



HAL
open science

Prise en charge des maladies rares en pédiatrie à l'épreuve de l'éthique

Morgane Dufosset

► **To cite this version:**

Morgane Dufosset. Prise en charge des maladies rares en pédiatrie à l'épreuve de l'éthique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03019963

HAL Id: dumas-03019963

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03019963v1>

Submitted on 23 Nov 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

Prise en charge des maladies rares en pédiatrie à l'épreuve de l'éthique.

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 28 Octobre 2020

Par Madame Morgane DUFOSSET

Née le 24 juin 1990 à Trappes (78)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PÉDIATRIE

Membres du Jury de la Thèse :

Madame le Professeur CHABROL Brigitte

Président

Monsieur le Professeur FABRE Alexandre

Assesseur

Monsieur le Docteur (MCU-PH) TOSELLO Barthélémy

Assesseur

Monsieur le Professeur des Universités LE COZ Pierre

Assesseur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHIERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERLAND Yvon
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMONT Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHABOT Jean-Michel
CHAMLIAN Albert
CHARPIN Denis
CHARREL Michel
CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert
DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques

MM DUFOUR Michel
DUMON Henri
ENJALBERT Alain
FAVRE Roger
FIECHI Marius
FARNARIER Georges
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCES Yves
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Roger
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRILLO Jean-Marie
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean
LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul
MICHOTÉY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice

PROFESSEURS HONORAIRES

MM MONTIES Jean-Raoul
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

EMERITAT

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUEDJ Eric
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	<i>GUYS Jean-Michel Surnombre</i>
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
ASTOUL Philippe	<i>CURVALE Georges Surnombre</i>	HARDWIGSEN Jean
ATTARIAN Shahram	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AUDOUIN Bertrand	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AUQUIER Pascal	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
AVIERINOS Jean-François	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTHET Marc	<i>DELPERO Jean-Robert Surnombre</i>	<i>KERBAUL François détachement</i>
BARTOLI Christophe	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLI Jean-Michel	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BARTOLI Michel	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BASTIDE Cyrille	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERBIS Julie	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERDAH Stéphane	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
<i>BERNARD Jean-Paul Retraite au 25/11/2019</i>	EBBO Mikaël	LECHEVALLIER Eric
BEROUD Christophe	EUSEBIO Alexandre	LEGRE Régis
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLAISE Didier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEONE Marc
BLIN Olivier	FELICIAN Olivier	LEONETTI Georges
BLONDEL Benjamin	FENOLLAR Florence	LEPIDI Hubert
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEVY Nicolas
BONELLO Laurent	FLECHER Xavier	MACE Loïc
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MAGNAN Pierre-Edouard
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MANCINI Julien
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FUENTES Stéphane	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOUFI Mourad	GABERT Jean	MEGE Jean-Louis
BOYER Laurent	GABORIT Bénédicte	MERROT Thierry
BREGEON Fabienne	GAINNIER Marc	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BRETELLE Florence	GARCIA Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BROUQUI Philippe	GARIBOLDI Vlad	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUDER Nicolas	GAUDART Jean	MICHEL Fabrice
BRUE Thierry	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Gérard
BRUNET Philippe	GENTILE Stéphanie	MICHEL Justin
BURTEY Stéphane	GERBEAUX Patrick	MICHELET Pierre
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GEROLAMI/SANTANDREA René	MILH Mathieu
CASANOVA Dominique	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILLION Matthieu
CASTINETTI Frédéric	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GIOVANNI Antoine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAGNAUD Christophe	GIRARD Nadine	MOULIN Guy
CHAMBOST Hervé	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOUTARDIER Vincent
CHAMPSAUR Pierre	GONCALVES Anthony	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHANEZ Pascal	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHARREL Rémi	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRIMAUD Jean-Charles	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques	OUAFIK L'Houcine
CHINOT Olivier		OVAERT-REGGIO Caroline

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCH Antoine	TRIGLIA Jean-Michel
PANUEL Michel	ROCHWERGER Richard	TROPIANO Patrick
PAPAZIAN Laurent	ROLL Patrice	TSIMARATOS Michel
PAROLA Philippe	ROSSI Dominique	TURRINI Olivier
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Pascal	VALERO René
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROUDIER Jean	VAROQUAUX Arthur Damien
PELLETIER Jean	SALAS Sébastien	VELLY Lionel
PERRIN Jeanne	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VEY Norbert
PETIT Philippe	SARLES/PHILIP Nicole	VIDAL Vincent
PHAM Thao	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIENS Patrice
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCAVARDA Didier	VILLANI Patrick
PIQUET Philippe	SCHLEINITZ Nicolas	VITON Jean-Michel
PIRRO Nicolas	SEBAG Frédéric	VITTON Véronique
POINSO François	SEITZ Jean-François	VIEHWEGER Heide Elke
RACCAH Denis	SIELEZNEFF Igor	VIVIER Eric
RANQUE Stéphane	SIMON Nicolas	XERRI Luc
RAOULT Didier	STEIN Andréas	
REGIS Jean	TAIEB David	
REYNAUD/GAUBERT Martine	THIRION Xavier	
REYNAUD Rachel	THOMAS Pascal	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THUNY Franck	
ROCHE Pierre-Hugues	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
GUIDA Pierre

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES (disciplines médicales)

LOUIS-BORRIONE Claude

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	FABRE Alexandre	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FAURE Alice	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOLETTI Jean- Marc	PAULMYER/LACROIX Odile
BEGE Thierry	FOUILLOUX Virginie	PESENTI Sébastien
BELIARD Sophie	FRANKEL Diane	RADULESCO Thomas
BENYAMINE Audrey	FROMNOT Julien	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GASTALDI Marguerite	ROBERT Philippe
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique (<i>disponibilité</i>)
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	ZATTARA/CANNONI Hélène
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGOANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUBOURG Grégory	NGUYEN PHONG Karine	
DUCONSEIL Pauline		
DUFOUR Jean-Charles		

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSLI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
THERY Didier (nomination au 1/10/2019)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
EVANS-VIALLAT Catherine
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
REVIS Joana
ROMAN Christophe
TRINQUET Laure

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
 LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
 PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
 LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
 DANIEL Laurent (PU-PH)
 FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
 GARCIA Stéphane (PU-PH)
 XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
 GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
 LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
 MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
 MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
 SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
 MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
 BRUDER Nicolas (PU-PH)
 LEONE Marc (PU-PH)
 MICHEL Fabrice (PU-PH)
 VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
 GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
 POUGET Benoît (MCF)
 VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
 DRANCOURT Michel (PU-PH)
 FENOLLAR Florence (PU-PH)
 FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
 NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
 LA SCOLA Bernard (PU-PH)
 RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
 ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
 DUBOURG Grégory (MCU-PH)
 GOURIET Frédérique (MCU-PH)
 NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
 NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
 DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
 MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
 GABERT Jean (PU-PH)
 GUIEU Régis (PU-PH)
 OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
 FROMONOT Julien (MCU-PH)
 MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
 ROMANET Pauline (MCU-PH)
 SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
 GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
 KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
 LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
 ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
 PERRIN Jeanne (PU-PH)
 DRH Campus Timone

MAJ 01.09.2019

GUEDJ Eric (PU-PH)
 GUYE Maxime (PU-PH)
 MUNDLER Olivier (PU-PH) *Surnombre*
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Teodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
 ET Technologies de Communication 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
 GIORGI Roch (PU-PH)
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
 GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 CURVALE Georges (PU-PH) *Surnombre*
 FLECHER Xavier (PU PH)
 PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 COWEN Didier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
 BONELLO Laurent (PU PH)
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)
 CUISSET Thomas (PU-PH)
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
 HABIB Gilbert (PU-PH)
 PAGANELLI Franck (PU-PH)
 THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
 DELPERO Jean-Robert (PU-PH) *Surnombre*
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
 SEBAG Frédéric (PU-PH)
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
 BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
 BIRNBAUM David (MCU-PH)
 DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
 GUERIN Carole (MCU PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYE Jean-Michel (PU-PH) *Surnombre*
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)
 FAURE Alice (MCU PH)
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

LOUIS-BORRIONE Claude (PR associé des Universités)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)
 FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,**RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)
 LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH) retraite au 25/11/2019
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
 SEITZ Jean-François (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
 TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre
 BRETELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)
 SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
 THIRION Xavier (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE 4703

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

KERBAUL François (PU-PH) détachement
 MICHELET Pierre (PU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)
 EBBO Mikael (MCU-PH)
 DRH Campus Timone

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2019)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)

HOFFART Louis (PU-PH) Disponibilité

MATONTI Frédéric (PU-PH) Disponibilité

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanie (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803

BLIN Olivier (PU-PH)

FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

FABRE Alexandre (MCU-PH)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**RHUMATOLOGIE 5001**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH)

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**UROLOGIE 5204**

GAINNIER Marc (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)

GERBEAUX Patrick (PU-PH)

KARSENTY Gilles (PU-PH)

PAPAZIAN Laurent (PU-PH)

LECHEVALLIER Eric (PU-PH)

ROCH Antoine (PU-PH)

ROSSI Dominique (PU-PH)

HRAIECH Samir (MCU-PH)

MAJ 01.09.2019

Table des matières

Chapitre 1 – INTRODUCTION	1
<i>Maladies rares</i>	1
<i>Éthique médicale</i>	2
<i>Éthique et maladies rares.....</i>	4
Objectif de notre étude.....	5
Chapitre 2 - ARTICLE DE RECHERCHE.....	6
INTRODUCTION.....	6
METHODE	8
RESULTATS.....	11
CONCLUSION.....	33
Chapitre 3 - CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	34
BIBLIOGRAPHIE.....	37
ANNEXES.....	39

Chapitre 1 – INTRODUCTION

Maladies rares

En Europe, une maladie est dite rare lorsqu'elle touche moins d'une personne sur 2000 (soit moins de 30 000 personnes par pathologie en France). Cependant, on dénombre à l'heure actuelle entre 7000 et 8000 maladies rares ce qui rend le nombre de malades important toutes maladies rares confondues. Ainsi, cela concerne 3 millions de personnes en France, 25 à 30 millions en Europe et 6 à 8% de la population mondiale. En France, il s'agit de l'une des 5 priorités de Santé publique depuis la Loi du 9 août 2004.

Les maladies rares concernent particulièrement la population pédiatrique car 50% d'entre elles se déclarent dans l'enfance, voir en périodes pré natale ou néonatale et elles représentent une cause importante de décès dans cette population (35% des décès avant 1 ans, 10% entre 1 et 5 ans et 12% entre 5 et 15 ans). 80% d'entre elles sont d'origine génétique. Dans 50% des cas, ces maladies sont responsables d'un déficit moteur, sensoriel et/ou intellectuel et bon nombre de ces patients sont donc suivis en service de neurologie pédiatrique par des équipes spécialisées. (1-4)

Depuis quelques années, on peut observer une évolution significative de la prise en charge de ces pathologies et des standards de soins avec d'une part l'évolution des modalités de prise en charge de ces malades notamment en France et en Europe (création de filières de soins et de centres de référence ; prise en charge en équipes multidisciplinaires ; organisation de réseaux de soins ; plan nationaux maladies rares ; directives européennes)(5) et d'autre part les avancées scientifiques et les progrès de la recherche. A l'heure actuelle, une soixantaine de traitements ont une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour les maladies rares dont environ 50 sont disponibles en France. En neurologie pédiatrique par exemple, on observe depuis le début des années 2000 une augmentation et une accélération des autorisations de mise sur le marché pour certains traitements spécifiques.

On peut citer par exemple :

- Le Nusinersen dans le traitement de l'amyotrophie spinale. L'administration se fait par voie intrathécale. Le protocole de traitement comprend 4 doses de charge en 2 mois puis 1 injection tous les 4 mois.
- L'Ataluren en traitement de la myopathie de Duchenne avec mutation codon stop. Il s'agit d'un traitement oral quotidien.
- La Sapropterin, traitement oral quotidien également, pour la phénylcétonurie sensible au BH4.
- Les enzymothérapies substitutives par voie intraveineuse ou intraventriculaire dans les traitements de certaines mucopolysaccharidoses, de la maladie de pompe ou de la ceroïde lipofuscinose de type 2 par exemple. Ces traitements se font toutes les semaines ou tous les 15 jours selon les cas.

Cependant, tous ces traitements ne sont pas curatifs, en neurologie pédiatrique comme dans d'autres domaines, et ils ne concernent que 5% des pathologies, 95% d'entre elles restant à l'heure actuelle sans traitement spécifique.

Éthique médicale

Dans ce contexte, une réflexion de la part des professionnels de santé est importante et nécessaire et celle-ci relève du domaine de l'éthique médicale (6,7).

Étymologiquement, éthique signifie morale. Cependant, l'éthique correspond plus à une réflexion suscitée en cas de dilemme, de conflit entre différentes valeurs morales. L'éthique médicale peut donc être définie comme la réflexion suscitée en cas de conflit de valeurs dans le cadre de l'exercice de la médecine. La réflexion éthique est présente quotidiennement pour les professionnels de santé que ce soit dans la pratique du soin ou lorsque l'on parle de recherche et de progrès scientifiques (bioéthique).

Il y a 2600 ans, Hippocrate fondait l'exercice de la médecine sur la bienfaisance et la non malfaisance. Depuis, d'autres valeurs se sont ajoutées à celles-ci comme la notion de juste

distribution des soins ou le respect de l'autonomie du patient. Différents courants de pensée existent dans le domaine de l'éthique médicale (raisonnement déontologiste, utilitariste, éthique de la sollicitude) mais cette réflexion a pour base les grands principes définis par Beauchamp et Childress en 1979 (8) que sont : le respect de l'autonomie ; la bienfaisance ; la non malfaisance et la justice.

Le **principe d'autonomie** peut être défini comme le respect de la capacité du patient de décider pour lui-même et par lui-même à partir du moment où celui-ci a reçu une information claire et loyale lui permettant de prendre ses décisions en connaissance de cause. Ce principe place le patient comme acteur à part entière de la décision de soin.

