

# INNOVATIONS 2018

## MALADIES RARES

Une maladie rare, fixée en Europe par une prévalence inférieure à 1 sur 2.000, fait référence à un statut complexe et hétérogène de quelques 6.000 à 8.000 maladies dont 80% sont d'ordre génétique, touchant le plus souvent des enfants. En raison de l'importante hétérogénéité phénotypique, de leur rareté et de leur caractère inhabituel, les patients se heurtent régulièrement à une méconnaissance de la maladie qui s'associe le plus souvent à une **errance** en attente d'un diagnostic précis, et à l'absence de traitement.

Depuis plus de deux décennies, la commission européenne multiplie des initiatives pour qu'à travers ses États membres des mesures concrètes soient élaborées pour les patients et leurs familles. Répondant à cet appel, la Belgique s'est engagée en faveur d'une meilleure prise en charge des maladies rares en élaborant un plan national, en créant et soutenant des structures multidisciplinaires de diagnostic, en s'associant à des réseaux de référence européens et en mettant en place des registres pour rassembler de manière centralisée et uniforme certaines données des patients.

Cet article propose une vue d'ensemble des caractéristiques de ces maladies rares et un inventaire des mesures existantes aussi bien en Europe que dans notre pays.

*Nathalie Lannoy<sup>1</sup>, Marie-Françoise Vincent<sup>2</sup>, Fabienne Lohest<sup>2</sup>, Cédric Hermans<sup>1</sup>*

**MOTS-CLÉS** ► Maladie rare, Orphanet, Plan belge pour les maladies rares, Radiorg, Centre de Génétique Humaine

### What challenges for the management of rare diseases? Current situation in Europe and Belgium

In Europe, a disease is defined as rare when its prevalence is less than 1 in 2,000. The management of patients with rare diseases refers to the complex and heterogeneous status of some 6,000 to 8,000 diseases, 80% of which are of genetic origin. Rare diseases mostly affect children. Due to the large phenotypic heterogeneity, rarity and unusual nature of rare diseases, the affected patients regularly encounter a lack of knowledge regarding their disease, which is most often associated with diagnostic wavering until an accurate diagnosis is made and lack of treatment.

In order to draw attention on and address this issue, the European Commission has been developing initiatives aiming to ensure the development of concrete measures for the patients and their families across its member states for more than two decades.

Responding to this call, Belgium is committed to improving the management of rare diseases and has thus developed a national plan. Multidisciplinary diagnostic structures were created and supported, partnerships with European reference networks were established, and registers were set up in order to centrally and uniformly collect patient data. This article offers an overview of the characteristics of rare diseases, as well as an inventory of existing measures in both Europe and Belgium.

#### KEY WORDS

Rare disease, Orphanet, Belgian plan for rare diseases, Radiorg, Human Genetics Center

### SOMMAIRE

**Quels sont les défis pour la prise en charge des maladies rares : états des lieux en Europe et en Belgique**

### AFFILIATIONS

- 1 Service d'Hématologie, Centre d'hémophilie, Cliniques universitaires Saint-Luc  
av. Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles
- 2 Institut des maladies rares, Cliniques universitaires Saint-Luc,  
av. Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles

### CORRESPONDANCE

Dr. Nathalie Lannoy - Cliniques universitaires Saint-Luc  
Service d'Hématologie, Centre d'hémophilie,  
av. Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles  
nlannoy@dmsnet.be

#### Que savons-nous à ce propos ?

Trente millions de patients en Europe et 660.000 à 880.000 en Belgique sont concernés par une maladie rare. Mais comme il y a 6.000 à 8.000 différentes maladies rares, seul un nombre limité de prestataires de soins peut acquérir une expertise suffisante pour répondre aux besoins spécifiques de ces patients. Ainsi, l'Europe et la Belgique mettent en place des structures et réseaux pour assurer une meilleure prise en charge de tous ces patients quel que soit leur maladie.

#### Que nous apporte cet article ?

Cet article a l'ambition de faire état de la complexité de la prise en charge des maladies rares et de présenter les initiatives européennes et belges dans le cadre d'un meilleur accompagnement des patients et leurs familles.

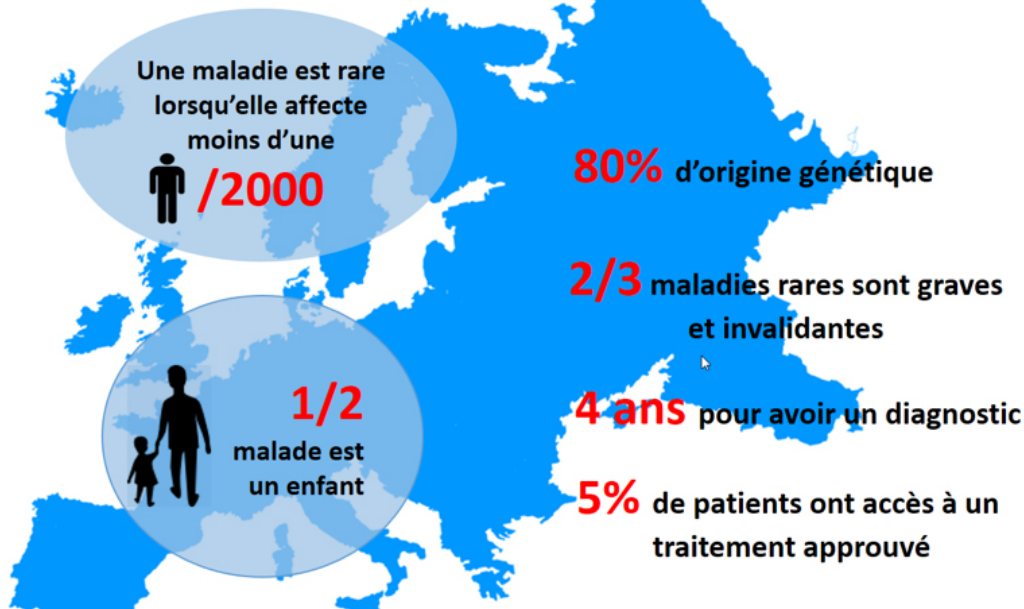
#### What is already known about the topic?

Thirty millions of patients are affected by a rare disease in Europe and 600,000 in Belgium. However, as there are 6,000 to 8,000 different rare diseases, only a limited number of health care providers can acquire enough expertise to meet the specific needs of these patients. Thus, the European Commission and Belgium have set up structures and networks in order to provide comprehensive care for all these patients, regardless of their disease.

#### What does this article bring up for us?

This article aims to address the complexity of the management of rare diseases and to present European and Belgian initiatives aimed at improving the support of these patients and their families.

## 27 à 36 millions de personnes en Europe vivent avec une maladie rare



### INDIVIDUELLEMENT RARE MAIS COLLECTIVEMENT FRÉQUENTE

Pendant longtemps, médecins, chercheurs et décideurs politiques ont ignoré l'existence des maladies rares considérées comme ayant une complexité phénotypique importante, les laissant pour compte et, jusqu'il y a peu de temps encore, ne favorisant que peu de recherche [1].

