



**THESE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITE BOURGOGNE FRANCHE-COMTE
PREPAREE A UMR 1231 GAD, Génétique des Anomalies du Développement**

Ecole doctorale n°554

Ecole Doctorale Environnements-Santé

Doctorat de Santé publique, environnement et société

Par

M. ROUX-LEVY Pierre-Henri

**La place du médecin généraliste au sein du parcours de soins des patients
porteurs de maladies rares : exemple des patients de la filière AnDDI-Rares**

Thèse présentée et soutenue à Dijon, le 17 décembre 2021

Composition du Jury :

Mme Demily Caroline
Mme Ibanez Gladys
Mme Kivits Joelle
Mme Faivre Laurence
Mme Lejeune Catherine

PU-PH, Université de Lyon
PU-MG, Sorbonne Université
PR, Université de Paris
PU-PH, Université de Bourgogne Franche-Comté
MCF, Université de Bourgogne Franche-Comté

Président
Rapporteur
Rapporteur
Directeur de thèse
Codirecteur de thèse

Errare humanum est, perseverare diabolicum

Remerciements

Aux membres du jury,

Au Pr Laurence Faivre et au Dr Catherine Lejeune, je vous suis infiniment reconnaissant de m'avoir accompagné dans ce travail. Je vous remercie pour votre disponibilité, votre patience et tout le temps investi. Vos critiques ont toujours été très constructives et vos expertises respectives ont permis d'enrichir la réflexion. Votre rigueur et votre exigence m'ont toujours poussé plus loin. Merci pour tout.

Au Pr Gladys Ibanez, je vous remercie de me faire l'honneur de siéger dans ce jury de thèse et d'avoir accepté d'être rapporteure. Je suis très honoré de pouvoir bénéficier de votre expertise en soins primaires.

Au Pr Joëlle Kivits, je vous remercie de me faire l'honneur de siéger dans ce jury de thèse et d'avoir accepté d'être rapporteure. Je suis très honoré de pouvoir bénéficier de votre expertise en sociologie.

Au Pr Caroline Demily, je vous remercie de me faire l'honneur de siéger dans ce jury de thèse. Je suis très honoré de pouvoir bénéficier de votre expertise dans le domaine des maladies rares.

À mes collègues et toutes celles et ceux qui ont contribué à ce travail,

À l'ensemble des personnes qui ont accepté de participer à ce travail, je vous remercie pour ces entretiens et ces réflexions très enrichissantes.

Au Pr Olivier Saint-Lary et au Dr Alexandra Dima, je vous remercie pour vos conseils éclairés lors du suivi ce travail.

Au Pr Jean-Noël Beis, je vous remercie pour tout ce que vous avez apporté à notre discipline et pour vos précieux conseils qui m'ont permis d'être là où j'en suis aujourd'hui.

Au Dr Katia Mazalovic, je te remercie pour ta confiance et tes encouragements. Ton soutien signifie beaucoup.

Au Dr Claire Zabawa, je te remercie pour ton aide, ta rigueur et tout ce que tu as pu m'apporter mais également pour ton écoute sincère et bienveillante.

Au Dr Aurore Lecuelle, je te remercie pour ton écoute attentive et ton soutien. Tes conseils toutes ces années m'ont été très précieux. C'est un réel plaisir de parler avec toi.

Au Dr Ludivine Bertrand-Rossin, je te remercie pour ta bienveillance et ta bonne humeur au quotidien.

À Mme Morgane Vaquer, je te remercie pour le dynamisme et l'enthousiasme que tu apportes au sein du département.

Aux membres du Département de médecine générale de Dijon : Pr Gilles Morel, Pr François Morlon, Pr Clément Charra, Pr Arnaud Gouget, Pr Didier Cannet, Dr Remy Durand, Dr Anne Waldner-Combernoux, Dr Benoît Dautriche, Dr Alexandre Delesvaux, Dr Jérôme Beaugrand, Dr Olivier Maizieres, je vous remercie pour toutes ces années où j'ai beaucoup appris à vos côtés. Je suis ravie d'avoir pu vous connaître et travailler avec vous.

