



Italie

M. El Hachem, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Rome ; G. Tadini, Università di Milano - Sezione, Milan ; G. Zambruno, Istituto Dermopatico dell'Immacolata - IRCCS, Rome

La prise en charge des maladies rares en Italie s'organise autour de l'Istituto Superiore di Sanità avec des centres de référence régionaux et interrégionaux

La législation italienne dans le domaine des maladies rares est régie par le Décret n° 279 du 18/05/2001. Une maladie est dite rare si, selon les critères de l'Union Européenne, sa prévalence est inférieure à 1:2.000. La liste établie en Italie comprend 284 maladies et syndromes rares (on estime qu'il en existe environ 5.000). Ce décret prévoit la création d'un réseau national de centres de référence régionaux et interrégionaux pour le diagnostic et la prise en charge des maladies rares. Ce décret définit également le rôle de l'Istituto Superiore di Sanità dans le domaine des maladies rares. Ce décret devait être mis à jour tous les 3 ans, ce qui n'a pas été fait jusqu'à maintenant.

- Les centres de référence régionaux

Les centres de référence régionaux sont responsables de:

- Établir le diagnostic, y compris biochimique et moléculaire, de maladies spécifiques et de communiquer un certificat
- Assurer au patient une prise en charge et un suivi adaptés, également par le biais d'une collaboration avec les médecins généralistes
- Conserver les dossiers des patients et communiquer tout nouveau cas de maladies au registre national

Les critères régionaux pour la reconnaissance des centres ne sont pas homogènes. Il n'y a pas de suivi de l'activité des centres et ils ne disposent d'aucun financement spécifique.

Toutes les régions italiennes ont identifié un centre de référence régional pour les maladies rares et ont initié un registre pour les maladies rares. La liste des centres de référence est disponible sur le site internet du Centre National pour les Maladies Rares (<http://www.iss.it/cnmr/>), et pour certaines régions sur leur site régional (comme par exemple le site de la région Emilia Romagna - <http://www.saluter.it/malattierare/>). Les premières données épidémiologiques devraient être disponibles au Centre National pour les Maladies Rares à l'automne 2009.

- Les centres de référence interrégionaux

Les centres de référence interrégionaux sont responsables de :

- Cordonner les activités des centres régionaux et de s'assurer, quand elles sont disponibles, du suivi des recommandations pour le diagnostic et la prise en charge thérapeutique,
 - Apporter son soutien aux médecins généralistes concernant les maladies rares et les médicaments disponibles,
 - Participer à la formation du personnel de santé et à la prévention des maladies rares,
 - Diffuser l'information et sensibiliser le public aux maladies rares et avoir des liens avec les associations de patients,
- Jusqu'à présent, aucun centre interrégional pour les génodermatoses n'a encore été identifié.

- Le centre national pour les maladies rares de l'Istituto Superiore di Sanità (ISS)

Le centre national pour les maladies rares a pour mission de :

- Coordonner les activités épidémiologiques, cliniques et de recherche dans le domaine des maladies rares,
- Réunir les données des registres nationaux pour les maladies rares et les organiser en un registre national,
- Établir des recommandations pour la prise en charge des maladies rares,
- Coordonner et accorder des projets de recherche.

- L'Agence Italienne du Médicament : Agenzia Italiana del Farmaco

L'Agenzia Italiana del Farmaco est responsable de promouvoir les investissements dans le domaine de la recherche et du développement et de garantir, à travers la simplification des procédures d'enregistrement des médicaments, un accès rapide à des produits médicaux innovants et aux médicaments orphelins pour les maladies rares.

- La prise en charge des soins des patients atteints de maladies rares

Le système national de soins prend en charge :

- Tous les coûts liés aux examens pour établir le diagnostic y compris le diagnostic moléculaire et le diagnostic prénatal,
- Les coûts des examens de laboratoire, des consultations chez les spécialistes et les hospitalisations,
- Les coûts des médicaments, des dispositifs médicaux et dans certaines régions les émoullissants, les antiseptiques, les suppléments diététiques, les crèmes solaires écran total, les pansements et bandages.

En revanche, les transports ne sont pas pris en charge.

- Les recommandations nationales pour la prise en charge des patients atteints de maladies rares

Le centre national pour les maladies rares de l'Istituto Superiore di Sanità est en charge d'établir des recommandations pour le diagnostic, le suivi et le traitement des maladies rares. Ces recommandations sont préparés par un groupe d'experts suivant la méthode Delphi.

