: Y Agid, Paris
- Centre de référence des démences rares: B Dubois, Paris
- Centre de référence de la maladie de Huntington: AC Bachoud-Levi, Paris
- Centre de référence de l'atrophie multisystématisée: O Rascol, Toulouse
- Centre de référence des maladies neurogénétiques: D Bonneau, Angers
- Centre de référence des déficiences intellectuelles de causes rares: D Heron, Paris
- Centre de référence des malformations et maladies congénitales du cervelet: L Burglen, Paris
- Centre de référence des déficiences intellectuelles de causes rares: V Des Portes, Lyon
- Centre de référence des leucodystrophies: O Boespflug-Tanguy, Paris
- Centre de référence des syndromes neurologiques paranéoplasiques: J Honnorat, Lyon
- Centre de référence des maladies vasculaires rares du système nerveux central et de la rétine: H Chabriat, Paris
- Centre de référence des pathologies neurovasculaires malformatives: P Landrieu, Paris
- Centre de référence des maladies inflammatoires du cerveau: M Tardieu, Paris
- Centre de référence des hypersomnies rares: D Léger, Paris
- Centre de référence des hypersomnies rares: Y Dauvilliers, Montpellier
- Centre de référence des épilepsies rares et de la sclérose tubéreuse de Bourneville: O Dulac, Paris
- Centre de référence des syringomyélias: F Parker, Paris
  
- Centre de référence de la maladie de Wilson: F Woimant, Paris

# Liste des CR: source Orphanet 2010

## Groupe X : Maladies neuromusculaires

Centre de référence des maladies neuromusculaires: C Tranchant, Strasbourg

Centre de référence des maladies neuromusculaires: X Ferrer, Bordeaux

Centre de référence des maladies neuromusculaires: A Thévenon, Lille

Centre de référence des canalopathies musculaires: B Fontaine, Paris

Centre de référence des maladies neuromusculaires: B Eymard, Paris

Centre de référence des maladies neuromusculaires: B Estournet, Paris

Centre de référence des maladies neuromusculaires: Y Pereon, Nantes

Centre de référence des maladies neuromusculaires: JC Antoine, St Etienne

Centre de référence de la sclérose latérale amyotrophique: V Meininger, Paris

Centre de référence des neuropathies amyloïdes familiales et autres neuropathies périphériques: D Adams, Paris

Centre de référence des neuropathies périphériques rares: JM Vallat, Limoges

Centre de référence des maladies neuromusculaires et neurologiques rares: R Bellance, Fort de France

Centre de référence des maladies neuromusculaires et neurologiques rares: C Mignard, St Pierre

Centre de référence des maladies neuromusculaires et de la sclérose latérale amyotrophique: J Pouget, Marseille

Centre de référence des maladies mitochondriales: A Munnich, Paris

Centre de référence des maladies mitochondriales: V Paquis-Flucklinger, Nice

Centre de référence des maladies lysosomales: N Belmatoug, Paris

# Les centres de référence

- **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'€ dans le cadre des missions d'intérêt général (MIG).

Un centre de référence maladies rares assure à la fois **un rôle** :

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

# Les centres de référence ont 6 missions :

- faciliter le diagnostic et définir une stratégie de prise en charge thérapeutique, psychologique et d'accompagnement social ;
- définir et diffuser des protocoles de prise en charge, en lien avec la haute autorité de santé (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.

# Un centre de compétences : c'est quoi ?

- La structuration de la filière de soins pour les patients atteints d'une maladie rare, constitue l'un des objectifs de l'axe 6 du Plan national maladies rares 2005 – 2008 : « améliorer l'accès aux soins et la qualité de la prise en charge ».  
Les centres de référence labellisés n'ont pas vocation à prendre en charge tous les malades atteints de maladies rares. L'une des missions qui leur est assignée consiste à organiser progressivement le maillage territorial avec des structures déjà existantes de prise en charge qui seront identifiées sous le nom de « **centres de compétences** ». \_
- **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.**

# Un centre de compétences : c'est quoi ?

Ainsi, le Plan national maladies rares prévoit la structuration et la gradation de l'offre de soins pour les patients atteints d'une maladie rare sur deux niveaux :

- un niveau d'expertise et de recours, le plus souvent national ou interrégional, constitué par les centres de référence labellisés qui ont vocation à coordonner la définition des référentiels et des protocoles thérapeutiques, la surveillance épidémiologique et la coordination des activités de recherche ;
- **un niveau de prise en charge le plus souvent régional, avec les centres de compétences qui établissent le diagnostic des maladies rares, mettent en œuvre la thérapeutique lorsqu'elle est disponible** et organisent la prise en charge du patient en lien avec les centres de référence labellisés et les acteurs et structures sanitaires et médico-sociales de proximité.

# Un centre de compétences : c'est quoi ?

Le nombre de centres de compétences et leur répartition géographique sont déterminés en fonction :

- de la prévalence et de la typologie des maladies rares,
- de l'importance de la file active suivie,
- de l'organisation territoriale des soins pour la ou les pathologies concernées,
- de la lourdeur de la prise en charge des patients concernés,
- des critères épidémiologiques spécifiques aux régions concernées,
- de la fréquence du recours aux soins,
- du nombre de centres de référence labellisés pour le groupe de maladies rares concerné.