Le **principe de bienfaisance** consiste à accomplir un bien qui puisse être reconnu comme tel par le patient. Cela implique de différencier la conception du bien pour le médecin de celle du malade (et parfois de celle de sa famille). En situation de vulnérabilité, on ne pourra que présumer le bien au regard des souffrances et il faudra tâcher de prendre tout de même en compte les attentes et les souhaits du patient pour prendre certaines décisions si celui-ci n'est pas apte à participer aux délibérations de manière rationnelle. En ce qui concerne l'enfant, on peut considérer que, en fonction de l'âge, de par sa situation d'enfant et sa dépendance à l'adulte dans de nombreux domaines, il se trouve dans une certaine situation de vulnérabilité (ce d'autant plus si il est atteint d'une maladie grave) et nous devons donc être attentifs à cela lors de la prise de décisions les concernant et toujours chercher, si cela semble possible, à recueillir leur opinion.

Le **principe de non malfaisance** fait écho au *primum non nocere* hippocratique, il enjoint le médecin à ne pas exposer le patient à des souffrances inutiles, non justifiées au regard des bénéfices pour son rétablissement ou non nécessaires pour la préservation de son état de santé. Il s'agit de ne pas nuire, ne pas faire souffrir inutilement, ne pas s'acharner ou s'obstiner déraisonnablement. Le patient peut accepter une souffrance s'il la reconnaît comme une contrepartie à la réalisation d'un bien pour lui-même. Ce principe s'étend également à la famille et aux proches à qui le médecin se doit de ne pas imposer une souffrance inutile (notamment lors d'annonces de mauvaises nouvelles).

Enfin, le ***principe de justice***, que l'on nommera également principe d'équité, est entendu par Beauchamp et Childress au sens de justice distributive ayant pour objectif un traitement équitable pour tous, la juste distribution des ressources disponibles. Mais l'exigence de justice peut s'entendre différemment, plutôt comme l'application des 3 principes précédemment cités pour trouver le ton juste et la décision adaptée à chaque situation. La justice au sens de l'équité prend une signification collective et économique certes importante à prendre en compte mais réductrice. Le principe de justice revêt également le sens de l'égalité, tout patient aspirant à une égale considération, un accès aux meilleurs soins possibles quelles que soient leurs particularités. Ces deux significations de la notion de justice peuvent parfois entrer en conflit, d'autant plus à l'heure actuelle avec l'augmentation du coût de la santé et la diminution des ressources disponibles pour la financer. Ceci est d'autant plus vrai dans le domaine des maladies rares, le coût de leur prise en charge étant déjà conséquent, vient maintenant s'ajouter à celui-ci le coût des traitements innovants lorsqu'ils existent.

Éthique et maladies rares

Dans le contexte des maladies rares, l'arrivée de ces nouvelles thérapeutiques suscite de grands espoirs mais soulève également de nombreuses questions dans la pratique clinique quotidienne. En effet, ces thérapeutiques modifient l'évolution naturelle des patients telle que connue jusqu'à présent sans connaissances précises sur leur nouvelle évolution sous traitement du fait du peu de recul. Cela est également à mettre en balance avec le caractère parfois invasif de ces nouveaux traitements.

De nombreux questionnements émanent de cette situation, comme :

- Comment changer l'annonce diagnostique qui doit maintenant intégrer une « nouvelle histoire » des maladies parfois encore mal connue ?
- Le rapport bénéfices / risques de ces traitements est-il favorable tout au long de la vie du patient ?
- Quel est l'objectif poursuivi avec ces thérapeutiques : qualité de vie ou prolongation de la vie ?
- Quid de l'impact médico économique avec le prix de ces nouveaux traitements et le coût du handicap ?

- Faut-il élargir le dépistage néonatal du fait de l'arrivée de ces nouvelles thérapeutiques ?
- Quid des conséquences du diagnostic prénatal, en particulier la possibilité d'une interruption médicale de grossesse (IMG) qui est actuellement proposée si « il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic », mais qu'en est-il à l'ère des nouvelles thérapeutiques de ce caractère incurable, peut-il remettre en cause une demande d'IMG ?

Objectif de notre étude

A notre connaissance, peu de publications s'intéressent à ces questions de manière globale. Il nous a donc semblé intéressant de mener une étude sur le sujet avec pour objectif d'explorer certains de ces questionnements et d'étudier le respect des quatre principes fondateurs de l'éthique dans la prise en charge actuelle des patients en pédiatrie atteints de maladies rares pour lesquelles des traitements spécifiques innovants sont disponibles.

Pour répondre à cet objectif il nous paraissait important de recueillir l'avis des médecins mais également des autres soignants qui prennent en charge ces patients au quotidien.

L'avis des malades nous semblaient également indispensable pour répondre à la question du respect des principes éthiques dans nos prises en charge, de manière à obtenir une vision plus globale. Notre étude ayant été réalisée sur une population pédiatrique, il paraissait difficile d'interroger directement les enfants, nous avons donc interrogé leurs parents.

Chapitre 2 - ARTICLE DE RECHERCHE

PRISE EN CHARGE DES MALADIES RARES EN PEDIATRIE A L'EPREUVE DE L'ETHIQUE

NEW ETHICAL CHALLENGES IN THE MANAGEMENT OF RARE PEDIATRIC DISEASES WITH INNOVATIVE THERAPIES

Morgane Dufosset, Barthélémy Tosello, Pierre Le Coz, Brigitte Chabrol

INTRODUCTION

En Europe, une maladie est dite rare lorsqu'elle touche moins d'une personne sur 2000 (soit moins de 30 000 personnes par maladie en France). Cependant, on dénombre à l'heure actuelle entre 7000 et 8000 maladies rares ce qui rend le nombre de malades important toutes maladies rares confondues. Ainsi, 3 millions de personnes sont concernées en France, 25 à 30 millions en Europe et 6 à 8% de la population mondiale. En France, il s'agit de l'une des 5 priorités de Santé publique depuis la Loi du 9 août 2004.

Les maladies rares concernent particulièrement la population pédiatrique car 50% d'entre elles se déclarent dans l'enfance, voir en périodes pré natale ou néonatale. 80% de ces maladies sont d'origine génétique. Elles représentent une cause importante de décès dans cette population (35% des décès avant 1 an, 10% entre 1 et 5 ans et 12% entre 5 et 15 ans). Dans 50% des cas, ces maladies sont responsables d'un déficit moteur, sensoriel et/ou intellectuel et bon nombre de ces patients sont donc suivis au sein des services de neurologie pédiatrique par des équipes spécialisées (1–4).

Depuis quelques années, on peut observer une évolution significative de la prise en charge de ces pathologies et des standards de soins avec d'une part l'évolution des modalités de prise en charge de ces malades notamment en France et en Europe (création de filières de soins et de centres de référence ; prise en charge en équipes multidisciplinaires ; organisation de réseaux de soins ; plan nationaux maladies rares ; directives européennes) (5) et d'autre part les avancées scientifiques et les progrès de la recherche. A l'heure actuelle, une soixantaine de traitements ont une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour les maladies rares dont environ 50 sont disponibles en France. En neurologie pédiatrique par exemple, on

observe depuis le début des années 2000 une augmentation et une accélération des autorisations de mise sur le marché pour certains traitements spécifiques.

Cependant, ces traitements ne sont pas curatifs, en neurologie pédiatrique comme dans d'autres domaines, et ils ne concernent que 5% des maladies rares.

Dans ce contexte, une réflexion de la part des professionnels de santé est importante et nécessaire et celle-ci relève du domaine de l'éthique médicale. Différents courants de pensée existent dans le domaine de l'éthique médicale (raisonnement déontologiste, utilitariste, éthique de la sollicitude) mais cette réflexion, suscitée en cas de conflit de valeurs dans l'exercice de la médecine, a surtout pour base les grands principes définis par Beauchamp et Childress en 1979 (6–8). Il s'agit : du respect de l'autonomie ; du principe de bienfaisance ; de non malfaisance et du principe de justice et équité.

Dans le contexte des maladies rares, l'arrivée de ces nouvelles thérapeutiques suscite de grands espoirs mais soulève également de nombreuses questions dans la pratique clinique quotidienne. En effet, ces thérapeutiques modifient l'évolution naturelle des patients telle que connue jusqu'à présent sans connaissances précises sur leur nouvelle évolution sous traitement du fait du peu de recul. Cela est également à mettre en balance avec le caractère parfois invasif de ces nouveaux traitements.

De nombreux questionnements émanent de cette situation, comme :

- Le rapport bénéfices / risques de ces traitements est-il favorable tout au long de la vie du patient ?
- Quel est l'objectif poursuivi avec ces thérapeutiques : qualité de vie ou prolongation de la vie ?
- Faut-il élargir le dépistage néonatal du fait de l'arrivée de ces nouvelles thérapeutiques ?

A notre connaissance, peu de publications s'intéressent à ces questions de manière globale. Notre étude a donc pour objectif d'explorer ces questionnements et d'étudier le respect des quatre principes fondateurs de l'éthique médicale dans la prise en charge actuelle des patients en pédiatrie atteints de maladies rares pour lesquelles des traitements spécifiques innovants sont disponibles.

METHODE

Population

Nous avons réalisé une étude qualitative entre février et juillet 2019 dans le service de Neurologie Pédiatrique et Maladies Héréditaires du Métabolisme d'un Centre Hospitalo-Universitaire français.

Notre population était constituée de deux types de participants :

- Les parents d'enfants atteints d'une maladie rare et bénéficiant d'un traitement innovant,
- Les soignants de ces enfants à l'hôpital.

Les maladies rares concernées étaient :

- L'Amyotrophie spinale infantile traitée par Nusinersen (administration par injection intrathécale selon le protocole recommandé : 4 doses de charge en 2 mois puis 1 injection tous les 4 mois)
- La Myopathie de Duchenne avec mutation codon stop traitée par Ataluren (traitement oral quotidien)
- La Phénylcétonurie sensible au BH4 traitée par Sapropterin (traitement oral quotidien)
- Certaines Mucopolysaccharidoses (traitement par enzymothérapie substitutive par voie intra veineuse toutes les semaines ou tous les 15 jours)
- La Céroïde lipofuscinose de type 2 (traitement par enzymothérapie substitutive par voie intra ventriculaire tous les 15 jours)
- La Maladie de pompe (traitement par enzymothérapie substitutive par voie intra veineuse tous les 15 jours)

Méthodologie

Nous avons réalisés des entretiens semi dirigés pour explorer l'avis des participants sur : les maladies rares et leur prise en charge en général ; l'intérêt de la science et de la recherche dans le domaine ; puis des questions axées sur les traitements spécifiques innovants de ces maladies et pour finir sur le dépistage néonatal et le coût de ces traitements. La même grille d'entretien était utilisée pour tous les participants (*Annexe 1*).

Le même investigateur (interne de pédiatrie, présentée comme telle) recrutait les parents et conduisait les entretiens lors d'une venue à l'hôpital dans le cadre de la prise en charge habituelle de leur enfant. Pour les soignants, les entretiens étaient réalisés à l'hôpital lors d'un rendez-vous fixé avec chacun d'eux. L'étude était présentée à tous les participants oralement et à l'aide d'une fiche d'information (*Annexe 2*) et un consentement écrit était signé (*Annexe 3*).

Tous les entretiens ont été enregistrés, immédiatement anonymisés et entièrement retranscrits pour être analysés.

Un relevé d'informations était également systématiquement rempli (*Annexe 4*). Il recueillait pour tous les participants : l'âge, le sexe, la catégorie de participant, leur profession et l'appartenance à une association. Pour les parents, étaient également recueillies des informations sur : le nombre d'enfants dans la fratrie et le nombre d'enfants malades, le délai écoulé depuis le diagnostic et la durée sous traitement spécifique. Pour les soignants : le nombre d'années d'exercice ainsi que le nombre d'années d'expérience dans les maladies rares, le nombre de patients suivis pour maladie rare et l'existence d'un proche ou d'un enfant atteint d'une maladie rare.

Analyse des données

Après retranscription complète des entretiens nous avons réalisé deux types d'analyses. Tout d'abord des analyses informatiques avec analyse lexicographique classique puis une analyse de similitudes (ADS) à l'aide du logiciel IRaMuteQ (9). Puis une analyse thématique manuelle de contenu. Ces analyses ont été réalisées par l'investigateur ayant mené les entretiens, sous la supervision des encadrants de ce travail.

L'analyse de similitude a été réalisée par groupe (parents et soignants) ainsi que sur le corpus global de manière à pouvoir comparer ensuite les résultats.

Cette ADS permet de mettre en évidence la structure sous-jacente à l'organisation interne du corpus en représentant graphiquement les relations (proximité ou distance) qu'entretiennent chaque mot du corpus avec les autres. Les relations entre les éléments sont évaluées sur la base d'une valeur numérique (indice de cooccurrence). La lecture du graphique (l'arbre maximal) « étape par étape » (interprétation de chaque élément en fonction de son « voisinage ») met en évidence les sous-structures ou sous-dimensions du corpus (10–12). Pour

faciliter la lecture et l'interprétation des données, les analyses ont été effectuées pour les mots avec un minimum de 30 occurrences.

L'analyse de contenu est complémentaire de l'analyse lexicographique. Elle permet de d'identifier des catégories thématiques, de formuler et classer le contenu des entretiens grâce au choix d'indicateurs pertinents au regard de notre problématique (13). Nous l'avons également réalisé par groupe de participants (parents et soignants) pour étudier les éventuelles divergences et/ou convergences d'opinion entre les groupes en fonction des sujets traités.

Cette analyse manuelle permet d'étudier de manière plus approfondie certaines thématiques abordées par nos entretiens mais qui représentent une part moins importante du corpus et sont donc moins bien représentées dans l'analyse informatique.