Les génodermatoses reconnues par le système de soins en Italie

- Les génodermatoses ciblées par les partenaires du projet TAG prises en charge par le système de soins italiens

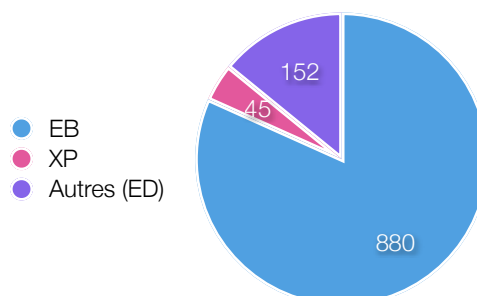
Les génodermatoses suivantes, ciblées par les partenaires du projet TAG, sont prises en charge par le système national de soins italiens:

- Ichthyoses congénitales (dont ichtyose liée à l'X, syndrome de Netherton, toutes les formes d'ichthyoses lamellaires ainsi que l'érythrodermie congénitale ichtyosiforme non bulleuse, et l'ichtyose hystrix)
- Hyperkératose épidermolytique
- Érythrodermie symétrique et progressive
- Érythrodermie variable
- Syndrome KID
- Syndrome Sjögren-Larsson
- Maladie de Refsum
- Syndrome Conradi-Hunermann
- Épidermolyses bulleuses héréditaires
- Xeroderma pigmentosum
- Incontinentia pigmenti
- Neurofibromatoses

- Les génodermatoses ciblées par les partenaires du projet TAG non prises en charge par le système de soins italiens

Les patients atteints de dysplasies ectodermiques hypohydrotiques et de kératodermie palmoplantaires (PPK) -seules les hyperkératose épidermolytique (et donc les kératodermie palmoplantaires épidermolytiques) et les érythrodermies sont prises en charge- ne peuvent donc pas recevoir un diagnostic et des soins gratuits. Il n'y pas de centre de référence officiellement reconnu et aucune donnée épidémiologique n'est collectée.

Les registres italiens pour les épidermolyses bulleuses, les dysplasies ectodermiques et les xeroderma pigmentosum



Nombre de cas recensés d'Épidermolyses Bulleuses (EB), de Xeroderma Pigmentosum (XP) et de Dysplasie Ectodermique (Autres- ED)



• Le registre italien des épidermolyses bulleuses et le registre italien des dysplasies ectodermiques

Gianluca Tadini du Centre pour les Maladies Cutanées Héréditaires à l'Institut des Sciences Dermatologiques de Université de Milan est responsable du registre national des épidermolyses bulleuses héréditaires et du registre national des dysplasies ectodermiques. Ces registres ont été mis à jour en 2009.

• Le registre italien des épidermolyses bulleuses : 880 cas

Période	Nombre de cas
1991-2002	706
2003-2007	116
2008-2009	58
Total	880

Type	Fréquence	%
Épidermodermolyse Bulleuse Épidermolytique	258	29,3
Épidermolyse Bulleuse Jonctionnelle	82	9,3
Épidermolyse Bulleuse Dermolytique	524	59,5
Épidermolyse Bulleuses non classées	16	1,9

Registre Italien des épidermolyses bulleuses 1991-2009 (880 cas)

• Le registre italien des dysplasies ectodermiques : 152 cas

152 cas sont enregistrés dont 40% confirmés par le diagnostic moléculaire.

• Le registre italien des xeroderma pigmentosum : 45 cas

Kleijer WJ, Laugel V, Berneburg M, Nardo T., Fawcett H, Gratchev A, Jaspers NGJ, Sarasin A, Stefanini M, Lehmann AR (2008) DNA Repair, 7: 744-750. Incidence of DNA repair deficiency disorders in Western-Europe: Xeroderma Pigmentosum, Cockayne syndrome and Trichothiodystrophy

L'incidence du xeroderma pigmentosum en Europe de l'Ouest a été pour la première fois établi à 2.3 pour un million d'enfants nés viables.

