Conférence inaugurale Point sur le 2^e Plan National Maladies Rares

Hélène Dollfus

RARE 2015

CONFÉRENCE INAUGURALE

► Je remercie le Comité et j'excuse Mmes Peton-Klein et Sarnacki.

Les deux PNMR sont un modèle à pérenniser qui mobilise une grande diversité d'acteurs : les associations de patients qui ont été particulièrement actives et productives, les tutelles (c'est-à-dire le ministère de la Santé et le ministère de la Recherche), et différentes autres structures.

Dans la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004, les maladies rares constituaient une priorité de santé publique. Le PNMR1 2005-2008 considérait les maladies rares comme un enjeu social, avec la « prise en compte des plus faibles et des moins nombreux », en assurant une égalité d'accès aux soins et une meilleure qualité de prise en charge et d'accompagnement. En outre, le premier plan s'est appuyé sur les associations, et ce, tant pour son élaboration que son suivi. Il a permis de générer 131 centres de référence, 500 centres de compétences et 54 laboratoires de diagnostic sur le territoire.

Les principes qui ont animé le PNMR1 sont demeurés moteurs pour l'élaboration des axes du PNMR2. D'une manière générale, les PNMR doivent servir les patients et leurs familles.

Le PNMR2 2011-2014 (prolongé jusqu'en 2016) définit 3 axes clés, 15 mesures, 47 actions et 4 focus. Ses 3 axes sont les suivants :

- améliorer la qualité de la prise en charge, en poursuivant trois orientations que sont la Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR), la prise en compte des besoins des patients d'outre-mer et le soutien de l'action des associations maladies rares ;
- développer la recherche sur les maladies rares (avec un focus sur la Fondation maladies rares) ;
- amplifier les coopérations européennes et internationales.

Dans le cadre du PNMR2, un certain nombre de comités se réunissent régulièrement. Le Comité de suivi et de prospective (Cospro), placé sous la direction de la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) et composé de la Secrétaire Générale, de deux Vice-

CHRU de Strasbourg,
France

présidentes, de personnes qualifiées et de représentants de différentes instances, se réunit une à deux fois par an. Le Comité de pilotage se réunit trois fois par an pour assurer le suivi du plan. Un groupe permanent assurant le suivi des centres de référence et des stratégies des filières, ainsi qu'un groupe recherche et un groupe Europe ont été constitués. En parallèle, la BNDMR et des groupes du médicament et du médico-social ont été initiés.

Je vais maintenant vous présenter un bref historique de la période allant de février 2011 à novembre 2015 pour vous faire part de la dynamique du plan. Dès 2011, cinq groupes de travail ont été constitués ; ils portaient sur la méthodologie de labellisation des centres de référence, les filières, l'information et les outils d'amélioration de la prise en charge des patients, les plates-formes nationales de laboratoires de diagnostic approfondi, et la BNDMR.

En 2011, Alain Garcia était le Secrétaire général du plan ; il s'occupait également des relations avec les Agences Régionales de Santé (ARS) et l'Europe. Les nombreuses personnes de la DGOS impliquées dans le PNMR ont pu initier une forte dynamique.

Au cours de l'année 2012, marquée par une progression contrastée de la mise en œuvre du PNMR2, la refonte du référentiel de labellisation, un amendement pour un Rapport Annuel d'Activité standardisé mis en place dans le cadre des Missions d'Intérêt Général (MIG), la mise en place de la BNDMR, l'implémentation du séquençage haut débit des laboratoires de diagnostic, la mise en place du groupe Recherche, l'organisation d'une réunion plénière des 131 Centres de Référence Maladies Rares (CRMR) en décembre, et l'élaboration du cahier des charges pour la mise en place des filières ont été mis en œuvre.

En 2013, le rythme de progression s'est ralenti, notamment du fait des multiples changements de responsables, au sein de la DGOS. Au cours de l'année, la maquette du Rapport Annuel d'Activité a été

élaborée ; la validation par la HAS du référentiel de labellisation était en attente ; le Groupe Permanent a été mis en place ; la procédure de succession a été validée ; l'appel d'offres pour les filières de santé maladies rares (FSMR) a été lancé.

Une réorientation des efforts a été opérée en 2014, avec la mise en fonction du Rapport Annuel d'Activité en juin, la validation du référentiel de labellisation par la HAS, la labellisation des 23 filières en septembre, un décalage sur la délégation du financement des filières, et la mise en place d'un groupe permanent destiné, d'une part, à décider de la stratégie et du périmètre des centres de référence et des filières, et, d'autre part, à préparer l'évaluation de 2016.

2015 est l'année des bilans. Prolongé jusqu'en fin 2016, le PNMR2 est en cours d'évaluation par le Haut Conseil de l'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur (HCERES) et le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP). Leurs rapports sont attendus pour fin 2015. Cette année a été marquée par le démarrage des FSMR (des plans d'action ont été remis en juin) et le lancement de la Mission AVIESAN demandée par le Premier ministre sur la Médecine Génomique et Personnalisée.

L'équipe dédiée aux maladies rares s'est sensiblement réduite au cours de l'année 2015. Cette évolution doit être soulignée car elle interroge l'avenir du PNMR.

La suite de ma présentation portera sur trois focus.

Focus 1 : le référentiel d'évaluation de l'activité

L'activité conduite dans le cadre du PNMR1 a fait l'objet d'une autoévaluation à quatre ans et d'une visite sur site. Ce processus était à la fois flou et trop étalé dans le temps. Un nouveau rapport d'activité, basé sur la méthodologie PIRAMIG – utilisée par toutes les MIG –, a donc été mis en place. Élaborée avec la HAS et l'AERES, cette méthodologie est le fruit de différents groupes de travail constitués dès 2011 ; elle a été mise en place en 2014. Les centres de référence doivent transmettre leur rapport d'activité annuel. En 2016, un comité piloté par la DGOS se réunira pour évaluer l'activité de ces centres. Ces rapports sont longs à remplir (en ligne), mais ils stimulent le dialogue entre les directions des hôpitaux et les équipes. 94 % des centres ont rendu leur rapport d'activité. La visite sur site systématique a été supprimée ; une visite sera organisée si des problèmes sont identifiés dans les centres de référence.

