

La surveillance épidémiologique des 7000 maladies rares : quelles priorités ?

O. Kremp, J. Donadieu, J. Bloch
InVS, Saint-Maurice

Introduction

Le Plan National Maladies Rares (MR) charge l'InVS de la coordination de la surveillance épidémiologique des MR, notamment "d'établir un ordre de priorité des maladies à suivre en termes d'incidence, de prévalence, de gravité, de morbidité, de handicap et de mortalité, en définissant des outils de surveillance épidémiologique adaptés".

La situation des MR est paradoxale : elles sont définies par leur prévalence (moins de 1 patient sur 2 000), alors qu'on connaît mal leurs aspects épidémiologiques.

Près de 7 000 maladies sont répertoriées, recouvrant des situations médicales très différentes, aux conséquences sociales, familiales, éducatives, très diverses.

En France, leur prévalence peut varier d'une dizaine à près de 30 000 patients atteints.

Définition de critères

Élaboration par le groupe de travail d'une première liste de 26 items "ouverts".

Liste proposée aux experts pour validation.

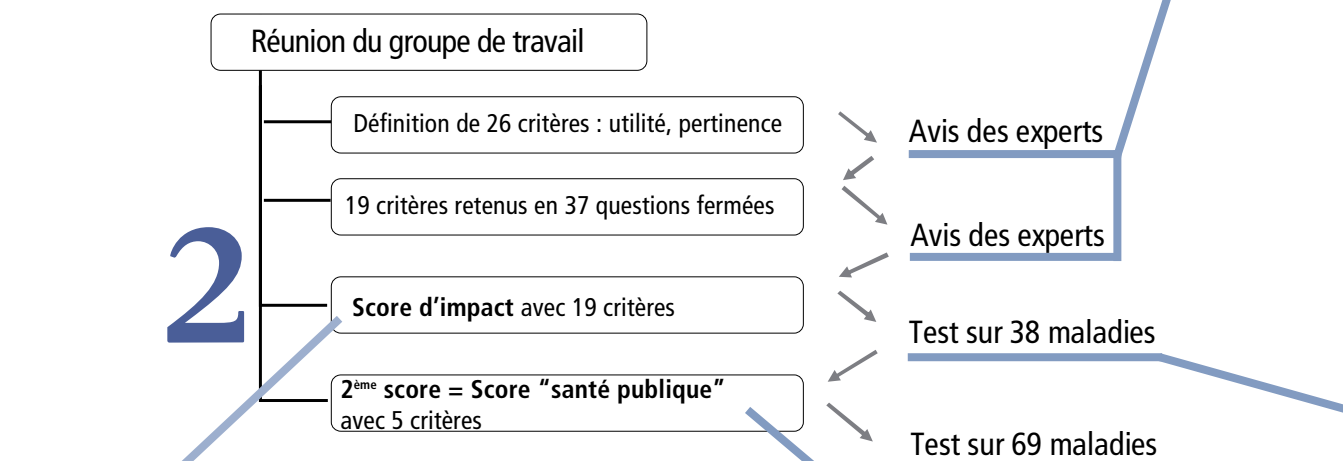
Demande aux experts :

- de proposer des critères éventuellement manquants,
- de ranger par ordre de priorité les 26 items :
 - ⇒ de façon semi-quantitative (non pertinent, utile, indispensable),
 - ⇒ de façon quantitative (rang de priorité sur l'ensemble des questions).

Il a été tenu compte, sur l'ensemble des répondants, de la proportion des réponses semi-quantitatives en %.

Pour les rangs, il a été tenu compte du nombre de réponses de rang 1, de rangs 1 à 10 et enfin, de la somme arithmétique des rangs.

De ce fait, la "meilleure" somme des rangs est la plus basse.