Éthique

Cette étude a fait l'objet d'un avis favorable du Comité d'Éthique de l'Université d'Aix-Marseille (avis n° 2018-13-12-005) (*Annexe 5*) et une déclaration de la recherche a été faite auprès du Délégué à la Protection des Données (DPO) de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille.

RESULTATS

Nous avons inclus 26 participants dans notre étude : 15 parents et 11 soignants.

Notre population de parents était majoritairement féminine (73 %) et l'âge médian était de 39 ans. Pour trois enfants, les deux parents ont accepté de participer à un entretien (mené individuellement). 40 % des enfants avaient bénéficié d'une enzymothérapie substitutive, 33 % de Nusinersen et 27 % d'un traitement oral quotidien (Ataluren ou Sapropterin). Le temps médian depuis le diagnostic était de 46,5 mois [min 2,5 - max 168] et le temps médian de traitement était de 19 mois [min 1,5 - max 168].

En ce qui concerne les soignants, la population était exclusivement féminine, composée de 3 médecins, 4 infirmières, 1 auxiliaire de puériculture, 2 psychologues et 1 neuropsychologue. Leur âge médian était également de 39 ans. La durée médiane de l'expérience dans le domaine des maladies rares était de 13 ans [min 2 - max 25] avec une durée médiane d'exercice de 15 ans [min 2 - max 34]. La plupart des soignants avaient suivi plus de 50 patients atteints de maladies rares (72,7 %). 1 a eu un enfant traité pour une maladie rare et 1 a eu un parent.

Toutes les caractéristiques concernant les parents et les soignants sont présentées dans les *Tableaux 1 et 2*.

Les entretiens étaient d'une durée moyenne de 22,69 minutes (avec une durée minimum de 8,05 minutes et une durée maximum de 45,27 minutes).

D'une manière globale, la saturation de l'information (absence de nouvelles données d'un entretien à l'autre) semble avoir été obtenue à l'intérieur de chaque groupe et pour chaque sous thème.

Tableau 1 – Caractéristiques de la population des parents (n = 15)

Sexe, n (%)	<i>F</i>	11 (73)
	<i>M</i>	4 (27)
Age (années), médiane		39 [28-56]
Nombre d'enfants, médiane		2 [1-4]
Nombre d'enfants atteints, médiane		1 [1-2]
Délai depuis le diagnostic (mois), médiane		46,5 [2,5-168]
Durée sous traitement (mois), médiane		19 [1,5-168]
Modalité de traitement*, n (%)	<i>Enzymothérapie</i>	6 (40)
	<i>Intrathécale</i>	5 (33)
	<i>Per Os</i>	4 (27)
Appartenance à une Association, n (%)		8 (54)

* *Enzymothérapie Substitutive = Injection intra veineuse ou intra ventriculaire – hebdomadaire ou bi mensuelle*

* *Intrathécale = selon le protocole du SPINRAZA® (4 doses de charge en 2 mois puis 1 injection tous les 4 mois)*

* *Per Os = TRANSLARNA® et KUVAN® – prise quotidienne*

Tableau 2 – Caractéristiques de la population des soignants (n = 11)

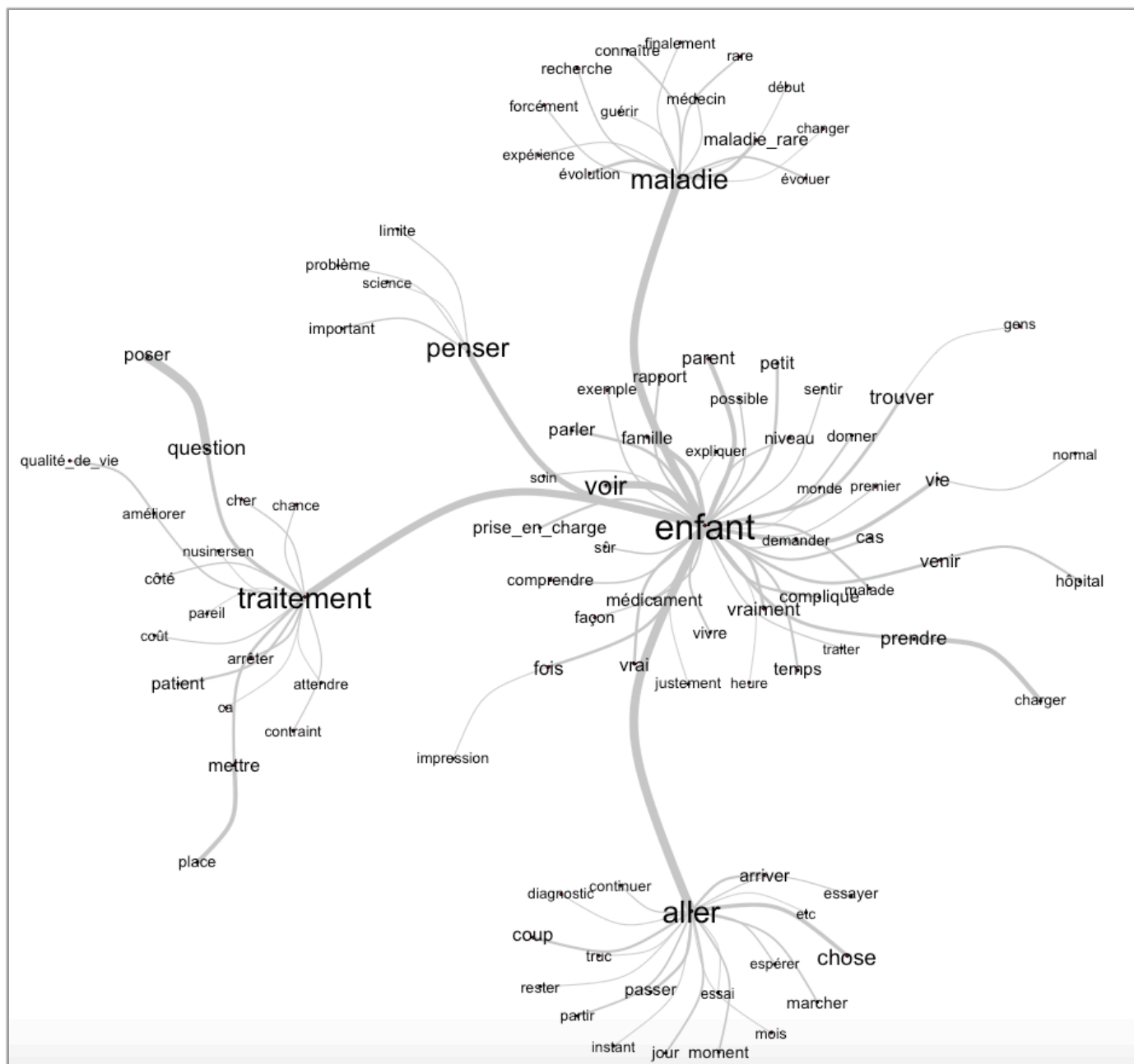
Sexe, n (%)	<i>F</i>	11 (100)
	<i>M</i>	0 (0)
Age (années), médiane		39 [26-56]
Mode d'exercice, n (%)	<i>Hospitalier</i>	10 (91)
	<i>Mixte</i>	1 (9)
Durée d'exercice (années), médiane		15 [2-34]
Expérience dans les MR (années), médiane	<i>> 50</i>	8 (72,7)
	<i>10 – 50</i>	3 (27,3)
	<i>0 - 10</i>	0 (0)
Enfant atteint d'une MR, n (%)		1 (9)
Proche atteint d'une MR, n (%)		1 (9)

MR = Maladie Rare

Analyse de similitudes

L'ADS globale du corpus (Figure 1) nous a permis de mettre en évidence que le terme « enfant » se trouve en position centrale. Il s'agissait du terme dont la fréquence était l'une des plus élevée dans notre corpus et qui cooccurrirait le plus avec d'autres termes. En effet le terme « enfant » apparaissait très lié avec les termes « maladie », « traitement », « penser » et « aller » (ainsi que toutes leurs formes lemmatisées).

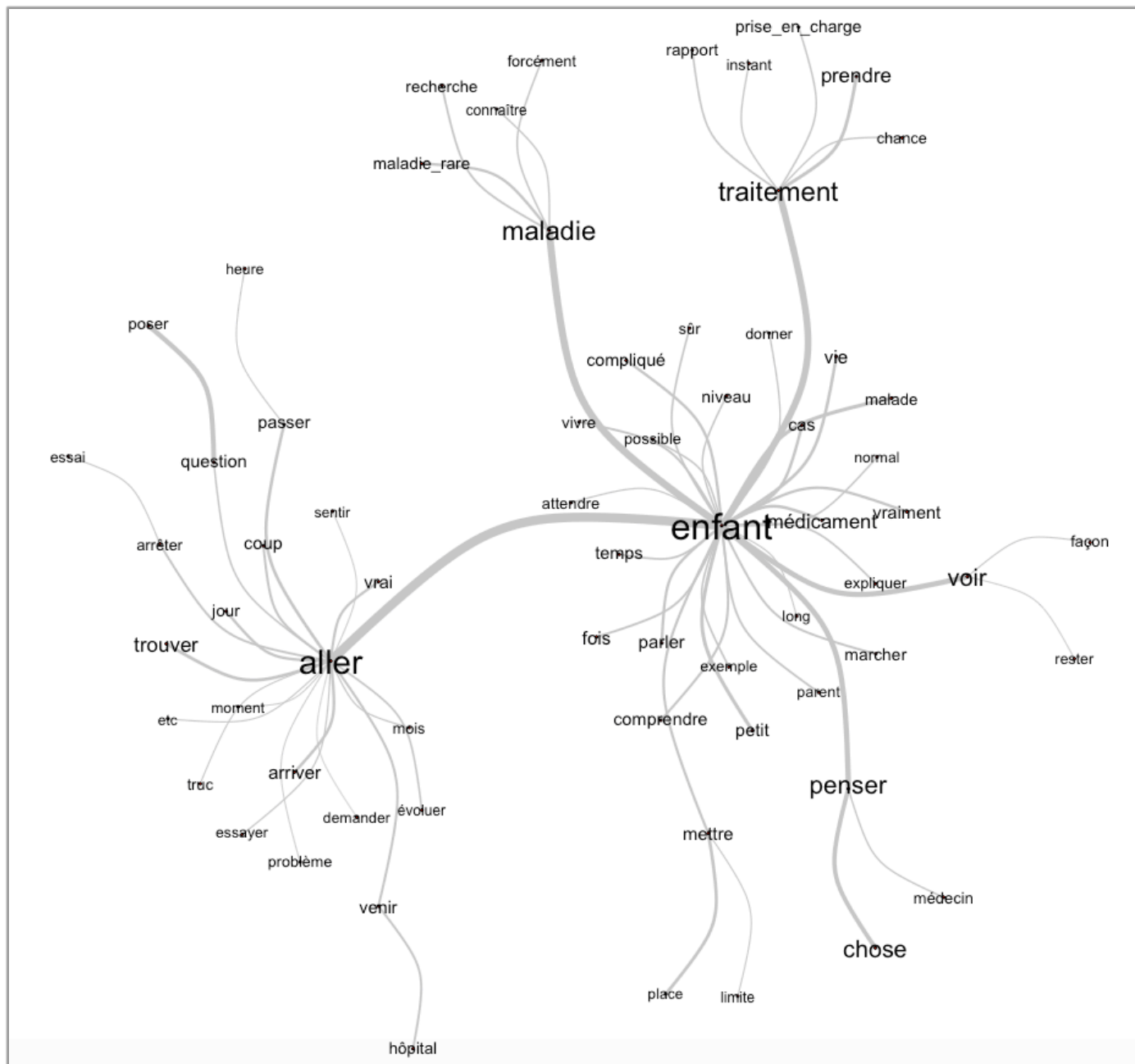
Figure 1 – Résultats de l'Analyse de Similitudes sur le corpus global



Lorsqu'on analysait l'ADS de chacun des groupes les résultats différaient.

