

available at www.sciencedirect.comjournal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REURG/>

MISE AU POINT

Maladies rares : quelles sources d'information pour les professionnels de santé et les malades ?

Rare diseases: what sources of information for health care professionals and for patients?

S. Ayme*, A. Rath, V Thibaudeau, B. Urbero, V Fonteny, M. Levi-Strauss

Plateforme maladies rares, Inserm SC11, 102, rue Didot, 75014 Paris, France

Disponible sur internet le 04 juin 2007

MOTS CLÉS

Maladies rares ;
Maladies génétiques ;
Information ;
Internet ;
Base de données

Résumé Le concept de maladies rares est né aux États-Unis au début des années 1980 au travers du combat d'une association de malades qui voulait obtenir le développement de médicaments pour les maladies qui les concernaient et qui étaient rares. L'Europe ne devait adopter un règlement pour les médicaments orphelins qu'en 1999, à l'initiative de la France. En Europe, une maladie est dite rare lorsque sa prévalence est inférieure à 1/2000. C'est en effet, le seuil à partir duquel la maladie n'est plus enseignée dans le cursus médical et le marché économique est trop réduit pour intéresser les industriels. L'information est perçue par tous les acteurs comme étant le point central de la problématique soulevée par la rareté des maladies. Pour répondre aux besoins, un serveur d'information a été créé en 1997 par la Direction générale de la santé et l'Inserm accessible à l'adresse : www.orphanet.fr. Le concept de base d'Orphanet est d'offrir une information synthétique sur chacune des maladies rares et un répertoire des services experts en Europe. Pour servir les besoins spécifiques des urgentistes, une nouvelle série de documents sur les situations d'urgence en rapport avec des maladies rares est en développement, en partenariat avec les sociétés savantes d'urgentistes. Ces textes de recommandations de bonne pratique visent à faciliter la prise en charge des malades en urgence.

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Internet;
Genetic diseases;
Information leaflet;
Reimbursements;
Patient's associations

Abstract The concept of rare diseases originated in the USA in the early eighties thanks to a patients' advocacy group which wanted to see drugs developed for their very rare disease. Europe adopted a regulation to stimulate the development of orphan drugs in 1999, following active lobbying by France. In Europe a disease is considered to be rare when its prevalence is lower than 1 in 2.000. This is the threshold below which the disease is not taught to medical students and the market is considered to be too limited to be of interest to pharmaceutical companies. Information is perceived as the key issue in relation to the rarity of the disease.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : ayme@orpha.net (S. Ayme).

Responding to this need in 1997, the French Ministry of Health and the French Health and Research Institute (Inserm) established an information service (www.orpha.net). The Orphanet concept is to offer a summary of information on each rare disease and a directory of expert services in Europe. To serve the needs of professionals facing emergency situations, a series of factsheets is being developed, in partnership with learned societies to support good practice in the field of emergency medicine for rare diseases.

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Concept de maladie rare

Émergence du concept de maladie rare

Le concept de maladies rares est né aux États-Unis au début des années 1980 au travers du combat d'une association de malades qui voulait obtenir le développement de médicaments pour les maladies qui les concernaient et qui étaient rares. Tous les industriels du médicament interpellés faisaient état de l'impossibilité d'investir dans la recherche et le développement pour des marchés potentiels très étroits. De là, est née l'idée d'un règlement spécifique pour les médicaments orphelins adopté par le congrès américain en 1983. L'analyse était juste puisque 306 médicaments orphelins sont maintenant disponibles sur le marché américain. Dans le même temps un bureau des médicaments orphelins a été mis en place à la « Food and Drug Administration » et un « Office of Rare Diseases » a été ouvert au « National Institute of Health ». Cette initiative a été suivie par Singapour en 1991, le Japon en 1993, l'Australie en 1998.