À Mme Nathalie Ustun, je vous remercie pour l'aide que vous m'avez apportée il y a quelques années et pour l'écoute et la bienveillance dont vous faites preuve. Je n'oublierai pas.

À mes amis,

À Yanis, merci pour tes réflexions qui ont été d'une grande d'aide pour la réalisation de ce travail mais qui m'apportent également beaucoup au quotidien.

À Lucas, merci pour tous ces moments passés ensemble.

À Paul, Jérémy, Emmanuel, Alexia, les amis de longue date, merci pour votre amitié depuis toutes ces années.

À Loïc, Floriane, Clément, Simon, Inès, Thibault, merci pour votre soutien et les rires au quotidien.

À Marco, Alan, Fifou, Sushimir, Khorns, je vous remercie pour cette amitié née du milieu virtuel mais qui est pourtant bien réelle et qui dure depuis des années.

À Kevin, Léna, Ludwig et Misha, merci pour les bons moments passés ensemble sous le soleil de Cannes.

À ma famille,

À Papi Claude, Tatie Colette, Tonton Claude, merci pour votre amour et pour tout ce que vous m’avez apporté. Vous faites partie de ce que je suis devenu aujourd’hui. Je vous aime.

À Papi No et Mamie Nane, merci pour tout l’amour que vous me portez. Vous avez été une source d’inspiration et de motivation pour aller dans la voie que j’ai choisie. Je vous aime.

À Françoise, Valérie et Fiona, merci pour votre soutien et tous ces moments de partage. Je vous aime.

À mes parents Laurence et Thierry, pour votre amour inconditionnel. Vous m’avez toujours soutenu quels que soient mes choix. Je n’ai pas les mots pour vous exprimer à quel point je vous suis reconnaissant de tout ce que vous avez fait pour moi. Je vous aime.

À mon frère Philippe et ma sœur Cécile, merci d’être toujours là, vous êtes les meilleurs, je vous aime.

À Charlène, mon bae, merci pour tout : merci pour ton amour sans limite, merci pour ton soutien sans faille, merci d’avoir toujours été là à mes côtés, merci pour toutes les heures à m’aider à retranscrire, à relire et à m’encourager. Je t’aime.

Enfin, j'aimerais dédier l'ensemble de ce travail à ma grand-mère, Pierrette Roux. Mamie, ton départ inattendu a laissé un immense vide dans nos vies. Tu as toujours été un énorme soutien pour chacun d'entre nous et je te remercie pour tout ton amour. Tu me manques, je t'aime.

Table des matières

Remerciements	4
Table des matières	8
Publications	11
Communications.....	12
Liste des figures et des tableaux.....	13
Liste des abréviations	14
INTRODUCTION.....	16
I. Les maladies rares	16
A. Définitions	16
B. Épidémiologie	17
C. Les maladies avec anomalies du développement somatique et cognitif	18
D. Les organisations internationales	19
E. Les défis posés par les maladies rares	20
II. Les politiques de santé en France.....	27
A. La législation sur le handicap en France	27
B. Les plans nationaux maladies rares	28
III. Les soins de santé primaires et les soins primaires	30
A. Les soins de santé primaires	30
B. Les soins primaires	30
C. Les soins de premiers recours définis par la loi dite HPST de 2009.....	31
D. Les caractéristiques des soins primaires.....	31
IV. La discipline « médecine générale »	32
A. Définition.....	32
B. Les compétences attendues en médecine générale	33
CONTEXTE ET ORIENTATION DE LA THÈSE.....	35