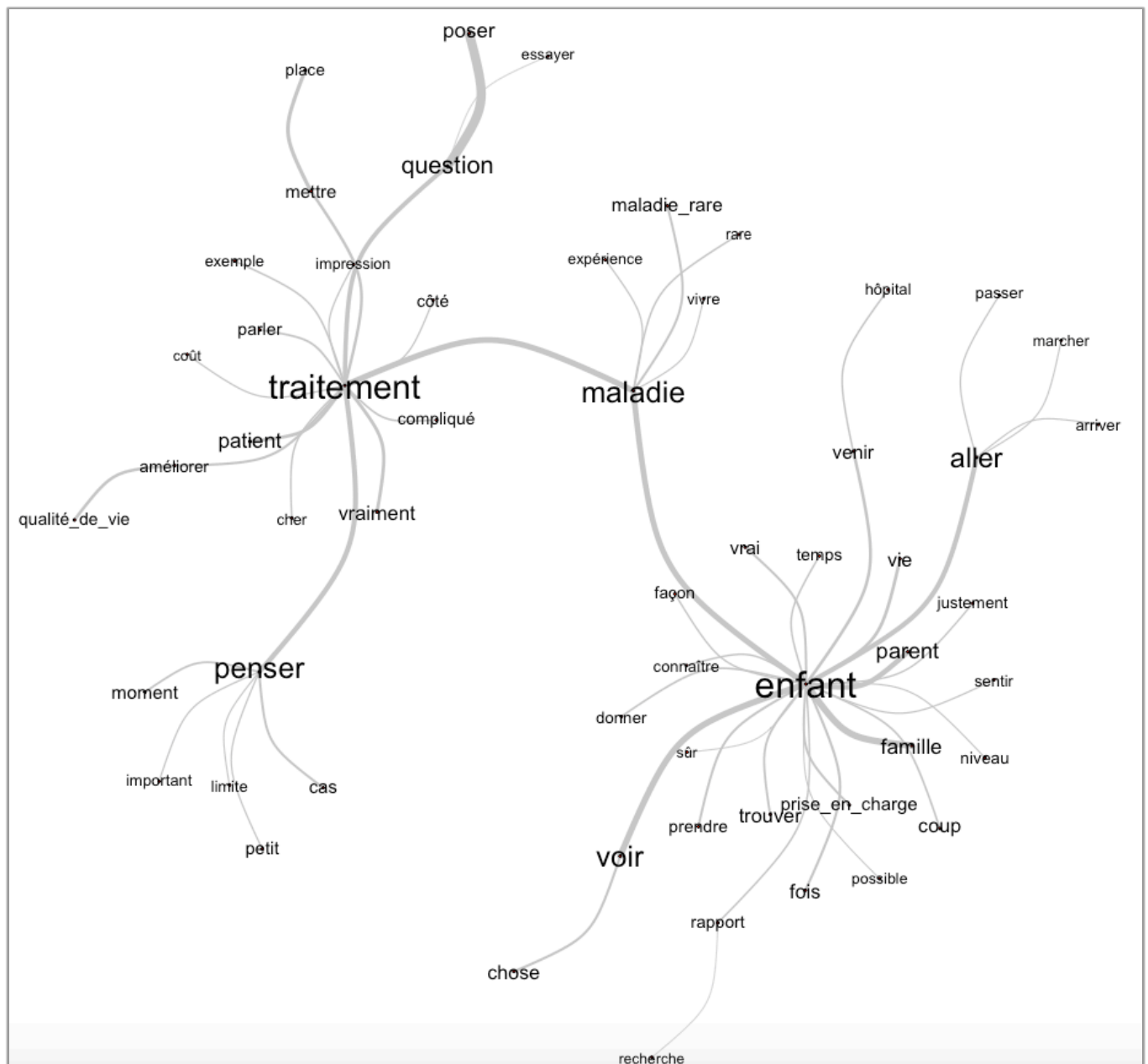
Chez les parents (Figure 2), nous constatons toujours une figure centrée sur l'enfant avec également les termes « maladie », « traitement » et « aller » qui lui étaient très liés. Cependant le voisinage de mots autour du traitement était plus restreint et correspondait à un vocabulaire actif (« prendre en charge ») et à la chance que représentait ce traitement.

Figure 2 – Résultats de l'Analyse de Similitudes pour le groupe parents



Dans l'ADS des soignants (Figure 3), la conformation principale changeait. La place de l'enfant restait prépondérante mais c'est le terme « maladie » qui cooccurrait et liait les termes « traitement » et « enfant ». L'analyse du voisinage de mots du terme « traitement » montrait une vision du traitement par les soignants plutôt dans le sens du « care » avec la présence des mots « qualité de vie » « améliorer » « patient » et « parler » mais aussi du fait de l'absence de termes tel que « guérir » ou « curatif » qui évoqueraient plutôt le soin et le traitement au sens du « cure ». On voyait également une cooccurrence importante de ce terme avec des termes évoquant la réflexion (« question », « penser »)

Figure 3 – Résultats de l'Analyse de Similitudes pour le groupe soignants



Analyse de contenu

L'analyse réalisée a permis de mettre en évidence 6 grands thèmes (les maladies rares, la recherche scientifique et médicale, la prise en charge générale de la maladie, les traitements spécifiques innovants, le dépistage néonatal et le coût des traitements) et plusieurs sous thèmes. Ces résultats sont présentés dans les *Tableaux 3 à 8* avec les principales formes de mots retrouvées et leur fréquence d'apparition par groupe de participants. Nous présentons également quelques extraits d'entretiens représentatifs en fonction des différents thèmes.

Concernant les **Maladies rares**, on notait chez les parents une grande importance des notions de connaissance et de méconnaissance concernant ce type de pathologies. Cela concernait, de leur point de vue, à la fois la population générale mais également la population des soignants. Ce concept de connaissance apparaissait également chez les soignants mais plus au sens de la capacité à poser un diagnostic.

On trouvait chez les soignants la notion de nécessité d'une prise en charge spécifique pour ces maladies et la notion d'accompagnement alors que chez les parents ces deux points ne ressortaient pas dans l'analyse des discours.

Enfin, toute une partie du champ lexical des parents se rapportait à la notion de contraintes, ce qui était moins le cas dans la population des soignants.

Extraits de discours représentatifs

Parent : « Une maladie peu connue déjà, peu connue du ... grand public mais finalement aussi des professionnels parce que euh... alors moi quand on me parle de maladie rare ça peut être aussi une maladie qui peut être mal soignée du fait de sa rareté, parce que euh... peu euh... peu de traitements parfois peuvent exister » « bah c'est ... la maladie c'est que des contraintes. »

Soignant : « Bah pour moi une maladie rare euh ben c'est une maladie euh qui est euh peu connue euh finalement de... l'ensemble de la population générale autant, et de la population médicale et soignante en général donc euh dont le diagnostic est ... plus difficile avec un ... retard diagnostic et du coup des prises en charge spécifiques euh... plus complexes et en centre de référence. »

Tableau 3 – Thème Maladies Rares, comparaison des sous thèmes et signifiants principaux entre les deux groupes

Thème	Maladies Rares	
Sous thèmes	PARENTS	SOIGNANTS
	<p>Fréquence et caractéristiques rare (13) / une partie (4) / pas commun (2) / pas beaucoup (7), atteindre (5) / concerner (4) / toucher (4), France (5), différent (4) / différence (2), normal (3), évoluer (4) / évolution (3), grave (2), génétique (2)</p> <p>Connaissance et compréhension connaître (13), comprendre (9), question (7), expérience (6), incompréhension (5), apprendre (4), diagnostic (3)</p> <p>Traitement (15) / médicament (4) trouver (15), chance (3), exister (3), recherche (8), essai (3), fonds (3) / argent (2)</p> <p>Émotions, sentiments et impact vie (14) / vivre (7), essayer (6), adapter (3), gérer (2), chamboulement (2), tous les jours (6), quotidien (5), vacances (3), maison (2), déplacements (2), peur (6), isolement (5), choc (3), angoisse (2), contrainte (3), lourd (3), difficulté (3), compliqué (2), conséquence (2), espoir (3), avenir (2), incertitude (2)</p> <p>Acteurs enfant (24), entourage (7), médecin (5), famille (5), parent (3), laboratoire (3)</p>	<p>Fréquence et caractéristiques rare (19), fréquence (4) / pas fréquent (3) / pas commun (2), métabolique (13), génétique (7), chronique (2), complexe (4), population (6), atteindre (2) / toucher (5), évoluer (4)</p> <p>Connaissance et diagnostic connaître (15), diagnostic (11), annonce (9), trouver (8), découvrir (4), recherche (4), errance (3), expliquer (3)</p> <p>Prise en charge spécifique prise en charge (11) / prendre en charge (5) / prendre (13) / charger (9), compliqué (17), problème (5) / problématique (5), spécifique (3), hôpital (13), équipe (10), service (9), centre de référence (8), réseau (5), médecin spécialiste (4)</p> <p>Investissement (8) professionnel (14) / travail (8), personnel (7), accompagnement (11) / accompagner (3), donner (5), écouter (4), aider (3), apporter (3), disponibilité (2)</p> <p>Émotions, sentiments et impact (2) vie (18) / vivre (5), sentir (11), seul (13) / solitude (2) / isolé (2), question (11), difficulté (8) / difficile (6), souffrance (5), lourd (4), dur (3), épanouir (3), besoin (2), démunir (2)</p> <p>Acteurs enfant (54) / patient (26), famille (27), parent (18), association (16), médecin (8) / soignant (4)</p>
	<i>Nombre total de signifiants pour le thème = 523</i>	<i>Nombre total de signifiants pour le thème = 792</i>

Légende : (fréquence d'apparition des signifiants)

Concernant la **science et la recherche médicale**, chez les soignants, la notion de guérison et de traitement curatif était présente mais c'était plus la notion d'amélioration qui prédominait. Il s'agissait de l'amélioration de la qualité de vie mais également des modalités d'administration des traitements pour les rendre moins contraignants. Les parents de leur côté verbalisaient nettement l'espoir que la recherche permette de trouver un traitement curatif pour leurs enfants mais ne recherchaient pas particulièrement une diminution des contraintes liées à ceux-ci.

Concernant les limites de la recherche ou celles à lui donner, les parents exprimaient l'espoir qu'elle n'en ait pas, et souhaitaient majoritairement qu'elle n'en ait pas. Les soignants, pour leur part, insistaient beaucoup sur la nécessité de réflexion autour des progrès scientifiques et surtout de leur utilisation. Dans les deux groupes, la question du financement de la recherche apparaissait dans les possibles limites.

Extraits de discours représentatifs

Parents : « En tant que parents on n'a pas envie de mettre de limites à la science ! »

Soignants : « Je pense que la science elle peut améliorer ces prises en charge en trouvant des nouveaux traitements qui sont moins contraignants et plus efficaces mais aussi en, en restant lucide et toujours réfléchissant au côté éthique et qualité de vie. (...) elle a ses limites dans la mesure où on cherche toujours des thérapeutiques euh.... de plus en plus poussées et euh... mais le but ce n'est pas de prolonger la vie c'est de, d'améliorer la qualité de vie »

« Elle peut ne pas avoir de limites après est ce qu'on doit lui en donner ? Nous on doit donner une limite en tous cas à son utilisation. »

Tableau 4 – Thème Recherche scientifique et médicale, comparaison des sous thèmes et signifiants principaux entre les deux groupes

Thème	Recherche scientifique et médicale	
Sous thèmes	PARENTS	SOIGNANTS
	<p>Rôle : trouver / progresser trouver (26), avancer (6) / avance (3), continuer (6), développer (5), essai (6), progresser (2) / progrès (5), aider (3)</p> <p>Objectifs : traitement sens curatif traitement (18), médicament (12), guérir (6), soigner (6), curatif (2), autonomie (5), vivre (4)</p> <p>Espoir (6) espérer (6), attendre (9), envie (5)</p> <p>Si possible pas de limites limite (22 dont 11 « pas ou peu de limites »), long (10), temps (8) éthique (9), question (8), compliqué (6) <i>vocabulaire en lien avec l'argent</i> : coûter (5), moyens (5), financier (4), finance (3), bénéfiques (3), argent (2), cher (2)</p>	<p>Rôle : trouver / comprendre trouver (14), chercher (10), essayer (7), découvrir (3), développer (3)</p> <p>Objectifs : améliorer traitement (28), qualité de vie (11), confort (5), améliorer(9) / amélioration (2), vie (9), guérir (4), traiter (4), efficace (4), moins contraignant (3), bénéfiques (2), au service de (3)</p> <p>Limites dans l'utilisation des découvertes limite (48), question (14), réfléchir (4), utilisation (4), anticiper (2) éthique (14), génétique (10), loi (4), souffrance (3) <i>vocabulaire en lien avec l'argent</i> : argent (2), financier (2), milliard (2)</p>
	Nombre total de signifiants pour le thème = 787	Nombre total de signifiants pour le thème = 593

Légende : (fréquence d'apparition des signifiants)

En ce qui concerne la **prise en charge générale** de la maladie, on notait une place importante dans les deux groupes du sous thème concernant la relation médecin/famille. Les parents insistaient beaucoup sur la communication, l'information et l'importance de la compréhension ce qui n'apparaissait pas chez les soignants. A cette question, les soignants évoquaient plus la notion d'humanité et de lien avec les familles.

La notion de spécificité de la prise en charge apparaissait ici dans le discours des parents. Comme pour la maladie rare, une partie du discours des parents concernaient les contraintes qu'ils associaient également à la prise en charge globale, ce que ne faisaient quasiment pas les soignants.

Enfin, les soignants n'incluaient pas dans leur discours le côté diagnostique dans la prise en charge globale, ce que faisaient les parents.

Extraits de discours représentatifs

Parent : « Euh... nous par rapport à notre vécu hein euh... on... on trouve qu'on est, en tous cas parce qu'on est dans un centre de référence aussi donc les mots sont trouvés sont choisis vous avez l'expérience, euh on est plutôt euh en tous cas content pour le moment de cette prise en charge parce que on savait même pas au départ si il y aurait un traitement, on savait même pas quelle forme de mucopolysaccharidose *notre enfant* avait. »

Soignant : « Il faut savoir être souple et s'adapter à chaque patient euh, être à l'écoute... »

Tableau 5 – Thème Prise en charge générale de la maladie, comparaison des sous thèmes et signifiants principaux entre les deux groupes

Thème	Prise en charge générale	
Sous thèmes	PARENTS	SOIGNANTS
	<p>Caractéristiques comprendre (12), diagnostiquer (5) / diagnostic (6), traitement (19), soin (7), exister (5), former (4) compliqué (7), lourd (7), long (5), manquer (4), meilleur (4), pluridisciplinaire (5), évolution (3), psychologique (2) consultation (6), dossier (6)</p> <p>Acteurs enfant (46), malade (7), parent (7), médecin (20), médecin spécialiste (7), personnel soignant (5), kiné (13), hôpital (10) / hospitalier (2) / hospitalisation (2), CHU (8), service (5), équipe (2), réseau (2), ville (5), extérieur (4)</p> <p>Relation médecin/malade-famille expliquer (7), question (7), renseigner (5), écouter (5), annoncer (4), accompagnement (4), répondre (4), information (2) / informer (2)</p> <p>Impact / vécu espoir (5), venir (11), faire face (6), être obligé de (4), vie (7), toutes les semaines (4), quotidien (3)</p>	<p>Caractéristiques s'adapter (6), traitement (5) / traiter (2), soin (4), s'occuper (3) compliqué (5) / complexe (2), difficile (2), lourd (3), financier (3) / coût (2)</p> <p>Acteurs - Organisation enfant (23), patient (12), famille (11), parent (11), association (7), médecin (6), personnel médical (2), psychologue (2), équipe (2) hôpital (5), service (5), réseau (4), structure (4), centre de référence (2), filière (2), espace (2), consultation (3), hôpital de jour (3), organiser (2)</p> <p>Réponses – compétences trouver (13), essayer (6), mettre en place (4), améliorer (4), question (5)</p> <p>Relation médecin/malade-famille familial (5), humain (3), lien (3), proche (2), écouter (3), échange (2)</p>
	<i>Nombre total de signifiants pour le thème = 740</i>	<i>Nombre total de signifiants pour le thème = 539</i>

Légende : (fréquence d'apparition des signifiants)

Concernant les **traitements spécifiques innovants**, nous avons constaté davantage de différences entre les parents et les soignants, mais sans opposition claire.

