

# Ressource documentaire AnDDI-Rares

## Maladies orphelines

<b>Auteur(s)</b>	<b>Equipe Bordeaux</b>
<b>Affiliation(s)</b>	Centre de génétique, CLAD Sud Ouest, Bordeaux
<b>Date de création</b>	-
<b>Dernière mise à jour</b>	-

- ★ Ce document pdf est mis à la disposition des utilisateurs du site de la filière de santé AnDDI-Rares ([www.anddi-rares.org](http://www.anddi-rares.org)) dans un cadre professionnel et/ou d'enseignement.
- ★ Le contenu peut être utilisé, en partie ou en totalité, à condition que tout document incorporant du contenu issu de ce fichier PDF, **mentionne clairement sa source**, sous la forme :  

**« Auteur – Ressource documentaire AnDDI-Rares »**
- ★ Toute autre utilisation de ce matériel sera considérée comme un plagiat et dénoncé comme tel.

# Maladies orphelines

# MALADIES ORPHELINES

- Définition
- Origine des maladies rares
- Epidémiologie
- Intérêt du diagnostic
- Etude économique
- Le plan Maladies Rares
- Les bases de données
- Les centres de référence

# Définition d'une maladie rare

## Différentes approches de « rare » :

Fréquence en-dessous de laquelle une maladie

- n'est pas **enseignée** (pb errance diagnostique...)
- n'est pas considérée comme un **problème de santé publique** par les autorités sanitaires
- ne représente pas un **marché économique**

⇒ **seuil retenu : fréquence < 1/2.000**

(<30.000 personnes pour une maladie donnée,  
4 M de Français concernés)

# Définition d 'une maladie rare

**Difficulté de définir ce qu 'est une maladie :**

- **altération de l 'état de santé** se présentant en une configuration unique de symptômes dont le traitement est unique
- **cause et physiopathologie connues**, sinon il s 'agit d 'un syndrome

# Définition d 'une maladie rare

Dépend de la **précision** avec laquelle on l 'explore

- définition purement **clinique** : grande **variabilité**  
**de l 'expression** de la plupart des maladies

- **biologie moléculaire**

# Définition d'une maladie rare

## Difficultés :

- Hétérogénéité phénotypique  
Ex : Maladie d'Ehlers-Danlos : 8 types
- Hétérogénéité génétique (génique)  
Ex : RP (50 à 100 gènes)  
Syndrome de Bardet-Biedl (trigénisme)
- Hétérogénéité allélique  
Ex : mucoviscidose > 1000 mutations CFTR

# Définition d 'une maladie rare

## Autres variabilités :

- **géographique** : maladie rare dans une région, fréquente dans une autre : maladie périodique, drépanocytose, Tay-sachs

- **temporelle** : maladies émergentes : SIDA  
maladies en déclin : choléra



# Origine des maladies rares

- Maladies génétiques : liées à un gène nécessaire et suffisant
- Maladies auto-immunes : gène(s) nécessaires mais pas suffisant(s)
- Maladies de système : gène(s) nécessaires mais pas suffisant(s)
- Cancers rares : gène(s) nécessaires mais pas suffisant(s)  
+ nouvelle mutation ou gène mendélien
- Maladies infectieuses

# Epidémiologie des maladies rares

Nombre de maladies rares :

**7000** ; 5 nouvelles pathologies décrites par semaine  
#50 concernent qq milliers de personnes chacune,  
#500 en concernent qq centaines,  
plusieurs milliers ne touchent que qq dizaines de  
personnes

80% génétiques

- ~872 maladies dont le gène est localisé
- ~ 831 maladies dont le gène est cloné

# Epidémiologie des maladies rares

15 .000	malades atteints de drépanocytose
8.000	sclérose lat. amyotrophique
5-6.000	mucoviscidose
5.000	myopathie de Duchenne
4-500	leucodystrophie
qq cas	progéria (<100 dans le monde)

# Epidémiologie des maladies rares

Méthodologie de l'étude épidémiologique :