I.	Orientation du sujet de thèse	35
A.	Le médecin généraliste : professionnel de santé central de la prise en charge des maladies rares ?.....	35
B.	Freins à la prise en charge des patients porteurs de maladies rares par le médecin généraliste	36
II.	Objectifs et hypothèses	39
III.	Population d'étude	40
IV.	Objectifs opérationnels.....	40
	TRAVAUX DE RECHERCHE RÉPONDANT AUX OBJECTIFS	41
I.	Etude 1 : Associations between cognitive performance and the rehabilitation, medical care and social support provided to French children with Prader-Willi syndrome	41
A.	Présentation de l'article	41
B.	Discussion de l'article	67
II.	Etude 2 : Care management in a French cohort with Down syndrome from the AnDDI-Rares/CNSA study.....	69
A.	Présentation de l'article	69
B.	Discussion de l'article	94
III.	Etude 3 : The place of general practitioner in management of patients with rare diseases with intellectual disability: a qualitative study	96
A.	Présentation de l'article	96
B.	Discussion de l'article	115
	SYNTHÈSE	118
I.	Discussion des travaux.....	118
A.	La trajectoire de la maladie rare avec anomalies du développement et déficience intellectuelle	118
B.	La place du médecin généraliste au sein de la trajectoire de maladie rare.....	119
II.	Limites et pistes d'amélioration des travaux.....	120
III.	Perspectives des travaux	121

A.	Implications pour la recherche	121
B.	Implications pratiques	124
CONCLUSION		127
RÉFÉRENCES.....		128
ANNEXES		137

Publications

Publications en premier auteur indexées à PubMed :

Roux-Levy PH, Sanlaville D, De Freminville B, Touraine R, Masurel A, Gueneau I, Cotinaud-Ricou A, Chancenotte S, Debomy F, Minot D, Bournez M. Care management in a French cohort with Down syndrome from the AnDDI-Rares/CNSA study. European Journal of Medical Genetics. 2021 Oct 1;64(10):104290.

Roux-Levy PH, Bournez M, Masurel A, Jean N, Chancenotte S, Bordes M, Debomy F, Minot D, Schmitt E, Vinault S, Gautier E. Associations between cognitive performance and the rehabilitation, medical care and social support provided to French children with Prader-Willi syndrome. European Journal of Medical Genetics. 2020 Dec 1;63(12):104064.

En participation collaborative :

Messiaen C, Racine C, Khatim A, Soussand L, Odent S, Lacombe D, Manouvrier S, Edery P, Sigaudy S, Geneviève D, Thauvin-Robinet C, Pasquier L, Petit F, Rossi M, Willems M, Attié-Bitach T, **Roux-Levy PH**, Demougeot L, Slama LB, Landais P; AnDDI-Rares network, Jannot AS, Binquet C, Sandrin A, Verloes A, Faivre L. 10 years of CEMARA database in the AnDDI-Rares network: a unique resource facilitating research and epidemiology in developmental disorders in France. Orphanet J Rare Dis. 2021 Aug 4;16(1):345.

Articles soumis :

Roux-Levy PH, Perrard Y, Mazalovic K, Zabawa C, Meunier-Beillard N, Binquet C, Lejeune C, Faivre L (2021) The place of general practitioner in the management of patients with rare diseases and intellectual disability: a qualitative study. (Soumis en novembre 2021 à European Journal of Medical Genetics).

Communications

Présentations orales :

Roux-Levy PH, Binquet C, Faivre L, Lejeune C. Place du médecin traitant dans les maladies rares. Troisième journée médico-sociale AnDDi-Rares; 17 mai 2018; Paris, France.

Posters :

Roux-Levy PH, Perrard Y, Mazalovic K, Binquet C, Meunier-Beillard N, Faivre L, Lejeune C. The role of general practitioner in management of patients with rare diseases. ASHG 2021 Virtual Meeting: American Society of Human Genetics; 18-22 octobre 2021; Virtual Meeting.

Roux-Levy PH, Binquet C, Chancenotte S, Gueneau I, Masurel A, Jean-Marçais N, Piegelin F, Thauvin C, Edery P, Lacombe D, Odent S, Manouvrier S, Geneviève D, Philip N, Verloes A, Faivre L, Lejeune C. Prise en charge médico-sociale et socio-éducative des patients porteurs de trisomie 21 en âge d'être scolarisés, à partir de l'étude CNSA des centres de références anomalies du développement et syndromes malformatifs. Assises de génétiques humaine et médicale; 24-26 Janvier 2018; Nantes, France.