Pour les soignants, l'objectif principal donné aux traitements était clairement l'amélioration de la qualité de vie et du confort des patients. Chez les parents, on retrouvait en premier lieu dans les entretiens un objectif annoncé de qualité de vie et de bien-être mais les notions de « guérison », « vie normale » et surtout l'idée de retarder le décès et la disparition de leur enfant transparaisaient plus nettement dans l'analyse du corpus. Si les soignants parlaient également de « guérison », c'était comme objectif idéal pour de futurs traitements spécifiques et ils spécifiaient dans leur discours le fait que les traitements actuels n'étaient pas curatifs.

La notion de contrainte apparaissait dans les entretiens chez les soignants qui semblaient ne les relier qu'aux traitements spécifiques contrairement aux parents qui les évoquaient bien plus tôt dans leur discours général sur la maladie et la prise en charge. On notait dans le discours des soignants une importance majeure apportée à la mise en balance des bénéfices des traitements *versus* leurs contraintes et effets secondaires potentiels. L'idée de modifier l'évolution naturelle de la maladie et les notions de recul et d'expérience concernant les effets de ces traitements étaient également exprimées par les soignants. Ils s'interrogeaient sur la prolongation de la vie entraînée par ces thérapies innovantes. Un élément fondamental qui ressortait de leurs discours était la nécessité d'une réflexion et d'une réévaluation permanente des indications de ces traitements tout au long du suivi et de l'évolution des patients pour s'assurer que la balance bénéfices/contraintes restait en faveur des bénéfices. Globalement dans nos entretiens, l'avis des soignants de notre population concernant ces traitements était positif. Ils les considéraient la majorité du temps comme bénéfiques pour leurs patients.

Chez les parents, une grande part des discours concernait également les contraintes associées aux traitements spécifiques. Celles-ci étaient clairement acceptées et jugées nécessaires ou du moins compensées par ce qu'ils jugeaient être des bénéfices. Pour la plupart des parents, les contraintes étaient davantage dues à la maladie rare d'une manière générale qu'aux traitements spécifiques. Nous avons constaté qu'il n'y avait pas dans le discours des parents de référence à la douleur que pouvaient entraîner ces traitements (pour ceux administrés par injection) alors qu'on retrouvait clairement chez les soignants plusieurs formes s'y rapportant

(« douloureux », « douleur », « souffrance »). Enfin, les discours des parents concernant les contraintes ne différaient globalement pas quelle que soit la modalité d'administration du traitement (intraveineux, intraventriculaire, intrathécale ou per os).

Le point de vue des parents concernant les traitements spécifiques était vraiment très positif, le traitement étant considéré comme une chance et un espoir.

Enfin, la relation médecin/famille et l'information avaient également une place importante dans ce thème. Les soignants parlaient beaucoup de de l'information des familles sur les traitements et leur mise en place. Du côté des parents, une place importante était accordée aux informations données par les soignants et aux réponses à leurs questions. Il est à noter que les parents se questionnaient concernant les traitements mais ne s'interrogeaient jamais sur l'intérêt de les débiter, alors que les soignants pouvaient envisager, selon la situation, de ne pas commencer un traitement même s'il était disponible. Dans ce sous thème concernant la relation médecin/famille, la question du choix et de la liberté de choix était abordée par les deux groupes. Le discours des parents mettait en évidence l'absence de choix en raison de la gravité de la maladie. Ils considéraient le traitement comme la seule solution pour éviter la dégradation et la mort de leurs enfants.

Extraits de discours représentatifs

Parent : « De retarder, enfin, un maximum la dégénérescence ça c'est sûr ... après euh... après la maladie de *notre enfant* ne permettra pas euh... de revenir en arrière hein sur euh... sur déjà les handicaps qu'*il* euh ... qu'*il* connaît donc euh ... ce serait déjà ça, qu'*il* vive le plus longtemps possible et le mieux »

« On s'est pas posé la question, y'a pas de choix en fait... on teste ça ou *il* meurt, bah on va tester ça »

Soignant : « Voilà le but c'est vraiment d'améliorer la qualité de vie pas de prolonger euh... la vie avec des traitements qui sont contraignants, c'est vraiment d'améliorer la qualité de vie oui. »

« Ces traitements de maladies rares ils améliorent la qualité de vie quoi, c'est pas des guérisons, ils améliorent jusqu'au moment où il faut se poser la question de l'intérêt de les poursuivre ou pas mais... »

Tableau 6 – Thème Traitements spécifiques innovants, comparaison des sous thèmes et signifiants principaux entre les deux groupes

Thème	Traitements Spécifiques Innovants	
Sous Thèmes	PARENTS	SOIGNANTS
	<p>Constat concernant le traitement : Reconnaissance – Espoir chance (13), espérer (13) / espoir (9), progrès (10), positif (9), bénéfique (7), effet (7) / efficace (7), exister (6), content (5)</p> <p>Objectif double :</p> <p>Guérison – vie normale guérir (12), grandir (10), soigner (7), vie normale (5), miracle (5)</p> <p>Qualité de vie – Durée de vie – Bien être vivre (20), évoluer (16) / évolution (13), continuer (15), stopper (9), stabiliser (8), aider (6), améliorer (4), progresser (4), qualité de vie (4), éviter (4)</p> <p>Contraintes venir (31), hôpital (16), hospitalisation (4), injection (9), kiné (9), quotidien (9), régime (9) vocabulaire en lien avec le temps, la répétition : jour (32), mois (12), semaine (9), heure (8), journée (4), organisation (4) compliqué (22), contrainte (16) / contraint (15) / contraignant (7), long (16), lourd (14), difficile (7), dur (5), subir (4)</p> <p>Autonomie d'action et notion de Liberté (4) vocabulaire en lien avec la mobilité : marcher (20), bouger (8), lever (8), muscle (8), handicap (4)</p> <p>Relation médecin / malade – Autonomie de décision question (32), parler (29), comprendre (27), demander (17), effets secondaires (17) – peur (6), connaître (16), accepter (12), expliquer (12), réponse (9), pas le choix (6), risque (6), annoncer (5), discussion (5) / discuter (5), recul (5), renseigner (5), confiance (4), crainte (4), décider (4), informer (4), répondre (4) enfant (110), patient (9), parent (7), médecin spécialiste (12), médecin (9)</p>	<p>Constat concernant les traitements : Modifier l'évolution évolution (14) / évoluer (7), traiter (14), effet (13), efficace (13), nouveau (11), expérimental (4), connaître (10), expérience (8), recul (6), changer (7), histoire naturelle (5), (ne pas) guérir (14), (pas) curatif (3), guérison (6), prolonger la vie (12)/prolonger (7)</p> <p>Objectif Qualité de vie (34), améliorer (30) / amélioration (6), confort (10), confort de vie (5), quotidien (7), vie normale (4) / vie correcte (5), qualité (5), ralentir (5), stopper (5), autonomie (4)</p> <p>Efficacité / contraintes et effets secondaires : Mise en balance venir (32), hôpital (10), piquer (9), injection (8) / perfusion (4), invasif (6), lourd (5), infection (4) vocabulaire en lien avec le temps, la répétition : toutes les semaines (14), jour (12), mois (12) bénéfice (17), contraint (17) / contraignant (6) / contrainte (3), se dégrader (14), risque (10), douloureux (6) / douleur (5) / souffrance (5), efficacité (6), gain (6), résultat (5) vocabulaire en lien avec l'état du patient : selon la pathologie (6), grave (5), handicap (5), cognitif (5), moteur (4), stade (4), état (7)</p> <p>Réflexion permanente - Interrogations question (80) / se questionner (6), débiter (11) / commencer (8), arrêter (23), continuer (19), espacer (5), espoir (8) / espérer (5), difficile (11), éthique (9), coût (8), équipe (6), réunion (12), limite (4) / limiter (4)</p> <p>Relation médecin / famille : Discussion et information parler (20), choix (18) / liberté de choix (4), discussion (12) / discuter (6), annonce (11), demander (11), comprendre (9), accord (6), accompagner (5), proposer (5), rencontrer (5), répondre (5), décider (4) enfant (127), parent (47), famille (41), patient (34), médecin (8)</p>
	<i>Nombre total de signifiants pour le thème = 1250</i>	<i>Nombre total de signifiants pour le thème = 1241</i>

Légende : (fréquence d'apparition des signifiants)

Concernant le **dépistage néonatal**, tous les participants étaient d'accord sur son intérêt si un traitement ou une prise en charge précoce était possible et permettait de modifier l'évolution naturelle de la maladie et d'éviter une perte de temps et de chance.

Les parents parlaient souvent du dépistage prénatal afin d'éviter la maladie.

Pour les soignants, le principal frein et les principaux questionnements sur le dépistage néonatal concernaient la problématique de l'âge d'apparition des symptômes et l'existence de différents phénotypes dans certaines maladies. Leurs interrogations concernaient l'impact d'un diagnostic précoce chez les patients pour lesquels les symptômes ne se manifesteraient que des années plus tard.

La question de la faisabilité d'un tel dépistage à la naissance apparaissait également dans les deux groupes.

Extraits de discours représentatifs

Parent : « Ouais moi je pense que c'est important. Bon après c'est au plus tôt on les prend euh... en charge au mieux c'est pour eux donc euh ... si toutefois voilà y'a une prise en charge qui est possible parce que après c'est pareil euh, c'est pas forcément possible tout le temps. »

Soignant : « Quand tu as une maladie où tu as un régime et où tu sais que... que tu guéris l'enfant enfin ! que ça change complètement le pronostic euh oui ! quand tu as un traitement ... où ... ça change un peu l'histoire naturelle et où tu sais pas pour cette personne quand est-ce qu'elle va avoir les premiers signes c'est compliqué. »

Tableau 7 – Thème Dépistage Néonatal, comparaison des sous thèmes et signifiants principaux entre les deux groupes

Thème	Dépistage néonatal	
Sous thèmes	PARENTS	SOIGNANTS
	<p>Arguments pour :</p> <p>Gain de temps - Objectif gagner du temps (5) / perdre du temps (2), tôt (9), éviter (5) évolution (5), changer (7), préparer (6), soigner (2)</p> <p>Si une prise en charge est possible traitement (20) / traiter (4), administrer (3), mettre en place (5), prise en charge (4)</p> <p>Faisabilité Complicé (11), possible (6), déceler (4), diagnostic (2) / diagnostiquer (2), logique (3), rare (3), coût (2), difficile (2), selon la pathologie (3), famille (3) (notion d'antécédents) Quelle maladie ? (1)</p> <p>Prénatal si possible pendant la grossesse (5), éviter la maladie (2)</p>	<p>Arguments pour :</p> <p>Si une prise en charge est possible et selon son effet traitement (25) / traiter (7), prise en charge (6) / prendre en charge (4), mettre en place (5), commencer (3), curatif (2), efficace (2), disponible (2), bénéfique (2)</p> <p>Objectif but (3), limiter (3), stopper (3), changer (7), modifier (4), évolution (9) / évoluer (3), dégradation (4), qualité de vie (3), guérir (2), connaître (2)</p> <p>Gain de temps tôt (20), précoce (3) / précocement (2)</p> <p>Freins – arguments plutôt contre symptôme (6) / symptomatique (2), quand (6), apparaitre (2) / apparition (1), se révéler (2), âge (4), adulte (2), phénotype (2), année (3), temps (2), recul (2),</p> <p>Faisabilité - accès argent (2), gratuit (3) Quelle maladie ? (2)</p>
	Nombre total de signifiants pour le thème = 566	Nombre total de signifiants pour le thème = 544

Légende : (fréquence d'apparition des signifiants)

Enfin, concernant la thématique du **Coût** des traitements innovants, l'importance du système de santé français était largement reconnue par tous les participants. La notion de chance était très présente chez les parents.

Les deux groupes de participants qualifiaient de « cher » ces traitements innovants mais une comparaison au coût d'autres maladies et prises en charge était effectuée par plusieurs participants dans les deux groupes. Il apparaissait également chez les soignants le fait que le coût des traitements ne constituait pas pour eux un frein à leur utilisation s'ils étaient justifiés médicalement. La question du prix de la vie et de la santé était également mentionnée par les soignants.

La question de l'accès aux soins du fait de ce coût important était présente dans les deux groupes avec chez les soignants un questionnement sur la capacité à long terme du système de santé actuel à le prendre en charge.