# Les limites du concept de maladie rare

## L'expérience du CH du pays d'Aix

- SEP : 120 patients (participation au réseau PACASEP, RCP dans le service pour les discussions d'indication du Natalizumab: liste en sus)
- SLA –SLP : 20 patients (diagnostic et prise en charge avec l'aide du réseau SLA13: aide spécifique pour les évaluations des troubles de déglutition)

# Les limites du concept de maladie rare

## L'expérience du CHPA

- Huntington : 15 patients suivis et traités (l'effectif total du registre est de 40 patients; traitement par Tétrabénazine et évaluation-prise en charge selon les bonnes pratiques; contact avec le centre de référence de Paris-Salpêtrière)
- Maladie de Gilles de la Tourette : 15 patients; (contact avec le centre de référence de Paris-Salpêtrière)
- Syndromes parkinsoniens atypiques : 15 MSA, 15 PSP, 10 DCL, 5 DCB; (contact avec le centre de référence de Paris-Salpêtrière)
- Polyradiculonévrites chroniques et Syndrome de Guillain et Barré: 20 patients ( traitement par Ig IV; contact avec le centre de référence de Marseille)
- Myasthénie acquise: 10 patients (traitement symptomatique par anticholinestérasiques et Ig IV; traitement de fond éventuel par thymectomie et immunosuppresseurs)

# Les limites du concept de maladie rare l'expérience du CHPA

- Syndromes parkinsoniens du sujet jeune avec mutations (duplication alphasynucléine, Parkine, LRRK2 , hétérozygotie mutations GBA) : 6 patients (CR de Paris-Salpêtrière)
- Dystonies (DYT1 et DYT11) avec mutation connue : 7 patients (CR de Paris-Salpêtrière)
- Ataxies-Affection du cervelet avec mutation connue (SCA1, Friedreich, Strumpell-Lorrain, ataxie épisodique type 2) : 12 patients
- Neuropathies héréditaires (CMT, HNPP): 10 patients
- Algies vasculaires de la Face: 10 patients
- Démences Fronto-temporales: 5 patients
- Neuromyéélite optique de Devic: 5 patients
- Maladie d'Alzheimer juvéniles (mutations PS1, autres): 5 patients (contact avec le centre de référence de Rouen)

# Les limites du concept de maladie rare

## l'expérience du CHPA

- Maladie de Wilson: 4 patients (CR de Paris-Lariboisière)
- Dystrophie musculaire oculopharyngée et Dystrophie FSH: 4 patients
- Cadasil : 3 patients (contact avec le centre de référence de Paris-Lariboisière)
- Neuropathie motrice multifocale: 2 patients (contact avec CR de Marseille)
- Mitochondriopathie: 2 patients (contact avec le centre de référence de Nice)
- Xanthomatose cérébro-tendineuse : 2 patients (contact avec CR de Toulouse)
- Sclérose tubéreuse de Bourneville: 2 patients
- Maladie de Fabry : 1 patient
- Sturge-Weber : 1 patient
- Maladie de Danon: 1 patient
- Neurofibromatose de type I: 1 patient
- Déficit en CPT: 1 patient
- Glycogénose de type 4: 1 patient

# Exemples concrets

La mise en place des centres de références et surtout leur caractère opérationnel est encore très hétérogène, ce qu'illustrent ces 4 exemples (empruntés à la Neurologie), du plus avancé au moins organisé :

- **1. La maladie de Wilson** (5 patients sur le CHPA dont 4 en Neurologie) a un réseau structuré et opérationnel (journées de formation, conférences téléphoniques, registre de patients avec consentement). Le CHPA est partenaire au sein du centre de compétence d'Aix-Marseille. Médicaments en partie en ATU (Trientine, Zinc).
- **2. La SLA** (20 patients sur le CHPA) est organisée dans sa prise en charge avec un réseau de centres de référence : Nice et Marseille. Médicament en usage (Riluzole).
- **3. Les syndromes Parkinson Plus (MSA, PSP)** ont un réseau national centré sur la recherche (PHRC, Nouveaux traitements en essais)
- **4. La maladie de Gilles de la Tourette** (15 patients sur le CHPA) a un maillage encore mal formalisé : le centre d'Aix appartient depuis plus de 10 ans au réseau national soutenu par l'association AFSGT.

# Quel partenariat CHU-CHG?

- Les rôles respectifs:

- CHU = centre de référence?

Situation rare dans les maladies rares, sauf l'exemple de la SLA, voire de la SEP ou de la maladie de Parkinson, ou encore les CMRR

- CHU = centre de compétence?

Situation moins rare dans les maladies rares

- place du CHG: « in partibus »?

# Quel partenariat CHU-CHG?

- En fonction des pathologies
  - pour les maladies rares en général, le partenariat est clairement virtuel
  - pour les maladies moins rares, mais faisant l'objet de plan ciblé (Alzheimer, AVC), le neurologue de CHG n'est qu'un membre parmi d'autres du réseau de consultations mémoire gravitant autour du CMRR ou du réseau d'UNV gravitant autour de l'UNV de référence.
  - pour les maladies moins rares ne faisant pas encore l'objet de plan ciblé (Parkinson; SEP; épilepsie), le neurologue de CHG aura-t-il encore une responsabilité de prescription?

# Quel partenariat CHU-CHG?

Au-delà et en dépit de ce constat pessimiste mais lucide, peut-on imaginer un partenariat CHU-CHG avec une identification-visibilité claire des partenaires et de leurs rôles respectifs?

Faut-il raisonner en territoires de santé (nbre ?), en région (23 + DOM), en interrégion (7), utiliser différents niveaux de référence selon les pathologies?

Le débat est ouvert.