Le concept « maladies rares » a été introduit pour la première fois lorsque plusieurs pathologistes, impliqués dans les maladies métaboliques, mirent en évidence que beaucoup de ces maladies, pourtant diverses, présentaient toutes un défaut de reconnaissance et de prise en charge [2-4]. Alors que de nombreux médicaments et thérapies ont été développés pour le traitement du cancer, les maladies cardio-vasculaires et autres, moins de 10 traitements ont été mis au point pour l'ensemble des maladies rares dans les années 1973-1983. C'est ainsi qu'en 1983 la *FDA Orphan Drug* aux États-Unis a reconnu la nécessité d'encourager le développement de médicaments pour les maladies rares jusque-là sous-développés. Cette reconnaissance fit tache d'huile en Europe permettant à l'*European Union (EU) Orphan Drugs Regulation* de définir, en 2000, qu'une maladie est rare quand elle a une prévalence inférieure à 0.2% de la population, et d'introduire une nouvelle législation dans le but de fournir des incitations pour le développement de médicaments contre ces maladies [5]. En conséquence de cette reconnaissance, des réseaux de diagnostic et de prise en charge se développèrent en Europe, en Amérique du Nord et dans d'autres parties

du monde. Ces réseaux et prises en charge sont pour la plupart issus de la coopération entre les gouvernements, les instituts de recherche, les associations de patients et l'industrie pharmaceutique.

Si l'incidence semble faible, il y a cependant environ 30 millions de patients concernés par une maladie rare dans la communauté européenne. Ce qui signifie que pas moins de 5 à 6% de la population totale de l'Union Européenne est directement affecté par une maladie rare ou le sera. Une cinquantaine de maladies rares affectent quelques milliers (hémophilie, mucoviscidose, syndrome de Marfan, drépanocytose), quelques centaines (leucodystrophie), voire quelques dizaines de patients (syndrome de Bruck, progéria) à travers le monde [Tableau 1].

Actuellement, on dénombre 6.000 à 8.000 maladies avec approximativement 5 nouvelles pathologies décrites chaque semaine dans les revues scientifiques internationales. Au moins 80% de ces maladies rares sont d'ordre génétique impliquant un ou plusieurs gènes. Ces maladies génétiques concernent 3 à 4 % des naissances, et sont soit héréditaires soit dérivant de mutations génétiques *de novo* ou d'anomalie chromosomique [Tableau 2]. Les autres maladies rares ont plutôt une origine infectieuse (légiellose), toxique (alcoolisation fœtale, softenon), auto-immune (lupus érythémateux), tumorale ou encore non élucidée.

Soixante-cinq pourcents des maladies rares sont graves, chroniques et invalidantes, et peuvent nécessiter des soins spécialisés, lourds et prolongés. Une même maladie peut être rare sur un continent et fréquente sur un autre.

**TABLEAU 1. Exemple de maladies rares fréquentes, moins fréquentes et très rares.**

MALADIES	PRÉVALENCE ESTIMÉE À LA NAISSANCE EN 2018
Trisomie 21*	1/1.000
Syndrome de Klinefelter	1/2.000
Spina Bifida	1/2.000
Maladie de Meunière	1/2.353
Rétinite pigmentaire	1/3.745
Charcot-Marie-Tooth	1/4.000
Neurofibromatose de type 1	1.4694
Syndrome de Brugada	1/5.000
Syndrome de Marfan	1/6.666
Maladie de von Willebrand	1/8.000
Hémophilie A	1/8.928
Sclérose tubéreuse de Bourneville	1/10.000
Syndrome de RETT	1/10.000
Ostéogénèse imparfaite	1/10.000
Atrésie du duodénum	1/11.111
Mucoviscidose	1/13.513
Maladie de Huntington	1/14.286
Phénylcétonurie	1/16.667
Mains et pieds fendus	1/18.518
Syndrome d'Ehlers-Danlos de type 1	1/20.000
Dystrophie myotonique de Steinert	1/22.222
Maladie de Creutzfeldt-Jacob	1/1.000.000
Progéria	1/20.000.000

Ces données ainsi que pour les autres maladies rares non mentionnées dans ce tableau sont disponibles dans les cahiers d'Orphanet [28]

\* La trisomie 21 n'est pas une anomalie rare en soi, mais son incidence à la naissance a diminué significativement dans plusieurs pays, après la mise en place du dépistage prénatal. Par exemple, la prévalence à la naissance est actuellement estimée à 1/2000 naissances vivantes en France <http://www.orpha.net/>

**TABLEAU 2. Hétérogénéité génétique associée aux maladies rares**

CAUSE	TRANSMISSION (RISQUE)	EXEMPLES	
Maladie monogénique (hérité de transmission mendélienne)	Autosomique récessive (25%)	Mucoviscidose, Drépanocytose, Amyotrophie spinale	
	Autosomique dominante (50%)	Maladie de Huntington, syndrome de Marfan, Polykystose rénale dominante, Polypose colique, la neurofibromatose de type 1	
	Dominante lié à l'X (50%)	Syndrome de RETT, hypophosphatémie liée à l'X, Incontinentia Pigmenti, syndrome de l'X-fragile	
	Récessive lié à l'X (25%)	Hémophilie, dystrophie musculaire de Duchenne/Becker, Déficit en G6PD, daltonisme	
Maladie mitochondriale	Un gène muté présent dans l'ADN mitochondriale	Exclusivement maternelle (100%)	MELAS (Myopathie mitochondriale-encéphalopathie-acidose lactique), Neuropathie optique héréditaire de Leber, Syndrome de Leigh
Maladie polygénique ou oligogénique (hérité mendélienne à de multiples loci)	Plusieurs gènes déterminent le phénotype	Aucun gène n'est considéré dominant ou récessif à l'autre	Syndrome de Barrter, maladie de Hirschsprung
Maladie Multifactorielle	Association de variants génétiques (plusieurs gènes) à des facteurs environnementaux et sociaux	Autosomique et récessive 2 à 4%	Obésité, schizophrénie, maladie de Crohn, la fente labiale et palatine
Maladie chromosomique	Présence excédentaire ou absence d'un/partie de chromosome		Syndrome de down, turner, klinefelter, Williams Beuren

Parmi elles, il y a la drépanocytose, la fièvre méditerranéenne, la thalassémie. Cinquante pourcents se développent dès l'enfance et on estime qu'elles sont responsables de plus de 30% de la mortalité infantile (35 % des décès avant l'âge de 1 an, 10 % entre 1 et 5 ans et 12 % entre 5 et 15 ans). Dans la moitié des cas, la survenue d'un déficit moteur, sensoriel ou intellectuel est responsable d'une perte d'autonomie.

La plupart des maladies rares ne peuvent être guéries. Cependant, un traitement adéquat et des soins médicaux appropriés peuvent améliorer la qualité de vie et augmenter l'espérance de vie des patients. Des progrès considérables ont déjà été enregistrés pour certaines maladies comme l'hémophilie où l'espérance de vie des patients atteints d'une forme sévère diagnostiqués précocement, est sensiblement la même celle de la population générale [6]. A l'heure actuelle, moins de 5% de ces patients bénéficient de traitements spécifiques. Il existe approximativement 250 médicaments autorisés pour environ 400 maladies différentes sur les 6.000-8.000 maladies répertoriées comme rares [7].