Extraits de discours représentatifs

Parent : « On se dit qu'on a beaucoup de chance, dans notre malheur on se dit qu'on a de la chance quoi ! de vivre dans un pays qui nous propose un accès aux soins qui est (...) un des meilleurs finalement »

Soignant : « Bah du coup c'est l'équité d'accès au traitement euh... selon où on vit. Et les questions que ça nous pose nous quand on a des demandes de patients étrangers. Et après euh, ben on a de la chance d'être en France où pour le moment on peut assumer ces coûts, enfin de tels traitements mais euh... jusqu'à quand ? donc un moment faudra peut-être que ce soit moins cher. »

Tableau 8 – Thème Coût, comparaison des sous thèmes et signifiants principaux entre les deux groupes

Thème	Coût	
Sous thèmes	PARENTS	SOIGNANTS
	<p>Système de soin chance (16), France (17), pays (7) / États-Unis (3), sécurité sociale (10), prise en charge (5), rembourser (3), Etat (3), bénéficiaire (4), heureusement (4)</p> <p>Cher (19) dont très cher (5) et trop cher (2) Inadmissible (5), énorme (5), aberration (3), pas normal (2), exorbitant (2), famélique (1), horrible (1), incroyable (1) hospitalisation (2) Comparaison à d'autres maladies ou prises en charge (4) (<i>tabac, cancer, chirurgie esthétique</i>)</p> <p>Problématiques engendrées : accès aux soins payer (11), avoir les moyens (7), problème (7), budget (4), permettre (4), accès (3), frein (3), justice (2), malade (4), patient (4), enfant (17)</p> <p>Questionnement – justification de ce coût question (3), comprendre (4), recherche (8), laboratoire (3), production (2), frais (3), maladie rare (2) / rareté (1)</p>	<p>Système de soin (2) pays (11), France (4), chance (2), sécurité sociale (10), prise en charge (8)</p> <p>Cher (32) coûteux (3), onéreux (3), exorbitant (4), indécent (3) Questionnement sur le coût de la prise en charge habituelle et l'impact des traitements sur ce coût (1) Comparaison à d'autres maladies ou prises en charge (3) (<i>tabac, alcool</i>) <i>Réflexion sur</i> : La santé, l'enfant, la vie « n'ont pas de prix » (3)</p> <p>Problématiques engendrées : accès aux soins et impact pour la société accès (7) / accessible (2), problème (6), compliqué (4), conséquence (4), soin (4) / soigner (3), discrimination (2) enfant (9), patient (9), tout le monde (4), choix (3), assumer (2), société (3)</p> <p>Ne constitue pas un frein à son utilisation si justifié médicalement qualité de vie (4), améliorer (3), bénéfice (3)</p> <p>Questionnement – justification de ce coût question (5), laboratoire (9), maladie rare (6) / rare (3)</p>
	Nombre total de signifiants pour le thème = 547	Nombre total de signifiants pour le thème = 517

Légende : (fréquence d'apparition des signifiants)

DISCUSSION

L'objectif de notre étude était d'évaluer le respect des grands principes éthiques dans la prise en charge des enfants atteints de maladies rares pour lesquelles des traitements innovants spécifiques sont disponibles. L'analyse des discours des parents et des soignants n'a pas révélé de discordances majeures. Nous discuterons des résultats à la lumière des principes éthiques mis en évidence.

Tout d'abord, le principe éthique du respect de l'autonomie oblige le médecin, à moins qu'il n'existe une justification éthique évidente pour ne pas le faire, à donner au patient les moyens de prendre des décisions éclairées sur ses soins médicaux et de mettre en œuvre ses préférences selon ses valeurs. La littérature (14) souligne la nécessité d'une information claire et loyale qui ne donne pas de faux espoirs aux familles dans le contexte des maladies rares et des thérapies innovantes. Barrera & Galindo (15) soulignaient également la question de la connaissance insuffisante des professionnels de la santé sur les maladies rares, et rappelaient leur obligation éthique d'être informés et d'enseigner sur le sujet. Ils soulignaient également l'importance des centres de référence multidisciplinaires pour promouvoir une approche plus globale des patients, une meilleure information des familles et une prise de décision optimisée. Dans nos résultats, nous avons constaté que ces notions concernant l'exigence de connaissances et d'expertise ainsi que l'importance des centres de référence étaient présentes chez les soignants. Compte tenu de l'importance de l'information, de la communication et de la relation médecin/famille, tant pour les parents que pour les soignants, on pourrait donc penser dans un premier temps que les décisions prises sont autonomes. Cependant, étant donné que les parents exprimaient un manque de choix et ne remettaient pas en question les traitements, on peut se demander si leurs décisions sont vraiment autonomes. Les parents prennent-ils vraiment la décision d'accepter le début du traitement ou laissent-ils ce choix leur être imposé ? Ce point semble particulièrement important à considérer avant de décider si le principe éthique d'autonomie est respecté.

Dans notre étude, les principes de bienfaisance et de non-malfaisance semblent être respectés par les soignants, compte tenu de l'importance accordée à la balance entre les

bénéfices et les contraintes et du fait que l'amélioration de la qualité de vie soit l'objectif principal donné aux traitements dispensés et pas simplement l'allongement de la durée de vie. En outre, les soignants ont évalué les contraintes de manière plus sévère que les parents puisqu'ils ne les reliaient qu'au traitement et non à la maladie en général. Ces principes semblent également être respectés pour les parents, puisqu'ils considèrent que les contraintes en valent la peine.

Un autre point renforce notre confiance dans le respect du principe de non-malfaisance, c'est l'absence de la notion d'obstination déraisonnable concernant les traitements. En effet, cette notion n'est pas apparue dans nos entretiens avec les parents ou les soignants au sujet des soins actuels et des traitements innovants. Chez les soignants, la réflexion concernant ce genre de situation était cependant bien présente et occupait une place importante dans leur discours. Contrairement à la ventilation, qui ne fait que maintenir la respiration et donc prolonger la vie du patient sans modifier l'évolution de la maladie, ces traitements innovants, en modifiant l'évolution naturelle des maladies, n'ont pas pour seul effet le prolongement de la vie. On ne peut donc pas parler d'obstination déraisonnable pour ces traitements, sauf dans les cas où le patient est déjà si gravement malade (par exemple, une maladie neurodégénérative très avancée) que les autres bénéfices ne seraient pas probants.

Nous avons également montré la place centrale de l'enfant dans les discours, ce qui est conforme à l'un des principes fondamentaux de la pédiatrie : avoir pour priorité l'intérêt supérieur de l'enfant et placer l'enfant au centre de toute réflexion lors de sa prise en charge. On peut cependant s'interroger sur la capacité des parents à évaluer avec suffisamment de recul le bien de leur enfant dans le contexte de maladies graves et souvent mortelles à plus ou moins court terme. Par ailleurs, nos résultats ont clairement montré, d'une part, l'importance pour les parents d'éviter la mort de leur enfant et, d'autre part, l'absence de mention du caractère douloureux de certains soins. Cela pourrait être dû à : 1) l'absence des parents lors de certaines injections (par exemple, lors des ponctions lombaires) 2) une prise en charge suffisamment adéquate de la douleur par les équipes soignantes ou 3) une sous-estimation par les parents de la douleur induite par les soins. Cela peut conduire à se demander si les parents évaluent réellement les contraintes des traitements du point de vue du bien de leurs enfants. Les soignants ont un rôle complémentaire important à jouer en aidant à définir ce qui est bon pour l'enfant face à la subjectivité inhérente à la condition des parents, sans réaction déshumanisante perçue comme du paternalisme. Il serait intéressant

de recueillir l'avis des enfants sur les contraintes et les bénéfices des traitements, mais cela soulèverait la question de la capacité des enfants à évaluer les contraintes de manière générale et à comprendre que certains bénéfices ne seront visibles qu'à long terme (notamment parce que les enfants n'ont aucune notion de ce qu'aurait été leur évolution sans traitement). Une étude qui s'est penchée sur l'expérience de jeunes patients traités par enzymothérapie substitutive pour des maladies de surcharge lysosomale, ainsi que sur l'expérience de leurs proches, a révélé que les patients avaient vécu des expériences similaires à celles de leurs proches, ce qui suggère un respect des principes de bienfaisance et de non-malfaisance également du point de vue des enfants (16).

La section des résultats concernant le dépistage des nouveau-nés conduit à une discussion sur plusieurs principes éthiques : la bienfaisance et la non-malfaisance, mais aussi la justice et l'équité. Le principe de bienfaisance semble respecté puisque les parents comme les soignants étaient favorables au dépistage néonatal s'il pouvait conduire à une meilleure évolution des patients, comme l'explique également Dhondt (17). Cependant, les soignants remettaient également en question l'intérêt d'un diagnostic précoce et les conséquences globales de la "connaissance précoce" pour certains enfants. Ceci suggère donc également le respect du principe de non-malfaisance. Cette question a également été soulevée par King & Bishop (14), qui discutent de l'intérêt d'un traitement pré-symptomatique par Nusinersen chez les patients atteints d'amyotrophie spinale. Tout comme la littérature existante (14,17,18), nos conclusions sur le dépistage néonatal amènent également à discuter du principe de justice et d'équité, car nos participants soulevaient des interrogations sur la faisabilité d'un tel dépistage, son organisation, son financement et sa disponibilité pour tous.

Enfin, nos constatations concernant le coût des traitements spécifiques et la question de l'accès aux soins nous amènent également à débattre du principe de justice et d'équité. Dans la littérature (18) ainsi que dans notre étude, l'accès aux traitements semble être fortement lié au système de soins en place. En France, l'accès n'est donc pas un problème, mais ce n'est pas le cas partout dans le monde. Le coût de ces traitements a néanmoins soulevé des questions chez nos participants, notamment sur la capacité de notre système de santé à assumer ces coûts dans le temps compte tenu de la situation économique actuelle. Plusieurs participants, tant parmi les parents que parmi les soignants, ont fait une comparaison

économique avec d'autres maladies et traitements. Ils faisaient remarquer que si les traitements des maladies rares étaient coûteux, ils ne semblaient pas l'être plus que le traitement et la gestion d'autres maladies chroniques et/ou graves (par exemple, les cancers). Les participants évoquaient également la notion de responsabilité dans l'apparition de la maladie en comparant les enfants atteints de maladies rares, qui ne sont pas considérés comme "responsables" de leur maladie, aux patients atteints de maladies liées au tabagisme chronique ou à l'alcoolisme par exemple. Ils soulevaient la question de la légitimité de l'un par rapport à l'autre à recevoir des soins coûteux pour la société et la question de la juste répartition des ressources de santé. Les soignants posaient également la question de la valeur d'une vie humaine, en général. Ces deux points (l'allocation de ressources rares et la valeur de la vie humaine) sont également mis en évidence par d'autres auteurs (19).

Concernant les maladies rares et le coût de leur gestion, quelques questions intéressantes sont ressorties de nos entretiens. Il est vrai que ces traitements spécifiques ont un coût élevé, mais quel est le coût global des soins pour ces patients en général ? Et quel est l'impact de l'arrivée de ces nouveaux traitements sur ce coût global ? Dans la littérature, il existe peu d'études sur le coût des soins pour les maladies rares (20) et il n'y a pas de données sur leur coût total, ni sur l'impact des nouveaux traitements en termes de coût global. Il pourrait donc être intéressant de réaliser ce type d'étude, par exemple en comparant le coût des soins globaux avant et après l'arrivée des traitements spécifiques. À première vue, ces traitements sont extrêmement coûteux et peuvent prolonger la durée de vie des patients et donc allonger le nombre d'années de traitement et le coût total global. Néanmoins, en améliorant la qualité de vie et l'évolution des patients, ils conduisent probablement, en retour, à une réduction de certains types de soins et créent de nouvelles réductions de coûts.

Notre étude présente certaines limites. En menant notre étude dans un service de neurologie pédiatrique, nous nous sommes concentrés sur une partie nécessairement limitée de la population d'enfants atteints de maladies rares. Cependant, il s'agit d'une discipline dans laquelle bon nombre d'enfants atteints de maladies rares sont traités et pour lesquelles il existe plusieurs nouveaux traitements spécifiques. Il nous a donc semblé cohérent de baser notre étude sur cette population. Une autre limite est la restriction de l'étude à un seul centre de soins. Une étude multicentrique aurait probablement révélé des différences, notamment du fait des habitudes de soin et de prise en charge non identiques selon les centres. Il pourrait

être intéressant de mener le même type d'étude dans d'autres services de neurologie pédiatrique en France. Cela permettrait d'évaluer les différences de pratiques et d'opinions selon les centres en ce qui concerne le respect des principes éthiques. Concernant la population des parents, la proportion dont les enfants bénéficiaient d'un traitement oral quotidien était faible, leur présence de manière plus équilibrée par rapport à d'autres modalités de traitement plus invasives pourrait éventuellement avoir influencé certains résultats, notamment en ce qui concerne l'expérience du traitement et ses contraintes. Enfin, en ce qui concerne la méthodologie de notre étude, on peut se demander si notre guide d'entretien n'était pas trop restrictif et directif. Toutefois, chaque entretien se terminait par une période de discussion ouverte au cours de laquelle peu de participants ont abordé des préoccupations supplémentaires. En ce qui concerne l'analyse des résultats, une double lecture et un double codage des entretiens par un autre enquêteur auraient augmenté la fiabilité des résultats présentés. Cependant, les analyses ont été vérifiées par les auteurs principaux de ce travail.

CONCLUSION

Notre étude a montré que nos prises en charge actuelles des patients atteints de maladies rares bénéficiant de traitements spécifiques innovants et suivis dans le service de neurologie pédiatrique semblent respectueuses des grands principes de l'éthique médicale : autonomie, bienfaisance, non-malfaisance, et justice et équité. Cependant, notre étude a montré que ce respect nécessite une évaluation permanente de nos pratiques et de l'effet de nos traitements avec une réflexion constante sur ceux-ci, ainsi que sur l'importance de la relation médecin/famille. Le médecin doit reconnaître la capacité de chaque patient à traiter les informations médicales, doit fournir toutes les informations, y compris les alternatives thérapeutiques, et aider à mettre en œuvre les choix du patient.

Chapitre 3 - CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Les résultats de notre étude ont montré un global respect des principes fondamentaux de l'éthique médicale dans nos prises en charge actuelles incluant les traitements innovants. Et ce, malgré leur caractère non curatif et parfois invasif et contraignant pour les patients et leur famille. Il a été mis en évidence l'importance majeure de la relation médecin / malade et plus particulièrement en pédiatrie de la relation médecin / famille. L'information, la communication et l'évaluation régulière des prises en charge et des effets des traitements ont été particulièrement mis en avant. D'autant plus avec ces nouveaux traitements pour lesquels le recul est faible et l'évolution sur le long terme n'est pas encore connue.