Question	Critères retenus pour le score d'impact	Pondération finale
Question 1 : Prévalence	Plus de 10 000 Entre 1 000 et 9999 Entre 100 et 999 Moins de 99	3 2 2 0
Question 2 : âge au décès	Plus de 50 % des patients vont décéder précocement de leur maladie Entre 10 et 50 % des patients vont décéder précocement de leur maladie Entre 1 et 10 % des patients vont décéder précocement de leur maladie Il y a une surmortalité non chiffrée Moins de 1 % des patients vont décéder précocement de leur maladie	5 4 2 1 0
Question 3 : Létalité	La majorité des décès surviennent après 50 ans et avant 65 ans La majorité des décès surviennent entre 20 et 50 ans La majorité des décès surviennent entre 5 et 20 ans La majorité des décès surviennent entre 3 mois et 5 ans Les patients décèdent avant 65 ans	1 4 5 4 3
Question 4 : Thérapeutique spécifique	La maladie ne bénéficie d'aucune thérapeutique spécifique Une thérapeutique spécifique est disponible et cette thérapeutique augmente significativement la survie des patients Une thérapeutique spécifique est disponible et améliore la qualité de vie et augmente l'autonomie des patients	1 5 4
Question 5 : Impact de la précocité du diagnostic	Il est démontré que la précocité du diagnostic permet d'améliorer le pronostic vital de la maladie Il est démontré que la précocité du diagnostic permet d'améliorer le pronostic fonctionnel de la maladie Il peut exister une erreur diagnostique, mais pas de conséquence vitale ni fonctionnelle	5 4 1
Question 6 :	Des prises en charge thérapeutiques spécifiques sont proposées. Les seules évaluations disponibles sont des cas cliniques et aucune étude sur une série de patients n'a jamais été menée	4
Question 7 :	Il existe une thérapeutique spécifique de la maladie, mais les effets potentiels au long cours de ce traitement peuvent être délétères	3
Question 8 :	La maladie nécessite un traitement à base de produits dérivés du sang ou d'origine humaine (transplantation)	2
Question 9 :	La maladie nécessite un traitement coûteux pour la société (par exemple plus de 15 000 € par an par patient)	3
Question 10 :	Handicap moteur : nécessité d'un fauteuil roulant	3
Question 11 :	Handicap moteur : mobilité réduite	2
Question 12 :	Quotient de développement < 50 = retard mental profond	3
Question 13 :	Retard mental modéré : quotient de développement entre 50 et 80 Il peut exister un retard mal évalué	2 1
Question 14 :	Trouble comportemental grave	2
Question 15 :	Déficit sensoriel majeur (surdité, cécité)	2
Question 16 :	Déficit sensoriel à prendre en charge pour améliorer le pronostic fonctionnel	2
Question 17 :	Nécessité d'une aide humaine constante sur une journée	3
Question 18 :	Nécessité d'une aide humaine par intermittence au cours d'une journée	2
Question 19 :	Il existe un diagnostic anténatal disponible pour le soin du patient lui-même et non pour proposer une éventuelle interruption de grossesse Il existe un DAA accessible pour les parents	5 2
Question 20 :	La survenue d'un premier cas dans une fratrie justifie médicalement une enquête génétique en raison du risque de transmission, ceci dans l'optique de proposer à la famille un conseil génétique	5
Question 21 :	Un diagnostic néonatal de la maladie est réalisé ou envisageable	5
Question 22 :	Une cause environnementale ou tératogène est suspectée ou démontrée	4
Question 23 :	Un cancer ou une leucémie complique l'évolution de la maladie	4

Discussion et perspectives

Même si des maladies ont des scores élevés, leur surveillance est conditionnée par les outils dont on dispose :

- existence d'un code CIM10 spécifique permettant de les repérer,
- code ALD spécifique,
- registre (maladie, malformation, handicap),
- dépistage déjà organisé (ex mucoviscidose) et/ou réalisé de fait (ex cardiopathies congénitales sévères).

Etude des bases de données en se basant sur les scores.

Mise en place du comité national des registres de maladies rares.

Travail avec les centres de référence.

Application des deux scores aux 370 maladies de prévalence >1/100 000.

Méthodes

- Groupe de travail de 10 personnes constitué en avril 2005*
- Panel d'experts (99 individus choisis pour leur implication dans les maladies rares) :
 - 70 experts de réseaux ou centres de références de maladies rares (recueillis à travers l'annuaire Orphanet),
 - 13 membres d'administration de la santé (CnamTS, HAS, CNSA, Afssaps, CDES...),
 - 14 experts en santé publique,
 - 2 industriels.
- Travail suivant une méthode Delphi