Focus 2 : les Filières de Santé Maladies Rares

Suite à l'évaluation du PNMR1 par le HCSP, des groupes de travail ont été mis en place pour faire évoluer en filières l'organisation des centres de référence et des centres de compétences afin de faciliter l'orientation des patients, améliorer la prise en charge, améliorer la coordination des activités de recherche, mutualiser les moyens de coordination et d'animation, et accroître la visibilité au niveau international, notamment pour les réseaux européens de référence.

Une lettre d'instruction de la DGOS de juillet 2013 précise que chaque filière, structurée autour d'un ensemble cohérent de maladies rares, doit répondre aux finalités suivantes :

- structurer la coordination des CRMR en mutualisant les moyens de coordination et d'animation ;

- faciliter pour toutes les personnes atteintes de maladie rare et pour leur médecin traitant le repérage et l'orientation dans le système de prise en charge ;
- renforcer la coordination de la prise en charge diagnostique, thérapeutique et médico-sociale ;
- organiser la collecte des données cliniques à des fins de suivi et de recherche en assurant leur qualité ;
- impulser et coordonner les actions de recherche ;
- regrouper les ressources et l'expertise au niveau national pour en accroître la visibilité au niveau international, notamment dans la perspective de faciliter leur intégration dans les futurs réseaux européens de référence.

23 filières ont été labellisées en septembre 2015. Un chef de projet et une gouvernance ont été définis pour chacune d'elles. Des réunions de pilotage sont organisées au niveau de la DGOS. Les plans d'action remis en juin 2015 ont été évalués par un comité d'experts indépendants et pilotés par la DGOS. Le rendu des évaluations sera finalisé en novembre 2015. Une nouvelle évaluation est prévue pour avril 2016. Les financements ont évolué puisqu'ils incluent désormais une part fixe et une part variable.

Focus 3 : la recherche et le séquençage

La création en 2012 de la Fondation maladies rares est un élément clé de l'axe B recherche, qui a un fort impact national et international – dans la mesure où elle catalyse les activités académiques et industrielles et s'occupe de nombreux appels à projet.

Le projet d'investissement d'avenir Cohortes Maladies Rares constitue aussi un élément clé dans le paysage des maladies rares.

80 % des maladies rares étant d'origine génétique, le diagnostic moléculaire revêt une importance particulière. Il est notamment assuré par les 54 laboratoires de l'Association nationale des praticiens de génétique moléculaire (ANPGM). À la frontière du soin et du diagnostic, le séquençage haut débit pour le diagnostic des maladies rares se décline à trois niveaux (niveau 1 : séquençage Sanger valable pour un nombre limité de gènes ; niveau 2 : séquençage de « moyen débit » permettant de séquencer plusieurs dizaines de gènes ; niveau 3 : séquençage de l'ensemble des gènes par un exome ou un génome).

Dans le cadre du PNMR2, la phase de mise en place du séquençage de niveau 2 a été relativement rapide. Grâce à des séquenceurs haut débit dits de « pailasse », les laboratoires ont mené avec une certaine rapidité les explorations moléculaires dans des maladies très hétérogènes. 5,6 et 4 millions d'euros ont été alloués en 2011 et 2012 ; ils ont permis d'implémenter le

moyen débit dans les laboratoires. Compte tenu des évolutions technologiques extrêmement importantes sur le séquençage haut débit, le séquençage très haut débit (c'est-à-dire l'exome et le génome) constitue un élément clé du diagnostic. Dès 2011, un groupe de travail a été mis en place dans le cadre du PNMR2 afin d'établir un cahier des charges pour lequel se sont beaucoup investis notamment les professeurs Nicolas Lévy, Thierry Frebourg et Jean-Louis Mandel. S'en sont suivies de nombreuses réunions avec de nombreux intervenants, notamment la DGOS, la DGRI, le CEA, France Génomique, le CNG, etc.

En avril 2015, le Premier ministre a adressé une lettre de mission au Professeur Yves Lévy, le président d'AVIESAN, pour organiser une mission autour du génome et de la médecine personnalisée. Ce courrier met l'accent sur le séquençage du génome entier et l'importance du développement industriel et de la recherche, notamment autour du soin.

Quatre groupes de travail, au sein desquels cohabitent les communautés du cancer, des maladies rares et des maladies communes, ont été créés dans le cadre de la première phase de la mission (de mai à juin 2015). Ils portaient sur les thématiques suivantes :

- la situation internationale et les perspectives à 10 ans ;
- l'innovation et les enjeux industriels ;

- l'état des lieux en France, la recherche et les applications cliniques ;
- les infrastructures et l'organisation.

Ces groupes ont produit un certain nombre de documents. Dans le cadre de la seconde phase, cinq autres groupes de travail ont été constitués ; leurs travaux sont en cours. La communauté des maladies rares a été représentée au sein de ces groupes de travail. Différentes instances, comme l'ANPGM, ont été consultées.

Le PNMR2 s'achèvera fin 2016. La gestion d'un dispositif d'une telle envergure est complexe et implique la mobilisation de tous les acteurs. La suite de ce plan devra être élaborée. Les efforts déployés dans le cadre des deux premiers plans devront être pérennisés avec des moyens adaptés et une structure permettant d'épanouir encore plus la communauté des maladies rares. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.