Liste des figures et des tableaux

Figures

Figure 1. Les défis posés par les maladies rares

Figure 2. Les différentes étapes de l'errance diagnostique

Figure 3. La transition vers l'âge adulte

Figure 4. Dépliant à destination des médecins généralistes pour le dépistage des maladies rares au Royaume-Uni

Tableaux

Tableau 1. Répartition des patients de l'étude CNSA par diagnostic

Liste des abréviations

AESH : Accompagnant des Elèves en Situation de Handicap
AFM : Association Française contre les Myopathies
AGEFIPH : Association pour la GEstion du Fonds pour l'Insertion Professionnelle des Personnes Handicapées
AnDDI-Rares : Anomalies du Développement avec ou sans Déficience Intellectuelle de causes rares
ARS : Agence Régionale de Santé
AVS : Auxiliaire de Vie Scolaire
CAMSP : Centre d'Action Médico-Sociale Précoce
CCMR : Centre de Compétences Maladies Rares
CDES : Commission Départementale de l'Éducation Spéciale
CE : Communauté Européenne
CMG : Collège de la Médecine Générale
CMP : Centre Médico-Psychologique
CMPP : Centre Médico-Psycho-Pédagogique
CNED : Centre National d'Enseignement à Distance
CNSA : Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie
COTOREP : Commission Technique d'Orientation et de REclassement Professionnel
CRMR : Centre de Référence Maladies Rares
DI : Déficience Intellectuelle
DPC : Développement Professionnel Continu
EURORDIS : EUROpean Organisation for Rare DISeases
HAS : Haute Autorité de Santé
HCSP : Haut Conseil de santé publique
HPST : Hôpital, Patients, Santé, Territoires
IME : Institut Médico-Educatif
MDPH : Maison Départementale des Personnes Handicapées
MG : Médecin Généraliste
MR : Maladie Rare
NIH : National Institutes of Health
NORD : National Organization for Rare Disorders

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORL : Oto-Rhino-Laryngologiste

PAI : Projet d'Accueil Individualisé

PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins

PNMR : Plan National Maladies Rares

PPS : Projet Personnalisé de Scolarisation

QI : Quotient Intellectuel

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

SESSAD : Service d'Éducation Spéciale et de Soins À Domicile

UE : Union Européenne

ULIS : Unités Localisées pour l'Inclusion Scolaire

URPS : Union Régionale des Professionnels de Santé libéraux

WONCA : World Organization of National Colleges, Academies and Academic Associations
of General Practitioners/Family Physicians

INTRODUCTION

I. Les maladies rares

A. Définitions

Dans les années 1940, Theodore Woodward (1914-2005), un chercheur américain en maladies infectieuses a enseigné l'aphorisme suivant à ses étudiants : « si vous entendez des sabots derrière vous, ne vous attendez pas à voir un zèbre » (« if you hear hoofbeats behind you, don't expect to see a zebra »). Cet aphorisme reflète le fait que le processus de raisonnement médical et de prise de décision n'est pas seulement basé sur la connaissance des maladies mais aussi sur une connaissance de l'épidémiologie : on a en général beaucoup plus de chances de rencontrer une maladie commune qu'une maladie rare (MR). L'affirmation de Woodward a conduit à l'utilisation du terme « zèbre » comme une des terminologies du concept de MR.

En effet, il n'existe pas de définition universelle dans la littérature du concept de MR (1). Les terminologies et les définitions varient selon les pays ou les institutions. En 2013, une revue systématique de la littérature a recensé l'ensemble des terminologies et définitions existantes (2). Les termes anglophones les plus utilisés étaient « rare disease », « rare condition », « orphan disease », le terme « rare disease » restant la terminologie la plus rencontrée. Dans la majorité des cas, les MR sont très souvent définies à partir d'une notion de prévalence. Cette prévalence varie de 5 à 76 cas pour 100 000 habitants selon les pays. Dans l'Union Européenne (UE), la définition a été établie dans le règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins : une maladie est considérée comme rare lorsqu'elle ne touche pas plus de 50 personnes pour 100 000 habitants soit une personne sur 2 000 (3).