**500 maladies :**

- 200 maladies considérées comme les moins rares
- +300 maladies les plus fréquemment interrogées

Toutes les données n'ont pas été trouvées pour toutes les maladies :

- incidence : 199 maladies
- prévalence : 500 maladies
- âge d'apparition : 409 maladies
- espérance de vie : 280 maladies
- déficits/incapacités : 420 maladies

# Epidémiologie des maladies rares

## Définition de l'incidence :

= fréquence des nouveaux cas apparus dans une population donnée pendant une période donnée

- incidence à la naissance
- incidence annuelle

Problème : mélange d'incidence à la naissance et d'incidences annuelles

# Epidémiologie des maladies rares

## Définition de la prévalence :

= nombre total de cas dans une population déterminée, sans distinction entre les nouveaux et les anciens cas

- prévalence instantanée
- prévalence au cours d'une période donnée, généralement annuelle

# Epidémiologie des maladies rares

Relation entre incidence, prévalence, et durée de vie :

la prévalence varie comme le produit de l'incidence par la durée moyenne de la maladie :

- incidence élevée mais durée de vie courte induit une prévalence basse

# Epidémiologie des maladies rares

## Incidence cumulée (199 maladies) :

Incidence basse cumulée : 1,3 %

Incidence haute cumulée : 2,2 %

## Distribution des incidences en cas pour 100.000 :

<1	18,1 %
1 à 9	51,3 %
10 à 19	12,5 %
20 à 29	6,5 %
30 à 39	3,5 %
40 à 49	1,5 %
50 à 59	2,5 %
60 à 69	1,5 %
> 70	2,5 %



# Epidémiologie des maladies rares

## Prévalence cumulée (500 maladies) :

Prévalence basse cumulée : **4,3 %**

Prévalence haute cumulée : **5,8 %**

## Distribution des prévalences en cas pour 100.000 :

<1	<b>58,5 %</b>
1 à 9	<b>20,5 %</b>
10 à 19	7,1 %
20 à 29	5,5 %
30 à 39	1,2 %
40 à 50	6,5 %

# Epidémiologie des maladies rares

## Prévalence à la naissance :

- Malformations : 3%  
(5 à 6% à 5 ans)
- Maladies mendéliennes monogéniques : 0,7%
- Anomalies chromosomiques : 0,6%
- Retard mental : 1%

# Epidémiologie des maladies rares

## Age d'apparition des maladies (409 maladies) :

Age d'apparition	Nb de maladies	%
<b>0-2</b>	<b>317</b>	<b>77,5 %</b>
<b>3-6</b>	<b>168</b>	<b>41,2 %</b>
<b>7-12</b>	<b>164</b>	<b>40,3 %</b>
13-17	133	32,7 %
18-25	118	29,1 %
26-39	113	27,7 %
40-65	95	23,3 %
>65	70	17,2 %

# Epidémiologie des maladies rares

## Espérance de vie (280 maladies) :

<5 ans pour 30 % des maladies

**<30 ans pour 50 % des maladies**

presque normale pour 41% des maladies

## Maladies rares responsables de :

35% des décès avant l'âge de 1 an

10% ' ' ' ' entre 1 et 5 ans

12% ' ' ' ' entre 5 et 15 ans

# Epidémiologie des maladies rares

Déficit entraîné par les maladies rares (420 maladies) (1) :

Déficit intellectuel	6,4 %
<b>Atteinte psychique</b>	<b>48 %</b>
<b>Déficit du langage</b>	<b>23 %</b>
<b>Déficit auditif</b>	<b>24,1 %</b>
<b>Déficit visuel</b>	<b>48,7 %</b>
<b>Déficit moteur</b>	<b>43,8 %</b>
<b>Préjudice esthétique</b>	<b>37,1 %</b>
Déficit des fonctions digestives	2,9 %
Déficit des fonctions hépatiques	17,1 %

# Epidémiologie des maladies rares

Déficits entraînés par les maladies rares (420 maladies) (2) :