L'Europe ne devait adopter un règlement pour les médicaments orphelins qu'en 1999, à l'initiative de la France [1]. Entre temps, la société française avait été sensibilisée dès 1987 aux maladies rares grâce au téléthon organisé par l'Association française contre les myopathies, puis par le programme génome qui utilisait les maladies rares d'origine génétique comme outil de localisation puis d'identification des gènes humains. Grâce à ces recherches génétiques, des collections de données se sont constituées, des liens entre chercheurs et associations de malades se sont établis et beaucoup de maladies sont sorties de l'ombre. L'arrivée des nouvelles technologies de l'information au milieu des années 1990 devait faire le reste, permettant à des millions de personnes isolées de s'identifier, de se regrouper et de se faire entendre et permettant enfin de diffuser le savoir détenu par quelques experts pour l'usage du plus grand nombre.

Définition de « maladie rare »

En Europe, une maladie est dite rare lorsque sa prévalence est inférieure à 1/2000 [2]. C'est en effet, le seuil à partir duquel la maladie n'est plus enseignée dans le cursus médical et le marché économique est trop réduit pour intéresser les industriels. C'est le seuil adopté par la France et d'autres pays européens mais pas tous, certains ayant fixés des seuils de prévalence beaucoup plus bas pour parler de maladie rare : 1/10 000 au Danemark et en Suède, 1/50 000 en Grande Bretagne. La définition est au contraire plus géné-

reuse aux États-Unis où le seuil est fixé à 1/1000. La définition étant basée sur la prévalence, certaines maladies sont rares alors même que leur incidence est élevée, du fait de la brièveté de l'espérance de vie. Il en va ainsi de la sclérose latérale amyotrophique et de beaucoup de cancers.

Les maladies rares se rencontrent dans toutes les spécialités médicales et peuvent même constituer l'essentiel de la pratique de certaines d'entre elles comme la néphrologie pédiatrique, l'oncologie pédiatrique et la génétique médicale.

Nombre de maladies rares

La question sur le nombre de maladies rares actuellement identifiées n'a pas de réponse, car elle dépend de la définition de ce qu'est une maladie. Plus notre savoir scientifique augmente, plus les maladies peuvent être divisées en entités plus spécifiques. Néanmoins, sur la base d'une définition phénotypique, on peut avancer le chiffre de 5000 maladies comme chiffre minimum. Il s'en décrit environ une nouvelle par semaine dans la littérature médicale. L'immense majorité d'entre elles sont des maladies génétiques.

Information sur les maladies rares

Problématique de l'information

L'information a été perçue par tous les acteurs comme étant le point central de la problématique soulevée par la rareté des maladies, particulièrement avant la disponibilité d'internet. Le peu d'information existant est dispersé et peu accessible pour les non-spécialistes. Il est impossible d'accéder à des recommandations pour la pratique clinique. Pour être utiles à la recherche clinique, les données doivent être recueillies dans de multiples lieux et partagées. Les essais cliniques ne peuvent être que multicentriques et internationaux. La fragmentation de l'information et de l'expertise requiert donc une approche spécifique. Cela a été perçu par les acteurs à l'origine de la prise en compte des maladies rares comme une problématique de santé publique et des initiatives pour apporter des solutions ont été mises en place. En France, un groupe de travail réuni en 1996 à l'initiative d'Annie Wolf qui était en charge de la mission des médicaments orphelins au ministère de la Santé, a préconisé la création d'un serveur d'information sur internet à destination des professionnels de santé mais ouvert à tout public. Ce fut Orphanet qui devait devenir au fil du temps le site internet n° 1 dans le monde, dédié aux maladies rares et aux médicaments orphelins.