## CARACTÉRISTIQUES DES MALADIES RARES

La caractéristique la plus importante des maladies rares est leur très grande diversité d'expression touchant toutes les disciplines de la médecine. Certaines maladies rares ne touchent qu'un seul organe ou type d'organe (la peau dans l'épidermolyse bulleuse, la coagulation dans l'hémophilie, les os dans l'ostéogénèse imparfaite). D'autres, qui prennent souvent le nom de syndrome, touchent plusieurs organes (le syndrome d'Alport qui entraîne une insuffisance rénale et une surdité, le syndrome de Prader Willi qui est associé à une hypotonie, une obésité, un retard mental). Enfin, pour une troisième catégorie, tous les organes sont susceptibles d'être touchés. C'est le cas des maladies systémiques telles que le lupus érythémateux disséminé, maladie d'origine auto-immune.

ORPHANET (voir encart) propose une classification rigoureuse des maladies rares sur base d'articles scientifiques, de workshops et validations d'experts. On y retrouve ainsi une classification par spécialité médicale (exemple l'ensemble des maladies respiratoires, cardiaques, neurologiques ... rares) qui est elle-même subdivisée en groupes, et ensuite en sous-types. Par exemple, pour l'hémophilie, cette classification prend la forme suivante : Maladie hématologique rare ⇒ coagulopathie rare ⇒ maladie hémorragique rare ⇒ maladie hémorragique rare par déficit en facteur de coagulation ⇒ maladie hémorragique rare par déficit constitutionnel en facteur de coagulation ⇒ hémophilie ⇒ hémophilie A.

Cette diversité d'expression se retrouve également dans la maladie elle-même. En effet, une même maladie peut avoir une **hétérogénéité phénotypique** (sévérité, âge d'apparition, évolution) qui peut également se manifester au sein même d'une famille, une **hétérogénéité génique** (50 à 100 gènes responsables de la rétinite

pigmentaire) et une **hétérogénéité allélique** (plus de 1000 mutations différentes dans l'hémophilie A). Au-delà de cette hétérogénéité, existent également les variables géographiques (une maladie rare dans un continent ne l'est pas pour un autre) ou encore temporelles (nouvelles maladies émergentes comme l'Ebola, le SRAS ou en déclin/réémergé comme la dengue, la tuberculose).

### Qu'est-ce Orphanet

(<http://www.orpha.net/>)

Orphanet ou portail des maladies rares et des médicaments orphelins est une ressource unique, rassemblant et améliorant la connaissance sur les maladies rares, afin de faciliter et perfectionner le diagnostic, le soin et le traitement des patients atteints de maladies rares. L'objectif d'Orphanet est de fournir des informations de haute qualité sur les maladies rares et de permettre le même accès à la connaissance pour toutes les parties prenantes. Orphanet développe également la nomenclature d'Orphanet sur les maladies rares (Numéro ORPHA), essentielle à l'amélioration de la visibilité des maladies rares dans les systèmes d'information de santé et de recherche. Orphanet a été créé en France par l'INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale) en 1997. Cette initiative est devenue un effort européen à partir de l'an 2000, financée par des contrats de la Commission européenne : Orphanet s'est progressivement transformé en un Consortium de 40 pays, répartis en Europe et à travers le monde. Un point d'entrée belge du site Orphanet a été développé en français et en néerlandais comme exigé par le Plan belge pour les maladies rares (<http://www.orpha.net/national/BE-FR/>).

Malgré cette très grande hétérogénéité, les maladies rares présentent des caractéristiques communes qui sont quasi constantes :

- Elles sont invalidantes entraînant une qualité de vie moindre et une perte d'autonomie.
- Elles s'accompagnent de douleur qui occupe une place importante pour le patient.
- Elles sont incurables. Il n'existe que peu de traitement hormis une médication classique qui peut soulager les symptômes.
- Elles sont rares, évolutives et chroniques.
- Elles engagent le pronostic vital dans presque la moitié des cas.

## DIFFICULTÉS COMMUNES DES MALADIES RARES

La constance pour les maladies rares est le problème du diagnostic. Avec quelques 6.000-8.000 maladies différentes, il n'y a pas de modèle simple, de démarche standard. Il faut donc de nombreux tests et consultations médicales avec, à la clef, un diagnostic souvent erroné. En effet, en raison de la rareté d'une pathologie, il est fréquent que les professionnels de la santé ne possèdent pas entièrement l'expérience en matière de diagnostic, de soutien et de traitement.

Ces dernières années, plusieurs organisations de patients ont menés des études pour identifier les difficultés rencontrées par les patients souffrant d'une maladie rare et leur famille [6,7] :

- **L'errance diagnostique**, c'est-à-dire la période au cours de laquelle un diagnostic pertinent se fait attendre ou n'est pas posé, est d'une durée moyenne de 4 ans. Cela s'explique principalement du fait qu'au début des symptômes, les professionnels ne savent pas qu'ils sont en face d'une maladie rare et orientent d'abord les examens vers des tests généraux. La difficulté de poser un diagnostic correct rapidement a des conséquences dramatiques chez le patient puisque l'errance diagnostique retarde l'obtention d'une assistance et d'un traitement adapté ainsi que le conseil génétique. En 2009, le résultat belge de l'enquête menée par EURORDIS (*Rare disease Europe- The voice of rare disease Patients in Europe*) confirme l'importance de l'errance diagnostique puisque [7] :
  - ✓ Près de 44% des répondants indiquent avoir fait l'objet d'erreur dans le cadre de la recherche du diagnostic de leur maladie
  - ✓ La moitié des patients sans diagnostic attend un diagnostic depuis plus de trois ans
  - ✓ 22% des patients ont consulté plus de 5 médecins, et 7% plus de 10 médecins avant qu'un diagnostic soit enfin posé
  - ✓ 46% des intervenants indiquent que leur « état de malade » n'a pas été reconnu par leur entourage (familial, professionnel, scolaire) tant que le diagnostic n'ait été posé
  - ✓ Pour 78% des personnes souffrant d'une maladie rare, les retards dans l'établissement d'un diagnostic correct ont été responsables de conséquences délétères comprenant le décès (1%), les troubles cognitifs, psycho-sociaux ou physiques, la naissance d'un autre enfant atteint, un mode de vie et un comportement inadapté de l'entourage ainsi qu'un manque de confiance dans la médecine

Ces chiffres belges sont concordants avec les travaux publiés par l'Observatoire français des maladies rares en 2011 présentant les résultats d'une enquête portant, entre autres, sur le thème de l'errance diagnostique, l'accès à

l'information et la prise en charge financière des soins, produits et prestations [8].

- **L'attente du diagnostic** est problématique pour les patients. A l'heure actuelle, les experts s'appuient aussi sur la génétique pour confirmer la maladie. Cependant, les tests génétiques ne permettent pas toujours de déterminer le gène en cause. Cela ne signifie pas que le diagnostic suspecté est erroné car non seulement tous les gènes impliqués dans les maladies rares n'ont pas encore été identifiés mais aussi parce que la technologie de routine ne permet pas de mettre en évidence tous les types d'anomalie génétique. Cette absence de confirmation du diagnostic par l'analyse génétique peut être une source de frustration et d'angoisse pour le patient.
- **L'accès à l'information**. Dans l'étude publiée par l'Observatoire français des maladies rares, 57% des personnes interrogées estiment qu'il y a une lacune dans la transmission claire d'information et que le langage médical est trop peu accessible. Nonante-trois % des sondés estiment qu'Internet a été leur principale source d'information à leur maladie.
- **Le fardeau financier** est également un problème majeur pour de nombreux patients : une personne atteinte est souvent incapable de travailler et dans le cas d'un enfant, un parent doit quitter son emploi pour s'en occuper. En plus, les traitements sont coûteux et pas toujours remboursés par les régimes publics ou les assurances privées. Toujours dans le rapport publié en 2011 de l'Observatoire français des maladies rares, la prise en charge financière non remboursable représente une somme de 100 à 1000€ par an pour 50% d'entre eux. Plus grave, 19% des personnes interrogées déclarent avoir déjà renoncé à des soins, produits ou prestations faute de ressources financières.
- **Peu de traitements efficaces**. Comme chacune de ces maladies rares touche « peu » de personnes, elles sont délaissées car considérées comme peu « rentables » par les sociétés pharmaceutiques. Actuellement, quelque 5% des maladies rares sont associées à un traitement qui permet aux patients de vivre à peu près normalement.