Groupe	Italie	Europe de l'Ouest
Xeroderma Pigmentosum (XP)	30 cas	89 cas dont les 30 patient italiens
XP-A	17 %	15,7 %
XP-B	-	-
XP-C	43 %	60,7 %
XP-D	10 %	11,2 %
XP-E	27 %	2,2 %
XP-F	3 %	4,5 %
XP-G	-	5,6 %
XP-variant	14,6 %	10,6 %

Xeroderma Pigmentosum: frequency of the NER defective complementation groups

Années de naissance	Nombre de cas		
	Total	Autochtones	Non autochtones
<1940	3	3	-
1940-1959	7	7	-
1960-1969	7	7	-
1970-1979	9	8	1
1980-1989	12	11	1
1990-1999	6	5	1

Répartition dans le temps des patients atteints de xeroderma pigmentosum vivant et diagnostiqués en Italie

Les centres régionaux pour la prise en charge des génodermatoses

- Épidermolyses bulleuses héréditaires : 35 centres reconnus
- Ichthyoses congénitales : 43 centres
- Neurofibromatoses : 62 centres
- Xeroderma pigmentosum : 31 centres
- Incontinentia pigmenti : 38 centres

Les recommandations pour le diagnostic des épidermolyses bulleuses héréditaires

Un panel de 18 experts (dermatologues, pédiatres, généticien, biologistes moléculaires, éthiciens et un représentant d'association de patients) a travaillé durant les 2 dernière années sur des recommandations pour le diagnostic des épidermolyses bulleuses héréditaires.

La prise en charge multidisciplinaire des enfants atteints d'épidermolyses bulleuses, d'ichtyoses, de neurofibromatoses et de scléroses tubéreuses à l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Rome

La prise en charge de ces patients s'organise autour d'un "case manager".

- Prise en charge thérapeutique et multidisciplinaire des épidermolyses bulleuses héréditaires

Le case-manager est le dermatologue. La prise en charge se fait dès la période néonatale. Les complications d'organes plus tardives sont les infections, les problèmes de nutrition, les sténose de l'oesophage, les problème de dentition, l'anesthésie et la chirurgie d'organe : sténose pylorique, mains, etc... En 2009, 12 patients étaient suivis en hôpital de jour. 45 patients ont été hospitalisés en 2008. L'hôpital a enregistré 362 admissions en hospitalisation (208) ou en hôpital de jour (154) soit pour le diagnostic principal et le traitement de la maladie, soit pour le diagnostic secondaire.

Admission des patients atteints d'EB	Nombre d'admissions
Hôpital de jour	154
Hospitalisations	208
Total	362

Nombre d'admissions de patients atteints d'Épidermolyses Bulleuses à l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Année	Nombre de patients atteints d'EB suivis en hôpital de jour
2007	4
2008	11
2009	12

Nombre de patients atteints d'Épidermolyses Bulleuses suivis à l'hôpital de jour de l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Service	Nombre de patients atteints d'EB hospitalisés
Dermatologie	19
Pédiatrie	4
Soins intensifs	3
Chirurgie digestive	10
Chirurgie générale	1
Maladies infectieuses	5
Neurologie	1
Génétique	1
Chirurgie plastique	1
Total	45

Nombre de patients atteints d'Épidermolyses Bulleuses hospitalisés en 2008 à l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

- Prise en charge multidisciplinaire pour les patients atteints de neurofibromatoses

Le case-manager est Cristina Digilio du Service de génétique de l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù à Rome. Elle suit 20 malades par mois. Les spécialistes impliqués sont le dermatologue, l'ophtalmologue, le neurologue, le psychologue, le neurochirurgien, le chirurgien général, le chirurgien plastique, l'orthopédiste, l'ORL, l'endocrinologue et le cardiologue. Les examens également pratiqués dans le cadre du suivi des patients atteints de neurofibromatoses sont l'échographie abdominale, les analyses de sang et d'urine, le taux d'acide vanillylmandélique urinaire, la mesure de la pression artérielle.

Le développement d'un réseau national pour les génodermatoses

- Le groupe de travail sur les maladies rares de l'Associazione Dermatologi Ospedalieri Italiani

Un réseau national pour les épidermolyses bulleuses se développe depuis quelques années. Des liens existent déjà pour les autres génodermatoses mais ils doivent être développées. La création d'un groupe de travail sur les maladies rares au sein



de l'association des Dermatologues Hospitaliers Italiens (ADOI-Associazione Dermatologi Ospedalieri Italiani) devrait faciliter le développement de réseaux pour les génodermatoses. Ce groupe est composé de 27 membres.

- Les conventions signées avec l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

- Une convention entre l'Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI) et l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Depuis 2000, une collaboration active et étroite s'est développée avec l'Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI) de Rome pour fournir une assistance globale aux malades sans les obliger à se déplacer d'un centre à l'autre. Cette collaboration a été formalisée en 2004 par la signature d'une convention.