Dans le même temps, de très nombreuses initiatives de mise à disposition sur internet de ressources existantes virent le jour. La base de données des maladies et gènes humains développés par V. McKusick [3] devint accessible à tous en ligne au moment où l'édition papier annuelle pesait plus de quatre kilos, une limite difficile à dépasser. Les sociétés savantes mirent en ligne leurs recommandations et des encyclopédies commencèrent à se développer dans des cadres publics comme privés. L'accès grand public aux ressources documentaires, en particulier à la liste des publications scientifiques, permit soudain de faire le tour du savoir scientifique sur une maladie à condition de comprendre l'anglais, de savoir utiliser pertinemment les mots clés pour les requêtes et d'accéder physiquement aux articles si besoin. En quelques années la problématique a radicalement changé, ayant débuté avec la quasi-impossibilité d'accéder à l'information pour finalement faire face à un trop plein d'information difficile à synthétiser. Si le chercheur a les ressources en temps nécessaire pour réaliser une étude bibliographique approfondie, le médecin, lui, entend accéder à une information directement pertinente pour lui et donc synthétisée par d'autres. C'est ainsi, trouvé posée rapidement la problématique de la crédibilité des sources. Plusieurs chartes de qualité se sont développées dont : le HONcode « HONConduct385483 » (<http://www.hon.ch/HONcode>), le eHealth Code of Ethics (<http://ihealthcoalition.org/ethics/ehcode.html>), les « Guidelines for Medical and Health Information Sites on the Internet » de l'American Medical Association (<http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1905.html>), et les recommandations du Conseil national de l'ordre des médecins français (<http://www.conseil-national.medecin.fr>).

Problématique de l'information dans le plan national maladies rares

Dans le cadre des orientations définies par la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004 et, notamment dans le cadre du plan relatif aux maladies rares, les besoins en termes d'information ont été définis (voir le Plan national maladie rare disponible sur le site du ministère de la Santé et sur la page d'accueil d'orphanet). L'axe n° 3 de

ce plan préconise de : « Développer une information pour les professionnels de santé et le grand public concernant les maladies rares » et plus particulièrement les mesures suivantes :

« Améliorer l'information disponible sur internet en langue française, en faisant d'Orphanet un portail référent permettant d'accéder à l'ensemble des informations sur les maladies rares et en créant de nouveaux services à destination des professionnels de santé (aides au diagnostic ou à l'orientation dans le système de soins, conduites à tenir en situation d'urgence...), et à destination des partenaires sociaux (aides pour les démarches d'intégration scolaire ou professionnelle, compensation du handicap, aides techniques et financières) ».

Services d'Orphanet

Pour répondre à tous ces besoins Orphanet met à disposition de nombreux produits à destination des professionnels et des malades sur un site en libre accès, accessible à l'adresse : www.orphanet.fr. L'audience d'Orphanet augmente régulièrement depuis sa création (Fig. 1). Le site est consulté par 20 000 utilisateurs par jour dans six langues (données décembre 2006). Les utilisateurs sont à 20 % français. Les autres viennent de plus de 150 pays.

Une enquête en ligne a été menée en avril 2006, auprès de 1012 utilisateurs du site francophone. Elle montre que nous servons tous les types de public (Fig. 2), la moitié est constituée d'utilisateurs réguliers (Fig. 3).

Services pour tout public

Le concept de base d'Orphanet est d'offrir une information synthétique sur chacune des maladies rares et un répertoire des services experts en Europe.

Le site donne accès à une base de données des maladies rares couvrant 4300 maladies à ce jour. Chaque maladie est décrite par un nom principal et ses synonymes, et est indexée pour donner accès directement aux références des articles internationaux sur la maladie. La liste totale des maladies rares est accessible directement.

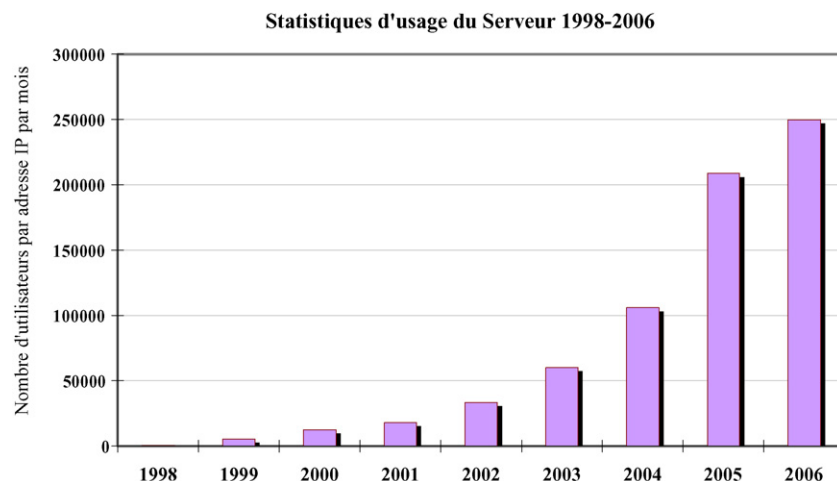


Figure 1 Distribution du nombre d'utilisateurs du site Orphanet au cours des dernières années.