## LES IMPULSIONS EUROPÉENNES POUR AMÉLIORER LA SITUATION : UNE CONSTANTE PROGRESSION DEPUIS LE DÉBUT DU VINGTIÈME SIÈCLE

Afin de stimuler la Recherche et le Développement dans le domaine des maladies rares, les pouvoirs publics, un peu partout dans le monde, ont mis en place des mesures incitatives à l'intention des industriels et des sociétés de biotechnologie de la santé. Les Etats-Unis montrèrent l'exemple en 1983 par l'adoption de l'*Orphan Drug Act*, suivi

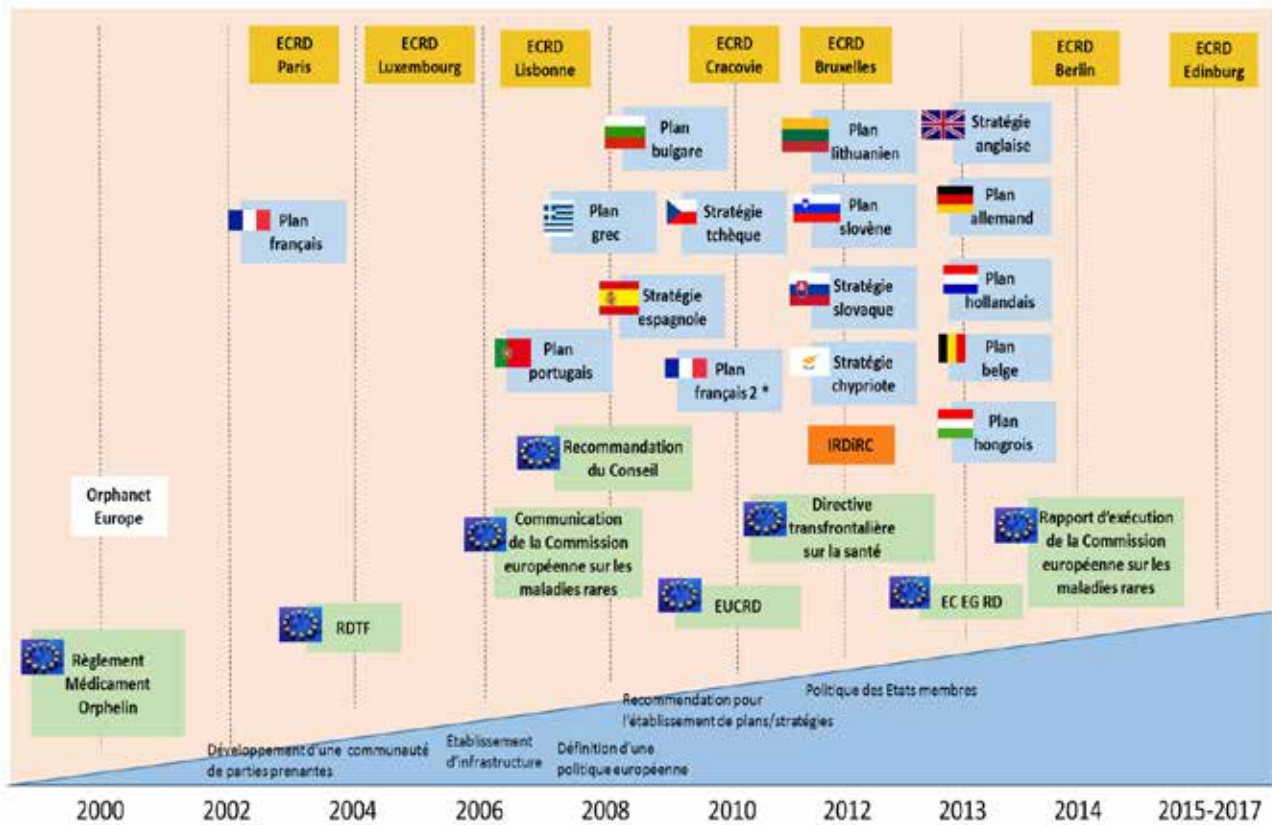
par le Japon et l'Australie en 1993 et 1997 respectivement et la Commission Européenne en 2000.

Pour relever ces défis, l'Europe de la santé s'est dotée au cours du temps de plusieurs structures, réglementations et rapports pour mener à bien ses objectifs [Figure 1] :

- **l'ECRD** (Conférence Européenne sur les Maladies Rares et les Produits Orphelins) dont le but est un rassemblement bisannuel composé de plusieurs acteurs de la communauté des maladies rares en Europe. Les aspects couverts incluent la recherche, le développement de nouveaux traitements, les soins de santé, les services sociaux, les politiques de santé publique et le soutien au niveau national, régional et international.

- L'actuel **EC EG RD** (Commission européen expert group on rare diseases) remplace l'EUCRD (*European Union Committee of Experts on Rare Diseases*) établi en 2009 remplaçant lui-même le RDTF (*European Commission's Rare disease Task Force*) créé en 2004. Ce comité est chargé de conseiller la Commission européenne à l'élaboration de lignes directrices, de recommandations et améliorations, de favoriser les échanges d'expérience, de conseiller la Commission sur la coopération internationale, etc.
- En 2000, un règlement pour les médicaments orphelins [9].

**FIGURE 1. Evolution et initiatives de la politique des maladies rares en Europe (état des lieux en décembre 2014) [29, 30]**



Depuis la fin du XX<sup>ème</sup> siècle, l'Union Européenne (UE) et ses états membres ont adopté une série de textes législatifs définissant la politique européenne dans le domaine des maladies rares afin d'apporter une réelle amélioration des soins aux patients. Elle s'est dotée d'un groupe d'experts qui formule des recommandations clés à l'UE et aux états membres européens afin de garantir une cohérence politique, de directive transfrontalière permettant la création de réseaux d'experts européens dans les maladies rares, d'investissements dans la recherche. Les recommandations européennes ont également permis la mise en place de plans et/ou stratégies dans la majorité des pays européens.