<b>Déficit des fonctions rénales</b>	<b>18,6 %</b>
<b>Déficit des fonctions métaboliques</b>	<b>19,4 %</b>
<b>Déficit des fonctions immuno-hémato.</b>	<b>38 %</b>
Déficiência liée à une anomalie du poids	5,6 %
<b>Déficiência liée à des douleurs chroniques</b>	<b>21,6 %</b>
Déficiência liée à une atteinte des sensibilités	12 %

# Epidémiologie des maladies rares

## Incapacités générés par ces déficits (420 maladies) :

Aucune incapacité/gène peu importante	3,7 %
<b>Gène réelle compatible avec une vie normale</b>	<b>37,2 %</b>
<b>Activité restreinte</b>	<b>29,5 %</b>
<b>Activité réduite</b>	<b>23,1 %</b>
Absence d 'autonomie	6,0 %
Alitement permanent	0,5 %

# Epidémiologie des maladies rares

Risque vital (420 maladies) :

<b>Pas de risque vital</b>	<b>25,7 %</b>
<b>Risque vital possible</b>	<b>43,3 %</b>
Risque vital probable	15,4 %
Risque vital certain	15,6 %



# Epidémiologie des maladies rares

\* La méthodologie d'évaluation de la prévalence et de l'incidence varie selon le type de maladie :

- âge d'apparition
- durée de vie
- variabilité clinique
- tests diagnostiques
- rattachement à une spécialité médicale

\* Nécessité d'utiliser de multiples sources

# Epidémiologie des maladies rares

## Etudes de recherche clinique sur maladies rares :

### Spécificités :

- Méthodologiques :
    - cohortes peu nombreuses
    - rôle Associations de patients
  - Economiques :
    - marché étroit
    - retour sur investissement long
  - Ethiques :
    - problème du consentement du mineur
    - placebo envisageable ?
- porte ouverte maladies communes

# Intérêt du diagnostic

- Explications (culpabilité)
- Prise en charge
- Pronostic évolutif
- Conseil génétique
- Diagnostic pré-natal
- Diagnostic pré-symptomatique

# Intérêt du diagnostic

## Approche transversale et multidisciplinaire :

- Généticien (maladie génétique)
- Spécialiste d'organe
- Pédiatre (3/4 maladies pédiatriques)
- Médecin interniste
- Médecin généraliste

⇒ Réseaux

# Intérêt du diagnostic

Dépistage : pour les personnes sans pb de santé apparent mais chez lesquelles une maladie ou un facteur de risque est recherché avant les manifestations cliniques.

-collectif : programme de dépistage dans une population générale ou ciblée

-individuel : sur prescription médicale

⇒ proposer une prise en charge médicale précoce réduisant les risques pour la santé (PCU...)