En effet, en modifiant les histoires naturelles des maladies telles que connues jusqu'alors mais sans apporter une guérison, ces nouveaux traitements font évoluer les standards de soins existants en transformant des maladies mortelles en maladies chroniques, comme c'est le cas avec la transplantation d'organes (14). La réalisation d'études sur le suivi et l'évolution des patients traités permettra de découvrir une « nouvelle histoire » de ces maladies qui jusqu'à présent étaient génératrices de handicaps sévères rapides chez les enfants voir d'un décès précoce. Ce suivi permettra d'évaluer les bénéfices mais également les éventuels effets néfastes au long cours de ces traitements et ainsi d'adapter régulièrement nos prises en charge. Il se peut également qu'avec une survie prolongée, de nouveaux symptômes cliniques systémiques des maladies soient mis en évidence (cardiovasculaire, hépatique, etc...). Symptômes habituellement infra cliniques en cas de durée de vie plus faible (21). Dans l'amyotrophie spinale par exemple, il a été montré dans certaines études sur la souris (avec des données similaires provenant de patients humains) des atteintes extra musculaires avec notamment des anomalies structurelles et fonctionnelles cardiaques, un dysfonctionnement du tractus gastro-intestinal et un remodelage osseux irrégulier (22). Il sera donc vraiment important à l'avenir de pouvoir collecter les données de suivi (*real-life*) de ces patients, éventuellement grâce à des plateformes de recueil adaptées comme par exemple SMARTCARE (23).

Par ailleurs, dans notre étude, certains soignants ont soulevé la question de donner une vie de handicap aux patients souffrant de maladies pour lesquelles la mort était auparavant très

précoce. En effet, les traitements spécifiques actuels retardent considérablement la mort mais ne ramènent pas le patient à un fonctionnement "normal" en raison de leur manque de caractère curatif, il en résulte une détérioration progressive avec handicap. Cela peut alors soulever certaines questions telles que : quel type de vie vaut la peine d'être vécu ? et une vie dans laquelle il existe un handicap ne vaut-elle pas la peine d'être vécue ?

Il ne semble pas y avoir de réponse simple à ces questions. En particulier parce que la notion de handicap dépend dans une large mesure de la capacité ou de l'incapacité de la société à s'adapter aux difficultés et aux handicaps du patient mais également parce que les notions de qualité de vie et de bien-être sont multifactorielles (avec des dimensions physiques mais aussi psychologiques, émotionnelles et relationnelles). Le vécu de chaque patient sera donc dépendant des adaptations qui auront été faites dans leur environnement et par leur entourage. Outre le suivi de l'évolution médicale à long terme des patients, il pourrait donc être intéressant de procéder à une évaluation longitudinale de leur qualité de vie à l'aide de questionnaires adaptés. Certains articles, tout comme les soignants interrogés dans notre étude, ont souligné l'importance d'études futures dans ce domaine (14).

L'arrivée récente de la thérapie génique (24–26), dont le principe est la correction de l'anomalie génétique via l'utilisation de vecteur d'ADN fonctionnel, comme traitement de certaines maladies rares est porteuse de nombreux espoirs quant à ses effets bénéfiques voir quasi curatifs pour certains patients. Néanmoins ce type de traitement va probablement encore modifier différemment l'évolution des patients atteints et il existe très peu de recul sur le long terme avec ce type de thérapeutiques. Il sera donc là encore crucial d'entreprendre et de poursuivre les études de suivi longitudinales mais également d'évaluer le respect des principes éthiques dans l'utilisation de ce type de traitement.

Sachant que certaines études ont suggéré une efficacité plus importante des traitements spécifiques en cas d'initiation précoce, voir en pré-symptomatique (26–30), se pose la question de l'intérêt d'un diagnostic le plus précoce possible notamment via un dépistage néonatal systématique. Certaines régions ont déjà testé/débuté un tel dépistage, pour l'amyotrophie spinale infantile par exemple (30–32). Un algorithme de traitement pour ces enfants dépistés en pré-symptomatique a même été proposé (33).

Comme discuté dans notre article, cette perspective ouvre bien sur des questions sur la faisabilité et l'intérêt d'un tel dépistage, mais également plusieurs autres questions d'ordre éthique. Par exemple, dans le cas de l'amyotrophie spinale, il existe un dilemme éthique pour les patients atteints de formes légères (avec au moins 4 copies de SMN). En effet, leur réponse aux thérapies disponibles sont encore peu connues et nos connaissances sont limitées concernant la sécurité et l'efficacité à long terme de ces nouvelles thérapies, ce qui entraîne une incertitude concernant le rapport bénéfices/risques chez ces personnes. Et en cas de diagnostic néonatal chez ces patients, il a été proposé de réaliser un suivi médical rapproché afin de débiter un traitement dès les tous premiers symptômes. Mais ce suivi et l'incertitude de l'initiation du traitement sont souvent générateurs d'un stress psychologique important chez les familles (34). D'un autre côté, traiter d'emblée tous les patients avec 4 copies de SMN ne parait pas non plus éthique puisque un certain nombre ne développera jamais de symptômes. Comme évoqué dans notre article, ces questionnements mettent en jeu les principes de bienfaisance et de non malfaisance pour les patients mais également le principe de justice et équité pour la société compte tenu du prix de ces traitements et des aménagements à réaliser en cas de mise en place d'un dépistage néonatal (pour ensuite prendre en charge les patients dépistés, confirmer les diagnostics et initier les traitements). Malgré ces nombreuses questions éthiques en suspens, beaucoup de parents semblent prêt à payer pour de tels tests chez leur nouveau-nés (35).

Dans le domaine des maladies rares, la réflexion éthique semble donc plus que jamais nécessaire et importante afin d'accompagner au mieux les nombreux progrès médicaux et thérapeutiques actuels.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ministère des solidarités et de la santé [Internet]. [cited 2020 Mar 25]. Available from: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/les-maladies-rares>
2. Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, Rodwell C, Gueydan C, Lanneau V, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet.* 2020;28(2):165–73.
3. The Lancet Diabetes & Endocrinology. Spotlight on rare diseases. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(2):75.
4. The Lancet Neurology. Rare advances for rare diseases. *Lancet Neurol.* 2017;16(1):1.
5. Rodwell C, Aymé S. Rare disease policies to improve care for patients in Europe. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis.* 2015;1852(10):2329–35.
6. Le Coz P. *L'Éthique Médicale. Approches philosophiques.* Presses Un. 2018.
7. Le Coz P. *Petit traité de la décision médicale.* Seuil. 2007.
8. Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of Biomedical Ethics,* 7th edition. Oxford University Press. 2013.
9. IRaMuteQ [Internet]. [cited 2020 Mar 23]. Available from: <http://www.iramuteq.org/>
10. Marchand P, Ratinaud P. L'analyse de similitude appliquée aux corpus textuels : les primaires socialistes pour l'élection présidentielle française (septembre-octobre 2011). *Actes des 11èmes Journées Int d'Analyse des Données Textuelles.* 2012;
11. Flament C. L'analyse de similitude: une technique pour les recherches sur les représentations sociales. *Cah Psychol Cogn Psychol Cogn.* 1981;
12. Vergès P, Bouriche B. L'analyse des données par les graphes de similitude. *Sci Hum.* 2001;1–90.
13. Flick U. Thematic coding and content analysis. In: Sage, editor. *An Introduction to Qualitative Research.* 5th ed. Sage; 2014. p. 420– 38.
14. King NMP, Bishop CE. New treatments for serious conditions: Ethical implications. *Gene Ther.* 2017;24(9):534–8.
15. Luis A. Barrera and Gilberto Cely Galindo. Ethical Aspects on Rare Diseases. In: *Rare diseases epidemiology.* 2010. p. 493–511.
16. Freedman R, Sahhar M, Curnow L, Lee J, Peters H. Receiving enzyme replacement therapy for a lysosomal storage disorder: A preliminary exploration of the experiences of young patients and their families. *J Genet Couns.* 2013;22(4):517–32.
17. J.L. D. Expanded newborn screening: social and ethical issues. Vol. 33, *Journal of inherited metabolic disease.* 2010. p. S211-217.
18. Burgart AM, Magnus D, Tabor HK, Paquette ED-T, Frader J, Glover JJ, et al. Ethical Challenges Confronted When Providing Nusinersen Treatment for Spinal Muscular Atrophy. *JAMA Pediatr.* 2017;172(2):188.
19. Etyczne Z, Rzadkich C. Ethical Issues in Rare Diseases. *IMiD, Wydaw Aluna.* 2015;533–5.
20. Angelis A, Tordrup D, Kanavos P. Socio-economic burden of rare diseases : A systematic review of cost of illness evidence. *Health Policy (New York).* 2015;119(7):964–79.
21. Groen EJN, Talbot K, Gillingwater TH. Advances in therapy for spinal muscular atrophy: Promises and challenges. *Nature Reviews Neurology.* 2018.
22. Farrar MA, Park SB, Vucic S, Carey KA, Turner BJ, Gillingwater TH, et al. Emerging

- therapies and challenges in spinal muscular atrophy. *Annals of Neurology*. 2017.
23. Pechmann A, König K, Bernert G, Schachtrup K, Schara U, Schorling D, et al. SMARtCARE - A platform to collect real-life outcome data of patients with spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;
 24. Rao VK, Kapp D, Schroth M. Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy: An Emerging Treatment Option for a Devastating Disease. *Journal of managed care & specialty pharmacy*. 2018.
 25. Ramdas S, Servais L. New treatments in spinal muscular atrophy: an overview of currently available data. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2020.
 26. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med*. 2017;
 27. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu WL, Crawford TO, Finkel RS, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord*. 2019;
 28. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, Day JW, Montes J, Vivo DC De, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen : a phase 2 , open-label , dose-escalation study. *Lancet*. 2016;388(10063):3017–26.
 29. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med*. 2017;
 30. Vill K, Kölbl H, Schwartz O, Blaschek A, Olgemöller B, Harms E, et al. One year of newborn screening for SMA – Results of a German pilot project. *J Neuromuscul Dis*. 2019;
 31. Chien YH, Chiang SC, Weng WC, Lee NC, Lin CJ, Hsieh WS, et al. Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Through Newborn Screening. *J Pediatr*. 2017;
 32. Kraszewski JN, Kay DM, Stevens CF, Koval C, Haser B, Ortiz V, et al. Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state. *Genet Med*. 2018;
 33. Glascock J, Sampson J, Haidet-Phillips A, Connolly A, Darras B, Day J, et al. Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening. *J Neuromuscul Dis*. 2018;
 34. Müller-Felber W, Vill K, Schwartz O, Gläser D, Nennstiel U, Wirth B, et al. Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy and 4 SMN2 Copies through Newborn Screening - Opportunity or Burden? *J Neuromuscul Dis*. 2020;
 35. Lin PJ, Yeh WS, Neumann PJ. Willingness to Pay for a Newborn Screening Test for Spinal Muscular Atrophy. *Pediatr Neurol*. 2017;

ANNEXES

Annexe 1 : Grille d'entretien

Maladies Rares

Qu'est-ce qu'une maladie rare pour vous ?

Qu'elle en est votre expérience ?

Qu'est-ce que cela implique pour vous ? Qu'est-ce que cela vous évoque ?

Traitements, prise en charge en général

Que pensez-vous de la prise en charge de ces maladies ?

Que pensez-vous des traitements disponibles pour soigner ces maladies ?

Progrès scientifiques

Comment la science peut-elle contribuer à la prise en charge de ces maladies ?

Quelles sont pour vous ses limites ? *(Doit-elle avoir des limites ?)*

Nouveaux traitements

Qu'attendez-vous de ces nouveaux traitements ? Quel en est pour vous l'objectif ?

(Introduction de la balance qualité/quantité de vie)

Expérience personnelle de la mise en place de ces nouveaux traitements

Quel est votre vécu de ce nouveau traitement ?

Vous pose-t-il des questions ? *(Existence d'un conflit intérieur concernant ces traitements)*

La mise en place de ce nouveau traitement a-t-il donné lieu à une discussion au sein de votre entourage ? entre vous et les soignants ?

Que penseriez-vous d'un dépistage néonatal de ces maladies ?

Que pensez-vous du coût de ces nouveaux traitements ?

Annexe 2 : Fiches d'information

NOTICE D'INFORMATION DESTINEE AUX REPRESENTANTS D'UN SUJET MINEUR

Madame, Monsieur,

Vous avez été sollicité pour participer à l'étude intitulée : « Prise en charge des maladies rares en pédiatrie à l'épreuve de l'éthique ».

POURQUOI FAIRE CETTE EXPERIENCE ?

Cette enquête a pour but d'étudier l'application des principes éthiques dans la prise en charge des maladies rares bénéficiant de thérapies innovantes.

Nous souhaitons comparer votre point de vue avec celui de soignants et de représentants d'association de malades. Ceci dans le but de mieux cerner vos représentations et vos attentes, et de relever les divergences et/ou convergences qui pourraient exister entre les différents groupes.

Les 4 grands principes de l'éthique médicale* sont :

- le respect de l'autonomie (c'est-à-dire la participation du patient au processus de décision),
- le principe de non malfaisance (c'est le « *primum non nocere* », ne pas nuire, ne pas faire souffrir inutilement, ne pas empirer la situation ou s'acharner),
- le principe de bienfaisance (c'est-à-dire accomplir un bien en faveur du patient qu'il puisse reconnaître comme étant son bien),
- et le principe de justice (traiter toutes les personnes à égalité en dignité, donner un accès équitable aux soins).

COMMENT SE DERoule L'EXPERIENCE ?

Si vous acceptez, vous serez amené à participer à un entretien dit semi dirigé avec Morgane DUFOSSET, Interne de Pédiatrie, investigateur scientifique de l'étude. Cet entretien sera d'une durée de 30 minutes à 1h. Il sera intégralement enregistré après obtention de votre accord.

COMMENT SERA TRAITEE L'INFORMATION RECUEILLIE ?

Les enregistrements seront retranscrits mot à mot de façon anonyme et confidentielle.

Une fois transcrits, les enregistrements seront détruits. Les transcriptions seront gardées de façon sécurisée.

L'analyse des données sera réalisée par Morgane DUFOSSET.