ECRD : Conférence Européenne sur les Maladies Rares et les Produits Orphelins

RDTF : European Commission's Rare disease Task Force

EUCRD : European Union Committee of Experts on Rare Diseases

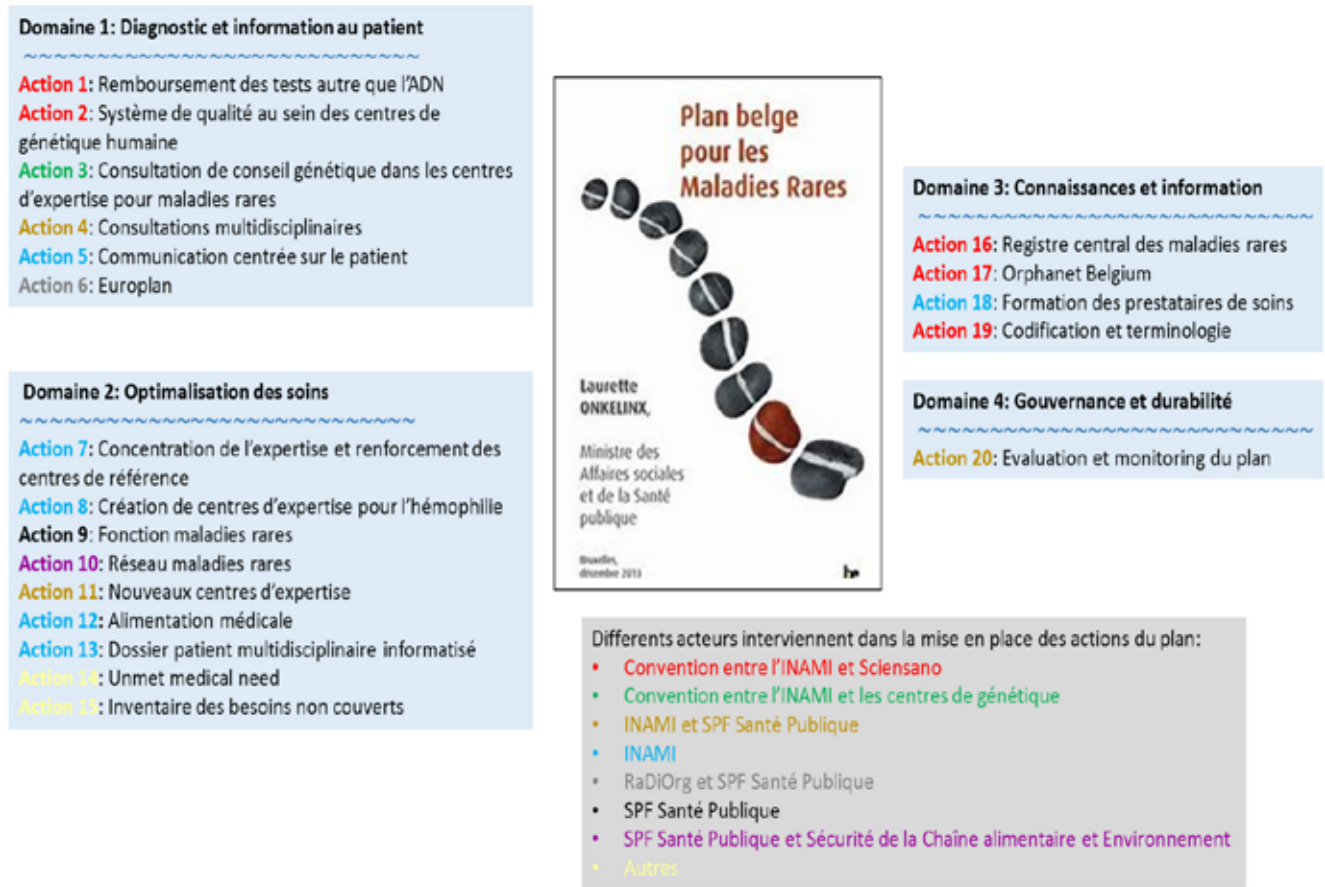
EC EG RD : Commission expert group on rare diseases

IRDiRC : International Rare Diseases Research Consortium

\* Seule la France a déjà terminé l'exécution de son premier plan et en a adopté un second et même un troisième (2018-2022)

- En 2008 et 2009, un rapport de communication de la commission intitulé: « Les maladies rares: un défi pour l'Europe » et une recommandation du Conseil qui invitaient les États membres à mettre en place des stratégies nationales [9]. Ce rapport de communication permet l'élaboration en 2014 d'un rapport d'exécution dont le but était de faire le point sur les progrès réalisés à travers l'Europe et les stratégies mises en place pour les maladies rares [10].
- Une directive transfrontalière sur la santé ou création d'un réseau européen de référence permettent l'interconnexion de plus de 900 équipes médicales à travers l'Europe, dans l'intérêt des patients. En effet, une directive établie en 2011 invite les États membres à créer au sein de l'Union Européenne des « réseaux européens de référence », virtuels, pour permettre de réunir des spécialistes du diagnostic et du traitement des maladies rares et complexes.
- Le rapprochement avec l'IRDiRC (*International Rare Diseases Research Consortium*) en 2012. Le Consortium international de recherche sur les maladies rares a pour objectif de développer 200 nouvelles thérapies pour les maladies rares et de mettre en place des moyens pour diagnostiquer la plupart des maladies rares d'ici 2020.
- **EURORDIS** est une alliance non gouvernementale d'associations de malades, pilotée par les patients eux-mêmes. Elle représente 30 millions de patients atteints par 4000 maladies rares distinctes au sein de l'EU et contribue au développement de politiques publiques qui répondent aux besoins des malades et de leurs familles [11].
- **ERN** (*European Reference Network*). Actuellement au nombre de 24 dans l'EU, ce sont des réseaux virtuels pour permettre aux prestataires de soins à travers l'Europe de se concerter et de lutter contre des affections rares ou complexes nécessitant une expertise et de moyens hautement spécialisés [12].
- Très concrètement, l'Union Européenne préconise plusieurs mesures spécifiques, décrites brièvement ci-dessous, pour que patients et professionnels puissent partager leur expérience et les informations au-delà des frontières [13, 14]:
- **améliorer la reconnaissance et la visibilité des maladies rares.** Internet est devenu l'outil principal de consultation pour un public en quête de recherche d'informations médicales spécialement dans les maladies rares [15]. Dans cette optique, le portail ORPHANET permet de donner des informations sur plus de 5 000 maladies et vise à améliorer la qualité des soins médicaux et à fournir des services spécialisés aux malades ;
- **garantir la codification et la traçabilité des maladies rares dans tous les systèmes d'information sanitaire.** La référence internationale pour la classification des maladies et affections est la Classification internationale des maladies (CIM), coordonnée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) afin de fournir un langage commun permettant à tous les acteurs de se comprendre dans le domaine des maladies rares. Pour cela, Orphanet joue un rôle prépondérant dans la mise en place et l'entretien d'une nomenclature unique et multilingue des maladies rares. Ainsi chaque maladie reçoit un identifiant unique appelé Orphacode Cette nomenclature est également alignée sur d'autres terminologies comme OMIM, CIM, SNOMED-CT, MedDRA, UMLS, MeSH, GARD ;
- **soutenir la préparation de plans nationaux de lutte contre les maladies rares dans les pays de l'UE.** Le *European project for Rare Diseases National Plans development* ou **EUROPLAN**, financé par l'EU et les États membres depuis 2009, a été créé afin de promouvoir des plans nationaux de lutte contre les maladies rares. Ainsi, la Commission européenne a appelé les États membres à établir d'ici la fin 2013 un plan maladies rares. Ce plan vise à élaborer une stratégie pour orienter et structurer les actions relatives aux maladies rares au sein de leurs systèmes de santé et de leurs systèmes sociaux, et à définir des actions prioritaires avec des objectifs et des mécanismes de suivi [Figure 2] ;
- **renforcer la coopération et la coordination au niveau européen.** Un comité d'expert des maladies rares a été établi en 2009 afin d'aider la Commission Européenne à formuler et appliquer des mesures pour le bénéfice de ces pathologies ;
- **encourager la recherche sur les maladies rares et l'élaboration de nouveaux traitements.** En concertation avec la Commission et l'agence européenne pour l'évaluation des médicaments (**EMA**), une politique a été mise en place pour inciter la recherche, le développement et la commercialisation de médicaments destinés à traiter les maladies rares. Ces médicaments sont appelés « orphelins » parce que l'industrie pharmaceutique a peu d'intérêt, dans des conditions normales de marché, à développer et à commercialiser des produits qui ne sont destinés qu'à un petit nombre de patients souffrant de pathologies très rares. Cependant, certaines sociétés pharmaceutiques se sont engagées dans la lutte contre les maladies rares s'associant avec chercheurs, associations de malades, cliniciens, experts et Fondations pour améliorer le quotidien des malades et de leur proche. À ce jour, la Commission européenne a déjà autorisé 111 médicaments orphelins au profit de patients. Les promoteurs responsables de ces médicaments bénéficient d'incitations telles que des dispenses de frais pour les procédures réglementaires, une exclusivité commerciale de 10 ans ainsi d'une assistance à l'élaboration de protocoles, un accès à