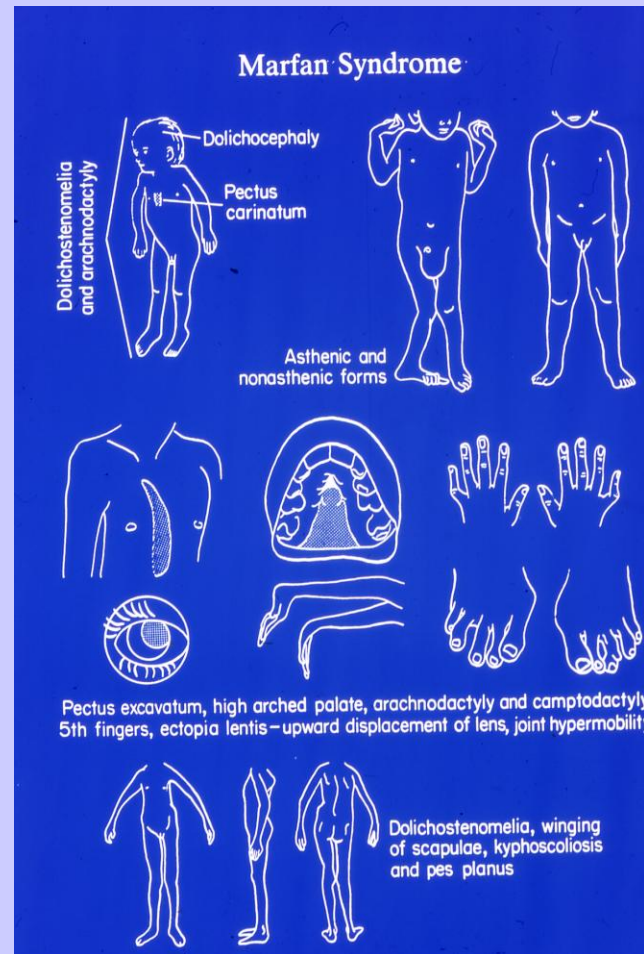
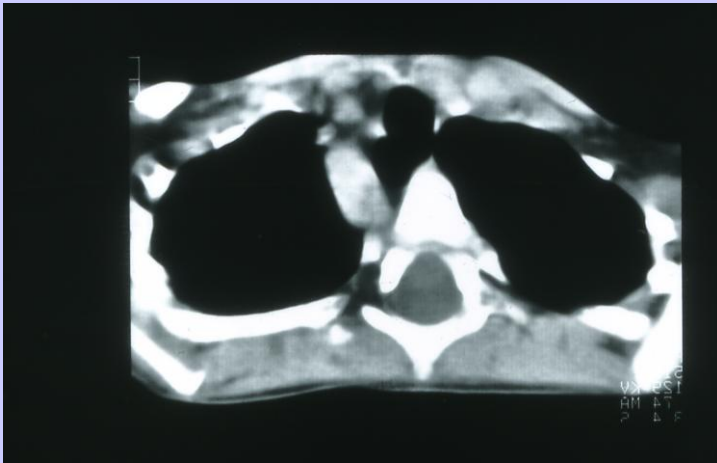
# Intérêt du diagnostic

## Dépistage :

Pas de consensus européen (muco. slt en France, HCS en France, Belgique, Italie, Portugal, Danemark)

En France : PCU	(nb dépisté en 2003 : 45)
HCS	50
hypothyroïdie	280
mucoviscidose	160
drépanocytose pour les enfants à risque	315
gratuit (8 euros/enfant)	

# Maladie de Marfan



# Etude économique

## Contribution des maladies rares aux décès (200 maladies) :

- 1,44 % du total des décès
- 35 % des décès survenant avant 1 an
- 9,57 % des décès survenant entre 1 et 5 ans
- 13,45 % des décès survenant entre 5 et 15 ans



# Etude économique

Contribution des maladies rares aux hospitalisations de 1999 (200 maladies) :

1,3 % des séjours hospitaliers

⇒ coût total de **1.891.043.791 FF**

⇒ Pb de santé publique

## CONCLUSION :

le système de soins consacrerait actuellement entre **12 et 31 milliards de francs** par an pour la prise en charge spécifique des maladies rares.

# Le plan Maladies Rares

Maladies rares : nécessité

d 'un **diagnostic précoce**

d 'un **suivi spécialisé**

avec une équipe pluridisciplinaire

offrant une **expertise scientifique**

des **compétences médicales**

# Le plan Maladies Rares

Problème médical nouveau posé par les maladies rares :

- \* apprendre à **reconnaître** l 'exception
- \* **progresser** dans la connaissance de la maladie
- \* **partager** l 'information et l 'expérience
- \* **organiser** des réseaux appuyés sur des **centres de référence**

⇒ maladies rares retenues comme une des cinq **grandes priorités** de la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004.