Cependant, d'autres éléments peuvent être utilisés ou associés à cette définition : par exemple en Chine, en raison du manque de données épidémiologiques sur les MR, déduire le seuil qui définit qu'une maladie est rare est difficile. En 2015, des auteurs ont proposé une approche ascendante pour définir les MR en Chine (4). Cette stratégie ne dépend pas de la prévalence mais du nombre minimum de patients nécessaires à l'industrie pour réaliser un bénéfice raisonnable sur un médicament innovant. Ils ont proposé un seuil de référence de

300 000 à 500 000 cas pour définir les MR. Cette proposition associe le concept de MR à celui de médicaments orphelins. Elle est actuellement utilisée pour l'élaboration de la politique chinoise en matière de MR.

Certaines définitions associent également des éléments qualitatifs comme la sévérité de la maladie, le caractère chronique, l'absence de traitement et la morbi-mortalité. Aux États-Unis, une MR est définie comme une atteinte physique ou psychique invalidante touchant 200 000 personnes ou moins (5). Le thésaurus MeSH de Pubmed utilise le mot clé « rare diseases » et le définit comme un « large groupe de maladies qui se caractérisent par une faible prévalence dans la population. Elles sont souvent associées à des problèmes de diagnostic et de traitement » (6).

Les MR sont donc un groupe hétérogène de maladies à faible prévalence. Cependant, regroupées, elles représentent 5 000 à 8 000 maladies différentes avec encore un nombre important de maladies non connues (7–9). Ces maladies à faible prévalence ont souvent une morbidité élevée avec parfois une mortalité précoce et un impact significatif sur la qualité de vie et l'autonomie du patient (10). Elles sont difficiles à diagnostiquer, ont une évolution clinique incertaine et sont souvent associées à des déficits physiques, intellectuels ou neurologiques chroniques.

Les MR sont d'origine génétique pour 80 % d'entre elles (8). Elles peuvent également être d'origine infectieuse, auto-immune, tératogène ou néoplasique. En général, elles sont perçues comme des maladies chroniques mais elles incluent également des maladies de durée courte (moins d'un an) (11).

B. Épidémiologie

En Europe, l'Organisation Européenne pour les MR (EUROpean Organisation for Rare DISeases : EURORDIS) estime à 6-8 % la prévalence globale des MR, soit entre 27 et 36 millions de personnes dans la communauté européenne (12). Aux États-Unis, l'organisation nationale des MR (NORD : National Organization for Rare Disorders) et l'institut national de la santé (NIH : National Institutes of Health) estiment qu'environ 25 à 30 millions d'américains sont porteurs d'une MR (13). En France, le ministère des Solidarités et de la Santé estime à 4,5 % le nombre de personnes atteintes par l'une de ces pathologies, soit plus de 3 millions de personnes (8).

Cependant, ces valeurs ne se basent *a priori* pas sur des données de la littérature. En effet, la prévalence globale de 6 à 8 %, souvent citée dans la littérature, provient de documents français qui ont servi de base à la législation européenne sur les médicaments orphelins en 1999 (3). L'auteur de ces documents indique que le chiffre a été tiré de l'organisation nationale américaine pour les MR dans les années 1990. Cependant, le rapport de 2010 de l'Académie nationale américaine sur les MR et les produits orphelins indique que les estimations de la commission nationale sur les maladies orphelines de 1989 n'étaient pas accompagnées d'analyse de données ou de sources (14).

C'est pourquoi, en 2018, une étude a été réalisée afin de déterminer la prévalence des MR à partir de la base de données Orphanet (15). Les auteurs ont retrouvé une prévalence globale des MR variant de 3,5 à 5,9 % ce qui correspond à 17,8–30,3 millions de personnes dans l'UE et entre 263 et 446 millions de personnes dans le monde. Ce résultat reste assez proche de l'estimation initiale proposée dans les années 1990.