FIGURE 2. Plan Belge pour les maladies rares. Plusieurs actions et plusieurs partenaires



la procédure centralisée d'autorisation de mise sur marché, etc. [16];

- **évaluer les pratiques actuelles de dépistage de la population.** La Commission européenne s'est engagée à analyser les stratégies actuelles de dépistage de maladies rares et particulièrement chez le nouveau-né;
- mettre en place **des registres de maladie rare** et une plateforme européenne pour l'enregistrement de ces maladies. En effet, ces **registres et bases de données de patients** sont des instruments importants pour la recherche, l'amélioration et la planification des soins. Ils sont essentiels pour rassembler suffisamment d'échantillons en vue d'analyses épidémiologiques et cliniques. Ils sont également essentiels pour les essais cliniques et peuvent servir à mesurer la qualité, la sûreté et l'efficacité d'un traitement.

## COMMENT S'ORGANISENT LES SOINS DES MALADIES RARES EN BELGIQUE ?

En l'absence de données épidémiologiques, on estime quelques 660 000 à 880 000 personnes sont concernées par une maladie rare en Belgique. L'Union européenne a demandé aux États membres de mettre en œuvre des plans et stratégies pour les maladies rares, afin d'améliorer l'accès et l'équité au niveau de la prévention, du diagnostic, du traitement et de la réadaptation des patients souffrant de maladies rares. La mission formelle pour la mise en œuvre d'un tel Plan d'action belge a été confiée par la ministre des Affaires sociales et de la Santé publique au Fonds Maladies Rares et Médicaments Orphelins géré par la Fondation Roi Baudouin. Basé sur leurs recommandations, le plan belge pour les maladies rares a vu le jour fin 2013 [17]. Ce plan préconise 20 actions ou initiatives concrètes à mettre en œuvre en Belgique s'articulant autour de 3 domaines principaux à savoir un meilleur diagnostic, l'optimisation des soins et une meilleure visibilité pour



chercher les informations. Ce plan est également doté d'une structure de contrôle, composé de membres de l'INAMI, du SPF Santé publique, du nouvel institut de la santé Sciensano et du Cabinet du ministre des Affaires et de la Santé publique, pouvant assurer surveillance, évaluation, coordination et adaptation [Fig 2].

Ce plan belge a pu être développé grâce à l'existence préalable de quelques structures dédiées à la prise en charge des patients atteints d'une affection rare dont nous en détaillerons quelques-unes ci-dessous.

## L'EXPERTISE MÉDICALE

- **Les centres de génétique humaine.** Au nombre de huit, reconnus par l'INAMI, ils ont été créés et organisés par un Arrêté royal en 1987. Véritable pierre angulaire pour le diagnostic et la prise en charge des patients avec maladie rare, leur rôle principal est la réalisation des tests permettant le diagnostic de maladies génétiques et le conseil génétique.
- **Les Fonctions Maladies Rares (FMR).** Les FMR ont vu le jour sous l'impulsion du Plan Belge des maladies rares. Ils sont définis par l'Arrêté Royal du 25 avril 2014 fixant les normes auxquelles une fonction « maladies rares » doit répondre pour être agréée et le rester. [18] La fonction est un terme juridique qui comprend un ensemble d'activités pluridisciplinaires soutenant les soins et le traitement du patient tout en étant accessible à toutes les disciplines de l'hôpital. Comme 80% des maladies rares sont d'origine génétique, seuls les hôpitaux académiques disposant d'un Centre de Génétique peuvent assurer une FMR. Il existe en Belgique 7 FMRs, agréées en 2016, dont une aux Cliniques universitaires Saint-Luc.
- **Centres de référence.** À côté de ces FMR, il existe cinq types différents de centres de référence spécifiques aux maladies rares, conventionnés par l'INAMI, qui proposent une prise en charge des patients à tous les stades de la maladie, du diagnostic à la phase terminale, comprenant les soins de rééducation fonctionnelle, médicaux, paramédicaux, psychologiques et sociaux, ainsi que les modalités de fin de vie.
  1. Sept centres de référence en Mucoviscidose [19]
  2. Sept centres de référence Neuromusculaires (CRMN) regroupant une équipe multidisciplinaire d'experts médicaux et paramédicaux dans le domaine des maladies neuromusculaires [20]
  3. Quatre centres de référence de l'hémophilie. En Belgique, ces centres de référence dispensent des programmes de soins personnalisés chez les patients atteints d'hémophilie mais aussi de trouble de la coagulation de forme rare, chapeautés par un centre de coordination national qui en plus des soins remplit des missions de coordination [21].
    4. Huit centres de référence des maladies métaboliques monogéniques héréditaires rare offrant soins et conseils pour les traitements, le régime alimentaire et les conséquences de la maladie [22]
    5. Six centres de référence des maladies rénales rares pour assurer un support global pour les enfants de 0 à 18 ans atteints d'une maladie rénale. Ils offrent un programme d'accompagnement adapté qui englobe traitement médical mais aussi l'instauration d'un accompagnement psychologique et d'insertion sociale [23]
- **Réseaux maladies rares.** Définis par un Arrêté Royal du 25 avril 2014, ce sont des circuits de soins élaborés dans le cadre d'accords de collaboration juridiquement formalisés. Ils s'adressent à une ou plusieurs maladies rares et/ou à un ou plusieurs groupes de maladies rares. Leur but est d'orienter le patient vers la FMR ou le centre d'expertise le/la plus indiqué(e) pour assurer une prise en charge optimale. Les Cliniques Universitaires Saint-Luc disposent de 4 réseaux maladies rares agréés (hémophilie, maladies neuromusculaires, maladies métaboliques héréditaires et mucoviscidose) [24].
- **La complexité politique en Belgique et la 6<sup>ème</sup> réforme de l'Etat, ont engendré une organisation différente en Flandre et en Fédération Wallonie-Bruxelles.** Les normes, auxquelles doivent répondre une fonction hospitalière, un centre de référence pour les maladies rares sont délivrés par le SPF Santé publique (niveau fédéral) tandis que leurs mises en application sont délivrées par l'Agence des Soins et Santé (niveau régional).
  - » **Le réseau flamand des Maladies rares.** L'Agence flamande Soins et Santé travaille à l'élaboration d'un **Plan stratégique de Soins relatif au Maladies rares** regroupant les quatre hôpitaux universitaires de Flandre et d'un comité de parties prenantes. Ce groupe de projet doit donner une première impulsion à la réalisation d'un manuel de qualité commun pour l'inscription, l'accueil et l'orientation des patients et d'aboutir à un réseau flamand unique pour les Maladies rares pour que tout patient ayant un soupçon d'être atteint d'une maladie rare puisse recevoir, dans les meilleurs délais, le diagnostic le plus précis possible, un traitement et un suivi, et ce à un prix raisonnable.
  - » En Wallonie-Bruxelles, un réseau « maladies rares » regroupant les 3 hôpitaux universitaires, l'IPG, le groupement belge des omnipraticiens, et RADIORG est en cours d'élaboration. Un projet a été soumis à l'AVIQ avec une demande de subsides facultatifs en collaboration avec la Région wallonne et la Fédération Wallonie-Bruxelles.