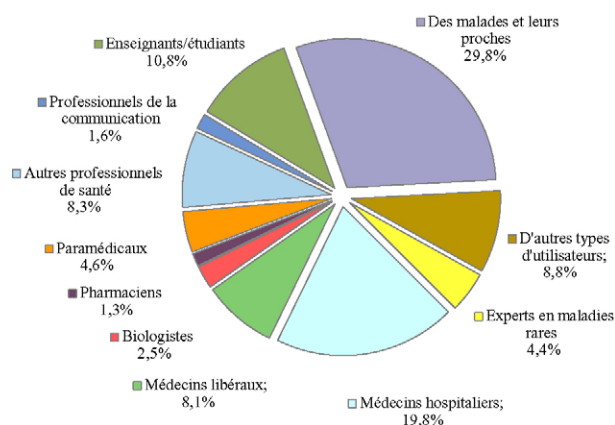


Figure 2 Distribution des types d'utilisateurs du site Orphanet.

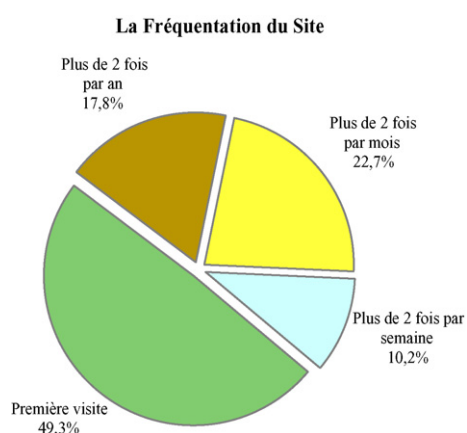


Figure 3 Distribution des types d'utilisateurs du site Orphanet en fonction de la fréquence de leur usage du site.

Chaque maladie est interfacée avec les autres sites d'information à travers le monde. À ce jour 5205 adresses URL distinctes sont répertoriées.

Chaque maladie est aussi interfacée avec une encyclopédie documentant plus de 2000 maladies, écrite par des experts de renommée internationale et validée par un comité de lecture européen. Systématiquement écrite en français et en anglais, les résumés des articles sont traduits en allemand, italien, espagnol et portugais. Pour les maladies rares les moins rares, des articles de synthèse sont écrits par des experts internationaux.

Orphanet a entrepris la production d'une encyclopédie pour le grand public en partenariat avec maladies rares info services, les centres de référence et les associations de malades. À ce jour 90 textes ont été produits sur les maladies pour lesquelles l'information est la plus demandée.

Le répertoire des services spécialisés en Europe donnant de l'information sur plus de 2000 consultations expertes dont les centres de référence français, sur les laboratoires de diagnostic offrant des tests, sur les projets de recherche en cours, les essais cliniques, les registres et les associations de malades. Ainsi l'activité de 2990 professionnels français est répertoriée. Ce répertoire des services permet à chacun d'identifier la consultation spécialisée à laquelle se référer, l'expert à interroger, le laboratoire auquel