# Le plan Maladies Rares

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

## 10 axes stratégiques :

- \* mieux connaître l'**épidémiologie** des maladies rares
- \* reconnaître la **spécificité** des maladies rares
- \* développer l'**information** sur les maladies rares
- \* **former** les professionnels à mieux les identifier
- \* organiser le **dépistage** et l'**accès aux tests diagnostiques**

# Le plan Maladies Rares

- \* améliorer l' **accès aux soins** et la qualité de la **prise en charge des malades (centres de référence)**
- \* poursuivre l'effort en faveur des **médicaments orphelins**
- \* répondre aux besoins d' **accompagnement** spécifique des personnes atteintes et développer le soutien aux **associations de malades**
- \* promouvoir la **recherche et l'innovation**, notamment pour les traitements
- \* développer les **partenariats nationaux et européens**

# Le plan Maladies Rares

Mesures étalées sur 4 ans

Moyens : 100 millions d 'euros

\*80 millions pour le ministère de la Santé et de la Protection sociale

\*20 millions pour le Ministère de la Recherche

Actuellement : financeur majoritaire de la Plate-forme Maladies rares est l 'AFM (Téléthon) : 40.000 euros par an pour soutenir le fonctionnement de cette Plate-forme.

# Les centres de référence

## Centre de référence :

=ensemble de **compétences pluridisciplinaires** hospitalières organisées autour d'équipes médicales hautement spécialisées

## Rôles :

-d'**expertise** pour une maladie (ou un groupe de maladies) ayant développé des compétences spécifiques et reconnues dans ce domaine

-de **recours**, permettant d'exercer une attraction (interrégionale, nationale, ou internationale) au-delà du bassin de santé de son site d'implantation

# Les centres de référence

## Centre de référence : 5 missions

- \* **faciliter le diagnostic** et définir une **stratégie de prise en charge** thérapeutique, psychologique, et d'accompagn. social
- \* définir et diffuser des **protocoles de prise en charge**
- \* **coordonner les travaux de recherche** et participer à la surveillance épidémiologique
- \* participer à des **actions de formation et d'information** pour les professionnels de santé, les maladies et leurs familles
- \* animer et **coordonner les réseaux de correspondants** sanitaires et médico-sociaux
- \* être des **interlocuteurs privilégiés pour les tutelles** et les associations de malades



# Les centres de référence

Bordeaux : centre de référence des **anomalies du développement embryonnaire d'origine génétique**

Coordonnateur : Pr Didier Lacombe, service de Génétique Médicale, CHU de Bordeaux

# Les bases de données

Génétique Médicale : OMIM

Malformations : - LDDDB

- POSSUM

Chromosome : Zurich/ECARUCA

Maladies rares : Orphanet

<http://www.orpha.net>

# Les bases de données

## Renseignements disponibles sur Orphanet :

- encyclopédie médicale décrivant les principales maladies rares
- programmes de recherche, essais thérapeutiques en cours
- laboratoires de diagnostic
- consultations hospitalières spécialisées
- associations de malades
- informations sur les médicaments orphelins
- liens avec autres sites Internet consacrés aux maladies rares
- lettre d'information bi-mensuelle sur les évolutions scientifiques et médicales

# CONCLUSION (1)

Pour la plupart des maladies rares, la **prévalence et l'incidence** ne sont pas connues.

Les chiffres disponibles ont un **faible niveau de preuve**.

Nécessité de réaliser des **enquêtes** ad hoc.

**Histoire naturelle** très mal connue également.

# CONCLUSION (2)

- \* L'immense majorité des maladies rares ont une **incidence** annuelle bien **inférieure à 5/100.000**.
- \* La majorité des maladies rares ont une **prévalence inférieure à 1/100.000**.
- \* Les maladies rares sont, pour les 3/4, des **maladies pédiatriques**.
- \* Les **incapacités générées** par ces maladies sont **sévères**.

# CONCLUSION (3)

« Petit » nombre de malades concernés pour une maladie donnée, mais très nombreuses maladies

⇒ problème de santé publique

Mise en place d' un plan « Maladies Rares » pour répondre aux besoins générés par ses maladies :

- besoins des professionnels et des malades
- besoins en prise en charge et en recherche
- besoins matériels et financiers.