- **Les registres.** Un registre est une plateforme qui s'efforce de connaître et d'enregistrer tous les cas d'une maladie ou groupe de maladie survenant sur un territoire donné. Les registres autour d'une maladie rare est un registre clinique dont l'objectif est de donner de la visibilité en récoltant les données cliniques, biologiques, radiologiques, génétiques, etc. Ces registres permettent de comparer et d'évaluer des approches thérapeutiques et de prendre des mesures pour améliorer la qualité des soins et la prise en charge. En Belgique, plusieurs registres ont été développés autour des maladies rares et sont sous la responsabilité du service Epidémiologie et Santé publique de Sciensano.

- » Le **Registre de la mucoviscidose (BMR)** et le **Registre des maladies neuromusculaires (BNMDR)** consistent à inclure, dans leur base de données, l'ensemble des patients atteints de ces maladies dans une zone géographique déterminée. Ils tentent d'en étudier les aspects épidémiologiques, de fournir un outil pour évaluer la qualité des soins, de fournir aux chercheurs une base de données pour la recherche scientifique et collaborer avec le Registre européen.
- » Le **Registre central des maladies rares (CRRD)**. L'établissement de ce registre est une des 20 actions du Plan belge pour les maladies rares. La vocation de ce registre est de rassembler, de manière uniforme et centralisée, certaines variables sur les patients atteints d'une maladie rare. Elle constitue une source précieuse d'information pour les associations de patients, les prestataires de soins cliniques et de recherche et une source d'étude épidémiologique, politique de soins, administration, etc.
- Deux registres sont en cours de développement à savoir le **registre de l'hémophilie (BHR)** et le **registre des tests génétiques**.

- Les **ERN (European Reference Network)**. Nous avons vu précédemment que les ERN ont été créés pour permettre aux professionnels de la santé de se concerter à partir de réseaux virtuels [25]. La Belgique participe à 23 des 24 réseaux répartis dans 68 équipes spécialisées de 10 hôpitaux. Les cliniques Saint-luc participent à 9 d'entre eux ; consultables à l'adresse suivante: [https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/belgium.pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/belgium.pdf)

En 2014, l'Institut des Maladies rares a été créé aux Cliniques universitaires Saint Luc. Cette structure organisationnelle reprise sur un site Internet [26], comporte 5 centres de prise en charge conventionnés par l'INAMI spécifiques aux maladies rares, 2 centres conventionnés dont le groupe cible comporte des maladies rares, 12 centres experts qui organisent un accueil spécifique et 14 consultations

multidisciplinaires spécifiques à une maladie ou à un groupe de maladies, le Centre de Génétique ainsi que les Services de support comme la Pharmacie, les laboratoires d'analyse, le Centre de dépistage néonatal, etc.

## LES ASSOCIATIONS DE PATIENTS

**RaDiOrg (Rare disease Organisation)**. RaDiOrg est l'association belge qui chapeaute environ 79 associations de patients atteints d'une maladie rare. Il en existerait plus d'une centaine en Belgique. Leur principale mission est de conscientiser tous les décideurs et les responsables politiques concernés à la problématique des maladies rares. Radiorg est également actif dans le cadre EUROPLAN et travaille actuellement sur l'impact du Plan Belge pour les Maladies Rares sur les patients.

RaDiOrg est également impliqué et actif dans l'organisation de la journée mondiale des Maladies rares. La journée officielle est le 28 ou le 29 février. L'objectif principal de la Journée des maladies rares est de sensibiliser la population et les décideurs politiques. Dans l'édition 2018, des stands d'information ont été dressés dans les 7 hôpitaux universitaires belges dont les Cliniques Universitaires Saint-Luc



PARCE QUE LE 29 FÉVRIER EST RARE, IL A ÉTÉ  
CHOISI POUR METTRE EN AVANT  
LES MALADIES RARES

**L'A.S.B.L. Rare Disorders Belgium (RDB)** est une alliance de personnes isolées et d'associations concernées par les maladies rares. Elle oriente bénévolement, par téléphone, courriel, visite sur place, les malades par le biais de ses conseillers médicaux sans se substituer au médecin traitant. Elle se veut aussi être porte-parole des patients atteints de maladie rare en vue d'influencer les décisions publiques, tant à l'échelon local, régional, fédéral qu'international sur les problèmes de type éthique, scientifique, médical et social spécifiques à ces pathologies.

## LES FONDS

Une dizaine de fonds existe en Belgique orienté sur la recherche des maladies rares. Parmi celles-ci :

- » Le Fonds Maladies rares et Médicaments orphelins géré par la Fondation Roi Baudouin réunit divers partenaires impliqués dans les soins de santé dans le but de stimuler les connaissances relatives aux maladies rares ainsi que le développement et la disponibilité de médicaments orphelins. Il a notamment mis en place le projet « Mind the gap ! » pour la sclérose tubéreuse de Bourneville.
- » **Le Fonds de dotation CSL Behring pour la recherche** a pour objet, directement ou indirectement, de promouvoir et aider des initiatives exemplaires et d'intérêt général visant la recherche médicale et notamment de soutenir financièrement des programmes de recherche dans le domaine des maladies rares et en particulier en immunologie et en hémostase.
- » **Le Fonds Generet.** À l'occasion de la journée mondiale des maladies rares 2018, la Fondation Roi Baudouin a lancé un nouveau fonds, le Fonds Generet, visant à soutenir la recherche sur les maladies rares. Le premier lauréat du Prix est le Pr Miikka Vikkula responsable du laboratoire de génétique humaine de l'Institut de Duve, UCL. Ce nouveau fonds, doté d'un prix de 500.000 euros qui pourra être porté à 1 000 000 €, sous réserve d'un rapport intermédiaire d'avancement positif, couronne ainsi près de 20 ans de travail et de succès dans la recherche des mutations génétiques de certaines anomalies vasculaires, telles que des malformations veineuses ou lymphatiques. Pour en savoir plus sur ce prix, une vidéo peut être visionnée au lien suivant : [https://www.youtube.com/watch?v=epVyc5xu\\_uE](https://www.youtube.com/watch?v=epVyc5xu_uE)
- » **L'Edelweiss Award.** L'Edelweiss Award est l'occasion pour Radiorg de récompenser, chaque année, une personne ou une organisation qui a soutenu d'une manière ou d'une autre les maladies rares en Belgique.
- » Il existe également des fonds axés sur une maladie rare spécifique

## LES DÉFIS DE DEMAIN : LUTTE CONTRE L'ERRANCE DIAGNOSTIQUE, NOUVEAUX TRAITEMENTS ET STRUCTURES ASSURANT UNE PRISE EN CHARGE OPTIMALE POUR LE PATIENT

Diminuer le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic est un défi majeur. Une étroite collaboration entre les soins de première ligne, les centres d'expertise, et les associations de patients par la création de réseaux efficaces devrait permettre un diagnostic plus précoce.