C. Les maladies avec anomalies du développement somatique et cognitif

Une anomalie du développement est un trouble pour lequel un retard est constaté dans le développement par rapport à celui attendu pour un âge donné ou un stade de développement donné. Ces troubles surviennent en général avant 18 ans et peuvent être une source de handicap. Les anomalies du développement embryonnaire couvrent le champ très vaste des syndromes dysmorphiques ou malformatifs rares, associés ou non à une déficience intellectuelle (DI), soit plus de 5 000 maladies monogéniques rares distinctes, et un très grand nombre d'anomalies chromosomiques (16). Elles peuvent associer une dysmorphie crânio-faciale, des malformations viscérales, un retard de croissance staturo-pondéral, un retard psychomoteur, des troubles des apprentissages, des troubles du comportement et/ou une DI. Les anomalies du développement touchent plus de 3 % de la population soit environ 1,8 millions de personnes en France. On compte 40 000 nouveaux cas par an, toute étiologie confondue. Les anomalies du développement, lorsqu'elles affectent la fonction cérébrale, peuvent être associées à une DI.

La DI est définie de la manière suivante par l'académie américaine de pédiatrie (17) : « La DI est un trouble du développement qui se manifeste pendant la petite enfance ou les premières années de l'enfance, bien qu'elle ne puisse être diagnostiquée avant l'âge de 6 ans lorsque les mesures standardisées des compétences de développement deviennent plus fiables

et valides. La DI est un handicap caractérisé par des limitations significatives à la fois dans le fonctionnement intellectuel et dans le comportement adaptatif tel qu'il s'exprime dans les compétences adaptatives conceptuelles, sociales et pratiques ». Sur le plan clinique, on se fie uniquement à la mesure du quotient intellectuel (QI) pour définir la DI. Cette définition est associée à celle du retard global de développement qui est défini « comme un retard significatif dans au moins deux domaines du développement, y compris la motricité globale ou fine, la parole/le langage, la cognition, les activités sociales/personnelles et les activités de la vie quotidienne » (17). De tels retards nécessitent une documentation précise à l'aide de mesures standardisées du développement, normalisées et adaptées à l'âge, administrées par des spécialistes expérimentés du développement.

Le terme « retard global de développement » est réservé aux jeunes enfants (c'est-à-dire, typiquement, aux enfants de moins de 6 ans), tandis que le terme DI est généralement appliqué aux enfants plus âgés pour lesquels les tests de QI sont valides et fiables. En effet, les retards de développement, en particulier ceux qui sont légers, peuvent être transitoires et n'ont pas de fiabilité prédictive de la DI ou d'autres troubles du développement.

La prévalence du retard global de développement est estimée entre 1 % et 3 %, soit une prévalence similaire à celle de la DI (18). La présence ou non d'une DI est un critère important qui peut influencer la prise en charge et a un effet notamment sur l'autonomie du patient.

D. Les organisations internationales

Afin de répondre aux défis que présentent ces maladies, de nombreuses initiatives se sont développées dont EURORDIS, la NORD et Orphanet.

EURORDIS est une alliance à but non lucratif de plus de 800 organisations de patients atteints de MR dans plus de 70 pays. EURORDIS a été fondée en 1997 en partenariat avec l'UE (19). L'objectif de l'association est de garantir que toute personne atteinte d'une MR, même non diagnostiquée, soit couverte par un réseau européen de référence de façon à ce que chacune trouve un point d'ancrage au sein de l'ensemble de ces réseaux.

De même, aux États-Unis, la NORD est une organisation américaine à but non lucratif née d'une « coalition informelle » de familles et de groupes de soutien aux MR qui ont travaillé ensemble pour faire voter l'« Orphan Drug Act ». Cette loi fournit des avantages financiers pour encourager le développement de médicaments pour les MR. La NORD vise à apporter un soutien aux personnes atteintes de MR en défendant et en finançant la recherche, l'éducation et

la mise en réseau des prestataires de services (20). Elle a également pour but de rendre l'information sur les MR plus accessible et d'aider la coordination de la recherche.