Critères proposés aux experts	Pertinence de la question			Nb dex		Somme des rangs de classement
	Non pertinent (%)	Utile (%)	Indispensable (%)	Rang 1	Rang 1 à 10	
Le pronostic vital est engagé	7,5	20	72,5	13	32	218
Un diagnostic précoce améliore le pronostic	2,5	27,5	70	7	28	255
Il existe 1 transmission familiale						
Un diagnostic anténatal est possible	2,5	36	61,5	1	27	331
Il existe une thérapeutique spécifique	5	27,5	67,5	5	26	286
Il existe un polyhandicap	0	42,5	57,5	1	24	352
Il y a une perte d'autonomie	2,5	40	57,5	3	22	350
Un diagnostic est possible dès la naissance	5	50	45	3	21	397
Il existe un handicap moteur	2,5	55	42,5	0	21	370
Il existe un handicap mental	2,5	50	47,5	0	21	332
Il faut tenir compte de la prévalence	12	42,5	45	9	20	405
Il faut tenir compte du nombre d'années de vie perdues	17,5	42,5	40	1	19	431
Une enquête génétique est possible dans la famille	5	45	47,5	0	18	451
Il y a de nouvelles thérapeutiques à évaluer	12,5	37,5	50	1	17	459
La surveillance de la maladie est faisable	2,5	35	60	4	14	499
Il existe un handicap comportemental	10	60	27,5	0	14	500
La maladie a un coût pour la société	17,5	50	32,5	0	14	555
La maladie a un potentiel oncogénique	15	55	30	0	12	510
Il existe un handicap esthétique	20	65	15	0	10	636
Il existe un handicap sensoriel	7,5	60	32,5	0	10	507
La maladie a un coût pour la famille (patient)	10	60	30	0	10	577
Il existe une atteinte multisystémique	25	55	20	0	7	592
Il existe une cause environnementale	23	42	13	2	6	nd
Il existe un retentissement scolaire	15	65	20	0	6	559
Il existe un handicap sexuel (ou pour la reproduction)	20	65	15	0	5	669
Il existe un retentissement familial	27,5	60	12,5	0	5	613
Il existe un retentissement professionnel	22,5	60	17,5	0	2	599

3 Test du score d'impact sur 38 maladies : score peu discriminant
Valeurs atteintes entre 15 et 39 (moyenne 26,5), 17 maladies ont un score ≥ 28

Exemples de maladies avec score ≥ 28 : Anémie de Fanconi, Syndrome de Prader Willi, Myopathie de Duchenne, Maladie de Gaucher, Maladie de Wegener, Hémophilie A sévère, modérée, et mineure, Neurofibromatose (NF1), Ostéogénèse imparfaite/Lobstein, Syndrome de Marfan, Rétinite pigmentaire, Laparochisis, Achondroplasie, Histiocytose langerhansienne, Maladie de Schwachman, Drépanocytose, Agammaglobulinémie congénitale de Bruton, Sclérose tubéreuse de Bourneville, Fièvre méditerranéenne familiale, Syndrome du QT long congénital, Syndrome de l'X fragile, Polykystose rénale récessive, Mucoviscidose, Transposition des gros vaisseaux, Maladie de Wilson, Syndrome d'Alport, Syndrome de Turner, Syndrome d'Angelman, Syndrome de Wiedemann-Beckwith, Syndrome de Noonan, Déficit en alpha 1 antitrypsine, Maladie de Fabry, Hyperthermie maligne de l'anesthésie.

4 Création d'un deuxième score : score "santé publique", centré sur les missions InVS

5 Exemples de maladies à score d'impact < 25

6 Exemples de maladies à score d'impact ≥ 25

7 12 % des maladies ont un score d'impact ≥ 25 et un score "santé publique" ≥ 20

8 Items qui permettent d'approcher la prise en charge de la maladie rare

9 Maladies à score d'impact ≥ 25

10 Exemple : Syndrome de Prader Willi

11 Exemple : Hypothyroïdie

12 Groupe de travail : Mme Françoise Antonini - Alliance Maladies rares, Dr Ségolène Aymé - Orphanet - Dr Juliette Bloch - Institut de veille sanitaire, Dr Pascale Borenstein - GIS Maladies rares - Dr Jean Donadieu - Institut de veille sanitaire, Dr El Hadi Hammouda - Association française contre les myopathies, Mme Christel Nourissier - Eurordis - Dr Christian Pagnoux - Centre de référence des vascularites, Mme Valérie Séror - Inserm U279 - Pr Pierre Wolkenstein - Centre de référence des neurofibromatoses. Le travail a bénéficié d'un financement du GIF "maladies rares".