- Les conventions entre DebRA et l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

En 2004, une convention a été signée avec DebRA Italia. En 2008, une nouvelle convention a été signée "In ospedale con Ebby" pour aménager une pièce spéciale pour les patients atteints d'épidermolyses bulleuses.

- Une convention entre l'Université de Modène et l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

En juillet 2008, une convention a été signée avec l'Université de Modène pour développer la thérapie génique à l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù.

La formation sur les maladies rares en dermatologie et sur les épidermolyses bulleuses

- La formation sur les maladies rares

La prochaine formation sur les maladies rares en dermatologie aura lieu à Rome, les 20-21 novembre 2009.

- La formation des spécialistes impliqués dans les soins des épidermolyses bulleuses héréditaires

La formation des spécialistes impliqués dans les soins des épidermolyses bulleuses héréditaires se fait sur la base d'une collaboration continue entre les dermatologues et les autres spécialistes impliqués pour illustrer sur place ("on the job") la spécificité de cette maladie et éviter des complications secondaires.

Les associations pour les patients atteints de génodermatoses en Italie

Les associations de patients sont très actives et bien développées :

- Association pour les patients atteints d'épidermolyses bulleuses

Les patients atteints d'épidermolyses bulleuses sont réunis au sein de DEBRA Italie, www.debraitaliaonlus.org

- Association pour les patients atteints d'ichthyoses

Les patients atteints d'ichthyoses sont réunis au sein d'UNITI, www.ittiosi.it

- Association pour les patients atteints de Neurofibromatoses

Les patients atteints de neurofibromatoses sont réunis au sein de 5 associations :

- ANANas, www.ananasonline.it

- ANF, www.neurofibromatosi.org

- IOCISONO, www.associazioneiocisono.it

- LINFA, www.associazionelinfa.it

- AMINF, www.associazioni.milano.it/itsos/aminf/index.html

- Association pour les patients atteints de dysplasie ectodermique anhidrotique

Les patients atteints de dysplasie ectodermique anhidrotique sont réunis au sein de l'ASSOANDE, www.assoande.it

ZOOM >>> "In ospedale con Ebby" : un projet de Debra Italie pour aménager une salle pour les patients atteints d'épidermolyses bulleuses à l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

DEBRA Italie soutient les malades atteints d'épidermolyses bulleuses à travers les actions suivantes : communication du diagnostic, organisation de consultations, participation à l'élaboration de recommandations spécifiques, sensibilisation des autorités publiques pour l'amélioration de l'aide aux malades, sensibilisation dans les écoles, organisation de séjours de vacances. DEBRA Italie est membre du Conseil de la Fédération Italienne des Maladies Rares – UNIAMO et du board d'EURORDIS.

Debra Italie a signé en juillet 2008 une convention avec l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù : "In ospedale con Ebby". Cette convention va permettre d'aménager une pièce spéciale pour les patients atteints d'épidermolyses bulleuses qui sont hospitalisés ou qui viennent en hôpital de jour. Les travaux sont prévus pour 2009.



Les collaborations au niveau européen : le réseau et l'expérience de GENESKIN

- Rare genetic skin diseases: advancing diagnosis, management and awareness through a European network

GENESKIN est l'acronyme du projet *Rare genetic skin diseases: advancing diagnosis, management and awareness through a European network*. Cette action a été coordonnée par le Pr. Giovanna Zambruno de l'Istituto Dermopatico dell'Immacolata - IRCCS à Rome. Elle a été financée par la Commission Européenne pour 3 ans du 1er juillet 2005 au 30 juin 2008.

- GENESKIN a réuni 32 centres clinique (27 organismes), centres de recherche et associations de patients de 12 pays Européens

- GENESKIN a permis le développement d'un réseau européen pour 5 grands groupes de maladies rares de la peau

Ce réseau, à travers un site internet contribue à faire connaître ces maladies et à en diffuser la connaissance. Ce réseau participe également à améliorer le diagnostic et la prise en charge. Il a ainsi permis de valider de nouveaux outils diagnostiques, d'encourager la recherche sur les maladies rares. Par le biais de ce réseau, des activités de formation sur des groupes de maladies spécifiques ont été organisées ainsi que des réunions d'experts sur des sujets spécifiques (17 réunions dans 8 pays réunissant un total de 665 participants). Enfin, ce réseau a permis la création d'un groupe d'éthiciens et l'élaboration d'un document éthique sur le conseil génétique pour les génodermatoses.