Tableau 1 Composition du comité scientifique d'Orphanet

Frédéric Bargy (chirurgie pédiatrique), François Baud (toxicologie), Nicole Baumann (maladies métaboliques adultes), Jérôme Bérard (chirurgie orthopédique pédiatrique), Claudine Blanchet-Bardon (dermatologie), Agnès Bloch-Zupan (odontologie), Damien Bonnet (cardiopédiatrie), Philippe Chanson (endocrinologie), Jean-Alain Chayvialle (gastroentérologie), Jean-François Cordier (pneumologie), Philippe Coubes (neurochirurgie), Marc Delpech (biochimie), Louis Dubertret (dermatologie), Denis Duboc (cardiologie), Jean-Louis Dufier (ophtalmologie enfant), Bruno Eymard (maladies neuromusculaires), Evelyne Ferrary (ORL adulte), Béatrice Fervers (oncologie), Alain Fischer (immunologie enfant), Antoine Flahault (épidémiologie), Bertrand Fontaine (neurologie adulte), Emmanuelle Girodon (biologie moléculaire), Marie Gonzales (foetopathologie), Jacques Grill (oncologie pédiatrique), Pierre-Jean Guillausseau (diabétologie), Loïc Guillevin (médecine interne), Emmanuel Heron (médicaments orphelins), Xavier Jeunemaitre (médecine vasculaire), Dominique Joly (néphrologie adulte), Didier Lacombe (dysmorphologie), Martine Le Merrer (maladies osseuses), Marion Leboyer (psychiatrie), Pascale de Lonlay (maladies métaboliques), Patrice Lopes (gynécologie), Xavier Mariette (rhumatologie), Patrick Niaudet (néphrologie enfant), Paquita Nurden (hématologie), Philippe Orcel (anomalies de la trame osseuse), Luc Paris (parasitologie), Gérard Ponsot (neuropédiatrie), Pierre Quartier (rhumatologie enfant), José Sahel (ophtalmologie adulte), Jacques Schmitz (gastroentérologie enfants), Maïté Tauber (endocrinologie enfant), Dominique Valla (hépatologie), Marie-Paule Vazquez (chirurgie infantile), Michel Vekemans (cytogénétique), Alain Verloes (dysmorphologie), Jean-Louis Vildé (infectiologie).

envoyer un prélèvement, le chercheur avec lequel collaborer et surtout l'association de malades qui peut aider la personne malade à rompre son isolement.

Toutes les données mises en ligne sont validées par un comité scientifique représentant toutes les disciplines médicales (Tableau 1).

Au-delà de l'encyclopédie et du répertoire des services experts, Orphanet offre aussi d'autres produits ciblés sur certaines catégories d'utilisateurs.

Services à destination des malades et de leur entourage

L'ensemble du site est accessible aux malades et à leurs familles, sans restriction. Des textes en langue française sur les maladies, rédigés dans un style non technique, leur sont particulièrement dédiés.

Un service d'enregistrement en ligne de personnes malades volontaires pour participer à la recherche clinique est disponible sur le site. Les personnes enregistrées sont informées dès qu'une recherche les concernant débute.

Orphanet offre un système d'enregistrement en ligne (ou par téléphone à travers maladies rares info services 0810 63 19 20) des personnes malades souhaitant être mises en contact avec d'autres.

Orphanet développe des modules de formation interactifs, à destination du grand public et des professionnels, sur les sujets transversaux aux maladies rares, tels que la transmission des maladies génétiques, la consanguinité, le

caryotype... Un pictogramme indique le niveau de formation requis pour pouvoir utiliser le module.

Toutes les associations de malades qui en font la demande sont référencées sur Orphanet et l'information est accessible par nom d'association ou par maladie concernée. Un lien est systématiquement établi avec le site internet de l'association. Ce service concerne 305 associations en France et 1543 en Europe.

Orphanet propose aux associations et aux chercheurs des services gratuits d'hébergement et de création de sites web.

Services aux professionnels de santé

Grâce au Plan national maladies rares et à de nouveaux partenariats, de nombreux produits sont maintenant à la disposition des professionnels de santé pour les aider dans leur mission de diagnostic, de prise en charge et de recherche clinique.

Orphanet offre la seule ressource documentaire organisée au monde sur les maladies rares. Chaque maladie est décrite par l'ensemble de ses synonymes, indexée à l'aide des systèmes de codage internationaux, classée par spécialité médicale, par classe de prévalence, par mode d'hérédité, par âge d'apparition des manifestations cliniques. La liste des maladies est disponible et mise à jour mensuellement. Cette ressource documentaire est au service des experts en systèmes d'information, des cliniciens et des chercheurs.

Orphanet produit des articles de synthèse en langue française, en partenariat avec des journaux :

- la presse médicale ;
- les annales d'endocrinologie ;
- la revue neurologique ;
- revue du praticien.