La mise en place de nouveaux traitements se heurte à de nombreuses difficultés dues principalement au nombre restreint de patients et aux difficultés de communication entre les acteurs des soins de santé. Comme évoqué précédemment, les actions européennes devraient permettre d'améliorer cette situation [27]. Par le biais de différentes mesures et incitations, 1469 désignations orphelines et 103 autorisations de mises sur le marché ont été accordées de 2000 à 2015. A la veille de la Journée internationale des maladies rares 2018, la coupole pharmaceutique a annoncé qu'en 2017, 12 nouveaux médicaments innovants ont été approuvés en Belgique par la commission de remboursement (CRM) pour soulager les patients touchés par des maladies rares. *"Sont entre-autre concernés par ces avancées, certains patients atteints d'hémophilie de type B, de fibrose pulmonaire idiopathique ou encore d'un type rare de cancer du sang qui touche les plasmocytes, le "myélome multiple"*.

Une collaboration avec tous les acteurs des soins de santé reste un important axe de défi. Pour répondre à ce besoin, l'introduction de coordinateurs de soins dans les centres d'expertise permet de simplifier et faciliter le parcours du patient. Ils représentent une véritable charnière entre celui-ci et toutes les parties prenantes médicales, paramédicales ou psychosociales en s'assurant de la bonne continuité et mise en place des soins. Le plan belge pour les maladies rares préconise la création de centres d'expertise, et l'implémentation d'une consultation de conseil génétique au sein de chacun de ces centres.

## CONCLUSION

Les maladies rares représentent un défi de santé publique. Les pouvoirs publics se doivent de prendre en charge cette problématique. Face à l'ampleur du travail, l'Union européenne et la Belgique ont décidé d'établir un plan d'action pour les maladies rares et les médicaments orphelins. Le bien-être de quelques 660.000 à 880.000 personnes concernées de loin ou de près par une maladie rare en Belgique bénéficieront de cette réflexion, et de ces aménagements progressifs.

Le Plan belge pour les maladies rares est ambitieux. La mise en place des actions préconisées est un défi important, et devrait permettre d'améliorer la situation des patients atteints d'une maladie rare en Belgique.

## RÉFÉRENCES

1. Ayme, S., [Rare diseases: a long ignored public health problem]. Rev Epidemiol Sante Publique. 2001. 49(4): p. 329-30.
2. PEDIATRICS vol 62 N°6 December 1978, pp. 1056-1060
3. Raine DN. The need for a national policy for the management of inherited metabolic disease. J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol). 1974;8:156-63.
4. Raine DN. Management of inherited metabolic disease. Br Med J. 1972 May 6;2(5809):329-36. Review.
5. EC Regulation 141/2000 on Orphan Medicinal Products
6. Hermans C, de Moerloose P, Dolan G. Clinical management of older persons with haemophilia. Crit Rev Oncol Hematol. 2014 Feb;89(2):197-206. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.07.005.
7. The voice of 12,000 Patients: Experience & Expectations of Patients suffering from a rare disease on Diagnosis & Care in Europe, Result by Country, Belgium, Eurordis. [https://www.eurordis.org/IMG/pdf/voice\\_12000\\_patients/RARE\\_DISEASES\\_BELGIUM.pdf](https://www.eurordis.org/IMG/pdf/voice_12000_patients/RARE_DISEASES_BELGIUM.pdf)
8. [http://www.maladiesraresinfo.org/assets/pdf/Observatoire\\_maladies\\_rares\\_2011\\_Maladies\\_Rares\\_Info\\_Services.pdf](http://www.maladiesraresinfo.org/assets/pdf/Observatoire_maladies_rares_2011_Maladies_Rares_Info_Services.pdf)
9. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:166:0001:0123:fr:PDF>
10. <http://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/1/2014/FR/1-2014-548-FR-F1-1.Pdf>
11. <https://www.eurordis.org/fr>
12. [https://ec.europa.eu/health/ern/networks\\_en](https://ec.europa.eu/health/ern/networks_en)
13. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0007:0010:EN:PDF>
14. [https://ec.europa.eu/health/home\\_fr](https://ec.europa.eu/health/home_fr)
15. Hamilton J.G., Hutson S.P., Frohnmayer A.E., Han P.K., Peters J.A., Carr A.G. and Alter B.P. Genetic information seeking behaviors and knowledge among family members and patients with Inherited Bone Marrow Failure Syndromes. J Genet Couns. 2015 24: 760-770. doi:10.1007/s10897-014-9807-3
16. <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm>
17. [https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/plan\\_belge\\_maladies\\_rares.pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/plan_belge_maladies_rares.pdf)
18. <https://www.absym-bvas.be/fr/lois/2014-20140819161502>
19. <http://www.muco.be/fr/mucoviscidose/centres>
20. [https://www.telethon.be/COORDONNEES-DES-CENTRES-DE-REFERENCE\\_a30.html](https://www.telethon.be/COORDONNEES-DES-CENTRES-DE-REFERENCE_a30.html)
21. <http://www.ahvh.be/fr/accueil/17-fr/nouvelles/355-centres-specialises-de-l-hemophilie>
22. [http://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/liste\\_centre\\_reeducation\\_conventionne\\_7890\\_fr.pdf](http://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/liste_centre_reeducation_conventionne_7890_fr.pdf)
23. <http://www.inami.fgov.be/fr/themes/cout-remboursement/maladies/renale/Pages/maladies-renales-intervention-traitement-enfants-adolescents-centres-specialises.aspx#.WzzayWe7qpp>
24. <https://www.absym-bvas.be/fr/lois/2014-20140819162009>
25. [https://ec.europa.eu/health/ern/networks\\_en](https://ec.europa.eu/health/ern/networks_en)
26. [www.institutdesmaladiesrares.be](http://www.institutdesmaladiesrares.be)
27. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:fr:PDF>
28. [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence\\_des\\_maladies\\_rares\\_par\\_prevalence\\_decroissante\\_ou\\_cas.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_cas.pdf)
29. Rodwell C, Aymé S. Rare disease policies to improve care for patients in Europe . Biochim Biophys Acta. 2015; 1852(10 Pt B):2329-2335. doi: 10.1016/j.bbdis.2015.02.008.
30. Aymé S, Rodwell C. The European Union Committee of Experts on Rare Diseases: three productive years at the service of the rare disease community. Orphanet J Rare Dis. 2014 Feb 28;9:30. doi: 10.1186/1750-1172-9-30.