Les résultats anonymisés seront utilisés dans le cadre d'un travail de master 2 et de thèse de médecine et seront amenés à être publiés dans une revue scientifique.

*T. Beauchamp et J. Childress, *Principles of Biomedical Ethics*, 1979

QUELS SONT LES BENEFICES ATTENDUS ?

Cette recherche est sans bénéfice individuel direct.

QUELLES SONT LES CONTRAINTES ET DESAGREMENTS ?

Pas de désagréments prévus.

Contrainte temporelle liée à la durée de l'entretien mais celui-ci sera réalisé dans le cadre d'une hospitalisation en service ou en hôpital de jour de manière à minimiser l'ajout de temps passé à l'hôpital pour vous et votre enfant.

QUELS SONT VOS DROITS EN TANT QUE PARTICIPANT(E) A CETTE RECHERCHE ?

Votre participation est basée sur le volontariat, vous pouvez refuser de participer à cette étude sans fournir aucune forme de justification. De plus, vous êtes libre d'interrompre votre participation à l'étude à tout moment, sans aucune conséquence.

Cette recherche relève de l'application du Code de la Santé Publique (Titre II du Livre Premier relatif aux recherches biomédicales). Ces informations sont consultables sur le site Internet de Legifrance (www.legifrance.gouv.fr).

L'investigateur principal de cette étude est le Professeur CHABROL, l'investigateur scientifique est Morgane DUFOSET et ce travail est réalisé avec l'aide du Pr LE COZ.

Les modalités de ce protocole ont été soumises à avis et autorisation auprès du Comité d'éthique AMU, lequel a pour mission de vérifier les conditions requises pour la protection de votre enfant et de vous-même et le respect de vos droits :

Les données recueillies seront stockées sur fichiers informatiques de façon sécurisée et anonyme.

Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique et aux libertés (loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n°2004-801 du 6 août 2004) vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition, relatif au traitement de ces données personnelles. Ces droits s'exercent auprès de Morgane DUFOSET par mail (morgane.dufosset@ap-hm.fr).

Vous serez informé, à votre demande, des résultats globaux de l'étude par l'investigateur (article L.1122-1 du Code de la Santé Publique) selon les modalités suivantes : en vous adressant à Morgane DUFOSET par mail (morgane.dufosset@ap-hm.fr).

Ce document vous appartient et nous vous invitons à en discuter avec vos proches.

NOTICE D'INFORMATION DESTINEE AUX SOIGNANTS

Madame, Monsieur,

Vous avez été sollicité pour participer à l'étude intitulée : « Prise en charge des maladies rares en pédiatrie à l'épreuve de l'éthique ».

POURQUOI FAIRE CETTE EXPERIENCE ?

Cette enquête a pour but d'étudier l'application des principes éthiques dans la prise en charge des maladies rares bénéficiant de thérapies innovantes.

Nous souhaitons comparer le point de vue de parents avec celui de soignants et de représentants d'associations de malades. Ceci dans le but de mieux cerner les représentations et attentes de chacun et de relever les divergences et/ou convergences qui pourraient en ressortir.

Les 4 grands principes de l'éthique médicale sont * :

- le respect de l'autonomie (c'est-à-dire la participation du patient au processus de décision),
- le principe de non malfeasance (c'est le « *primum non nocere* », ne pas nuire, ne pas faire souffrir inutilement, ne pas empirer la situation ou s'acharner),
- le principe de bienfaisance (c'est-à-dire accomplir un bien en faveur du patient qu'il puisse reconnaître comme étant son bien),
- et le principe de justice (traiter toutes les personnes à égalité en dignité, donner un accès équitable aux soins).

COMMENT SE DEROULE L'EXPERIENCE ?

Si vous acceptez, vous serez amené à participer à un entretien dit semi dirigé avec Morgane DUFOSET, Interne de Pédiatrie, investigateur scientifique de l'étude. Cet entretien sera d'une durée de 30 minutes à 1h. Il sera intégralement enregistré après obtention de votre accord.

COMMENT SERA TRAITEE L'INFORMATION RECUEILLIE ?

Les enregistrements seront retranscrits mot à mot de façon anonyme et confidentielle.

Une fois transcrits, les enregistrements seront détruits. Les transcriptions seront gardées de façon sécurisée.

L'analyse des données sera réalisée par Morgane DUFOSET.

*T. Beauchamp et J. Childress, *Principles of Biomedical Ethics*, 1979

Les résultats anonymisés seront utilisés dans le cadre d'un travail de master 2 et de thèse de médecine et seront amenés à être publiés dans une revue scientifique.

QUELS SONT LES BENEFICES ATTENDUS ?

Cette recherche est sans bénéfice individuel direct.

QUELLES SONT LES CONTRAINTES ET DESAGREMENTS ?

Contrainte temporelle liée à la durée de l'entretien qui sera planifié en accord avec vous pour minimiser les éventuels désagréments.

QUELS SONT VOS DROITS EN TANT QUE PARTICIPANT(E) A CETTE RECHERCHE ?

Votre participation est basée sur le volontariat, vous pouvez refuser de participer à cette étude sans fournir aucune forme de justification. De plus, vous êtes libre d'interrompre votre participation à l'étude à tout moment, sans aucune conséquence.

Cette recherche relève de l'application du Code de la Santé Publique (Titre II du Livre Premier relatif aux recherches biomédicales). Ces informations sont consultables sur le site Internet de Legifrance (www.legifrance.gouv.fr).

L'investigateur principal de cette étude est le Professeur CHABROL, l'investigateur scientifique est Morgane DUFOSSET et ce travail est réalisé avec l'aide du Pr LE COZ.

Les modalités de ce protocole ont été soumises à avis et autorisation auprès du Comité d'éthique AMU, lequel a pour mission de vérifier les conditions requises pour la protection de votre enfant et de vous-même et le respect de vos droits :

Les données recueillies seront stockées sur fichiers informatiques de façon sécurisée et anonyme.

Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique et aux libertés (loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n°2004-801 du 6 août 2004) vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition, relatif au traitement de ces données personnelles. Ces droits s'exercent auprès de Morgane DUFOSSET par mail (morgane.dufosset@ap-hm.fr).

Vous serez informé, à votre demande, des résultats globaux de l'étude par l'investigateur (article L.1122-1 du Code de la Santé Publique) selon les modalités suivantes : en vous adressant à Morgane DUFOSSET par mail (morgane.dufosset@ap-hm.fr).

Ce document vous appartient.

Annexe 3 : Consentements

Formulaire du recueil de consentement parents (en 2 exemplaires)

« PRISE EN CHARGE DES MALADIES RARES EN PEDIATRIE A L'EPREUVE DE L'ETHIQUE »

Le Pr Brigitte CHABROL, investigateur principal et Mme Morgane DUFOSSET, investigateur scientifique, (contact : morgane.dufosset@ap-hm.fr), m'ont proposé de participer à la recherche intitulée : « prise en charge des maladies rares en pédiatrie à l'épreuve de l'éthique »

Je confirme avoir pris connaissance et compris la note d'information m'expliquant le protocole de recherche mentionné ci-dessus. J'ai pu poser toutes les questions que je voulais et j'ai reçu des réponses adaptées.

J'ai noté que les données recueillies lors de cette recherche demeureront strictement confidentielles.

Je donne mon consentement à l'enregistrement et à la transcription mot à mot de cet entretien.

J'accepte le traitement informatisé des données nominatives qui me concernent en conformité avec les dispositions de la loi n°2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. J'ai noté que je pourrai exercer mon droit d'accès et de rectification garanti par les articles 39 et 40 de cette loi en m'adressant auprès de Morgane DUFOSSET.

J'ai compris que je pouvais refuser de participer à cette étude sans conséquence pour moi ou pour mon enfant, et que je pourrai retirer mon consentement à tout moment (avant et en cours d'étude) sans avoir à me justifier et sans conséquence.

Compte tenu des informations qui m'ont été transmises, j'accepte librement et volontairement de participer à la recherche intitulée : « Prise en charge des maladies rares en pédiatrie à l'épreuve de l'éthique ».

Mon consentement ne décharge pas les investigateurs de leurs responsabilités à mon égard.

Fait à..... le
En deux exemplaires originaux

Participant à la recherche
Nom Prénom

Investigateur
Nom Prénom

Signature :
(Précédée de la mention : Lu, compris et approuvé)

Signature :

Formulaire du recueil de consentement soignants (en 2 exemplaires)

« PRISE EN CHARGE DES MALADIES RARES EN PEDIATRIE A L'EPREUVE DE L'ETHIQUE »

Le Pr Brigitte CHABROL, investigateur principal et Mme Morgane DUFOSSET, investigateur scientifique, (contact : morgane.dufosset@ap-hm.fr), m'ont proposé de participer à la recherche intitulée : « prise en charge des maladies rares en pédiatrie à l'épreuve de l'éthique »

Je confirme avoir pris connaissance et compris la note d'information m'expliquant le protocole de recherche mentionné ci-dessus. J'ai pu poser toutes les questions que je voulais et j'ai reçu des réponses adaptées.

J'ai noté que les données recueillies lors de cette recherche demeureront strictement confidentielles.

Je donne mon consentement à l'enregistrement et à la transcription mot à mot de cet entretien.

J'accepte le traitement informatisé des données nominatives qui me concernent en conformité avec les dispositions de la loi n°2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. J'ai noté que je pourrai exercer mon droit d'accès et de rectification garanti par les articles 39 et 40 de cette loi en m'adressant auprès de Morgane DUFOSSET.

J'ai compris que je pouvais refuser de participer à cette étude sans conséquence pour moi, et que je pourrai retirer mon consentement à tout moment (avant et en cours d'étude) sans avoir à me justifier et sans conséquence.

Compte tenu des informations qui m'ont été transmises, j'accepte librement et volontairement de participer à la recherche intitulée : « Prise en charge des maladies rares en pédiatrie à l'épreuve de l'éthique ».

Mon consentement ne décharge pas les investigateurs de leurs responsabilités à mon égard.

Fait à..... le

En deux exemplaires originaux

Participant à la recherche
Nom Prénom

Investigateur
Nom Prénom

Signature :
(Précédée de la mention : Lu, compris et approuvé)

Signature :

Annexe 4 : Relevés d'informations

Relevé d'informations parents

- Age
- Sexe
- Profession
- En activité ou non

Catégorie de participant : Parent

- Nombre d'enfants ?
- Nombre d'enfants malades ?
- Délai écoulé depuis le diagnostic ?
- Durée sous traitement spécifique ?
- Appartenance à une association de malades ? de parents d'enfants malades ?

Relevé d'informations soignants

- Age
- Sexe

Catégorie de participant : Soignant

- Profession : médecin – infirmier – psychologue
- Mode d'exercice : hospitalier – libéral – mixte
- Nombre d'année d'exercice
- Nombre d'années d'expérience dans le domaine des maladies rares
- Nombre de patients suivis pour maladie rare :
 - 0-10
 - 10-50
 - > 50
- Enfant atteint d'une maladie rare ?
- Proche atteint ?
- Appartenance à une association ?

Annexe 5 : Avis du Comité d'éthique



Comité d'éthique de l'université d'Aix-Marseille

Objet : Avis du Comité d'éthique.
N/Réf dossier : 2018-13-12-005
Dossier suivi par : DRV-Audrey Janssens

Pièce(s) jointe(s) : 1 document

Marseille, le vendredi 14 décembre 2018

Le projet de recherche présenté par l'investigateur principal CHABROL Brigitte

Professeur-Chef de service de Neurologie Pédiatrique, Centre de référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme et des Maladies Neuromusculaires de l'enfant-CHU Timone-Marseille et l'investigateur secondaire DUFOSSET Morgane, Interne en médecine spécialité Pédiatrie à l'Université d'Aix-Marseille, intitulé « **Prise en charge des maladies rares en Pédiatrie à l'épreuve de l'Éthique** » a été soumis pour avis au Comité d'éthique en sa séance du jeudi 13 décembre 2018.

Après audition des rapporteurs le comité a jugé que le projet ne pose pas de problème éthique ou réglementaire.

Le Comité d'éthique de l'Université d'Aix-Marseille émet donc un avis favorable.

Le Président du Comité d'éthique

Pierre-Jean Weiller

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Weiller', with a horizontal line underneath it.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

RESUME

Introduction : Les maladies rares, malgré leurs faibles prévalences individuelles, touchent au total un grand nombre de malades et concernent particulièrement la population pédiatrique. Leur prise en charge s'est considérablement améliorée ces dernières années avec l'arrivée de nouveaux traitements, modifiant leur évolution sans être totalement curatifs. Comme cela soulève de nombreuses questions et dilemmes d'ordre éthique, nous avons réalisé une étude sur le respect des principes fondamentaux de l'éthique médicale dans la prise en charge des maladies rares en pédiatrie.

Matériel et méthodes : Nous avons réalisé une étude qualitative dans un service de Neurologie pédiatrique français. Nous avons inclus des soignants et des parents d'enfants suivis pour maladies rares et bénéficiant d'une thérapeutique innovante. Nous avons réalisé des entretiens semi dirigés et, après transcription, nous avons procédé à une analyse informatisée et manuelle.

Résultats : 26 participants ont été inclus. Six grands thèmes ont été abordés : les maladies rares, la recherche scientifique et médicale, la prise en charge générale, les traitements spécifiques innovants, le dépistage néonatal et le coût de ces traitements. Dans les discours, l'enfant occupait une place centrale. Une importance particulière était donnée aux notions de connaissance, à l'information et à la relation médecin/famille. Une place importante était accordée aux objectifs des traitements avec en premier lieu l'amélioration de la qualité de vie. Il apparaissait également une notion de satisfaction concernant la prise en charge globale actuelle de ces maladies.

Conclusion : Notre étude suggère que nos prises en charge actuelles, incluant les thérapeutiques innovantes, respectent les quatre principes éthiques fondamentaux et ce, à la fois dans le discours des soignants et dans celui des parents.