Les articles sont publiés à la fois sur le site d'Orphanet et dans le journal, assortis du logo d'Orphanet.

Pour assurer plus de visibilité à l'encyclopédie anglophone et offrir aux auteurs une indexation sur Medline, Orphanet a lancé un journal électronique en libre accès avec Bio.Med.Central en mars 2006 : Orphanet Journal of Rare Diseases (www.ojrd.com).

Afin de contribuer à l'amélioration de l'identification des maladies rares par les non-spécialistes, un système d'aide au diagnostic a été mis en ligne. Il permet de chercher toutes les maladies rares en croisant des signes et symptômes choisis dans un thésaurus. Ce système est déjà fonctionnel pour 2300 maladies et devrait les couvrir toutes d'ici trois ans.

Pour servir les besoins spécifiques des urgentistes, une nouvelle série de documents sur les situations d'urgence en rapport avec des maladies rares est en développement, en partenariat avec les sociétés savantes d'urgentistes. Ces textes de recommandations de bonne pratique visent à faciliter la prise en charge des malades en urgence.

Pour les professionnels de santé qui n'ont pas accès à internet ou des difficultés d'accès dans l'exercice de leur profession, le contenu de la base de données est publié sous la forme d'un annuaire papier, par ordre alphabétique de maladie. La prochaine édition, prévue à l'automne 2007,

sera distribuée gratuitement à ceux qui en font la demande. Le formulaire de commande est sur la page d'accueil du site www.orphanet.fr.

Services aux chercheurs et aux industriels

Orphanet est aussi un outil à destination des chercheurs, des industriels, des gestionnaires de la santé et de la recherche et des décideurs politiques.

Un service d'aide au partenariat entre chercheurs et industriels a été ouvert en juin 2004. Le site www.orphanchange.org a été développé pour faciliter le partenariat entre les chercheurs et les industriels dans le domaine des médicaments orphelins, des dispositifs médicaux pour les maladies rares et des outils diagnostiques. Il donne accès à une base de données de projets de recherche valorisables et pour lesquels un partenariat industriel est envisagé.

Orphanet offre par ailleurs, des prestations aux chercheurs ayant des difficultés pour identifier le bon contact industriel et aux industriels qui souhaitent des données spécifiques ou des conseils.

Depuis quatre ans, deux newsletters électroniques diffusent l'information scientifique, médicale et politique sur les maladies rares et les médicaments orphelins à un lectorat de plus en plus large. À ce jour 5800 personnes sont abonnées à OrphaNews France et 8400 à OrphaNews Europe. Ces newsletters couvrent l'information scientifique mais aussi politique et événementielle et jouent un rôle de trait d'union entre les acteurs en diffusant les appels à collaboration ou à inclusion de malades dans les essais cliniques. L'abonnement est gratuit. Il suffit de mettre son adresse électronique dans la rubrique OrphaNews accessible sur la page d'accueil d'Orphanet.

Conclusion

Si l'on ne peut attendre de chaque professionnel de santé qu'il soit au fait de toutes les maladies rares et de toutes les avancées récentes de la science, tous devraient maintenant prendre conscience de leur existence et s'approprier les moyens de s'informer au moment où cela sera rendu nécessaire par leur exercice professionnel. L'accessibilité de l'information est maintenant réelle, tant pour les soignants que pour les malades et leur entourage. Les professionnels ont ainsi la responsabilité de guider les patients les moins autonomes [4] vers des sources d'information validées et vers des associations de malades.

Références

- [1] Orphan Diseases in <http://mednet3.who.int/prioritymeds/report/index.htm>.
- [2] Aymé S. Les maladies rares : un problème de santé publique longtemps ignoré. *Rev Epidemiol santé publique* 2001;49: A329-A330.
- [3] McKusick VA. Mendelian inheritance in man and its online version, OMIM. *Am J Hum Genet* 2007;80(4):588-604 (Épub 2007 Mars 8).
- [4] Nabarette H, Lemerchin H, Aymé S. Accès à l'information médicale sur internet: les inégalités observées dans l'audience d'un site web. *Rev Épidemiol santé publique* 2005;53:211-6.