Orphanet a été créé en France en 1997 pour rassembler les connaissances sur les MR afin d'améliorer le diagnostic, la prise en charge et le traitement des patients atteints de MR (7). Cette initiative est devenue une entreprise européenne à partir de 2000, soutenue par des subventions de la Commission européenne : Orphanet s'est progressivement développé pour devenir un réseau de 41 pays, en Europe et dans le monde. La plateforme a aujourd'hui trois objectifs principaux : 1) améliorer la visibilité des MR dans les domaines de la santé et de la recherche en maintenant la nomenclature Orphanet des MR (ORPHAcode) et en fournissant ainsi un langage commun ; 2) fournir des informations de qualité sur les MR et l'expertise, en assurant l'égalité d'accès aux connaissances pour toutes les parties prenantes et ainsi aider à orienter les utilisateurs et les acteurs de terrain au sein de la multitude d'informations disponibles en ligne ; 3) contribuer à la production de connaissances sur les MR.

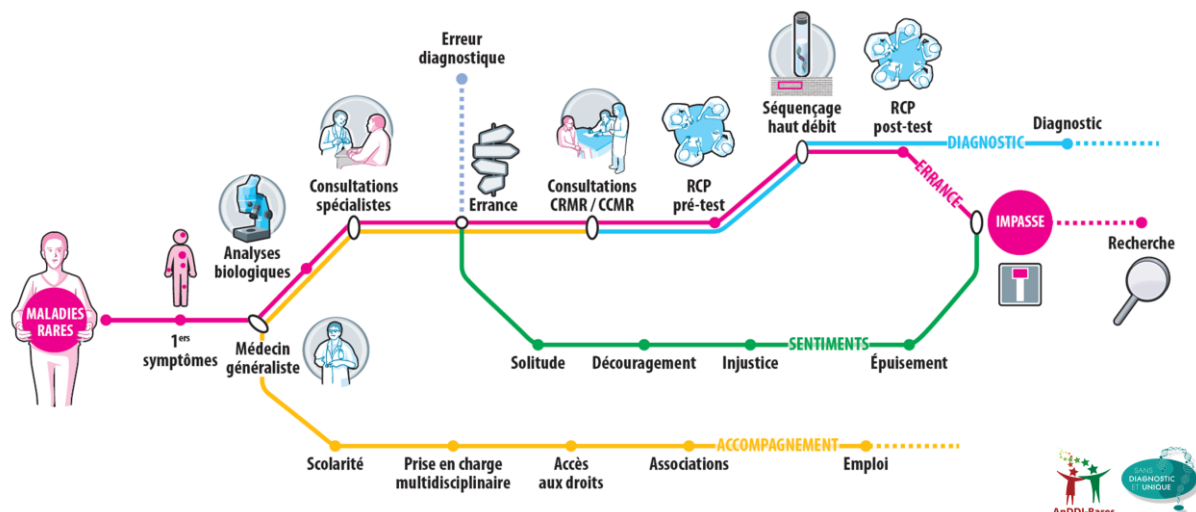
Aussi, de nombreux pays européens ont développé leur propre politique de santé concernant les MR, la France étant souvent considérée comme un modèle en termes de politique de MR.

E. Les défis posés par les maladies rares

Depuis le début des années 2000, les MR sont considérées comme un enjeu de santé publique au niveau européen (8). La majorité des personnes porteuses de MR sont atteintes de pathologies qui affectent moins d'une personne sur 100 000 (21). Leur importance en matière de santé publique repose sur le fait que, bien que le nombre de patients atteints par une de ces MR puisse être très limité, le nombre global de patients vivant avec une MR s'avère considérable (22). Collectivement, elles représentent un fardeau économique significatif en termes de coût de la maladie (23,24). Elles débutent dans 75 % des cas dans l'enfance et ont souvent une évolution progressive invalidante et chronique (15,25). Elles représentent une problématique médicale complexe, nécessitant une prise charge coordonnée, hautement spécialisée et de longue durée.

Comme le montre la Figure 1, ces pathologies rares représentent de multiples défis. Les consultations auprès du médecin généraliste (MG), les consultations spécialisées, les consultations en centre de référence maladies rares (CRM) et en centre de compétence maladies rares (CCMR) et le séquençage haut débit sont des points centraux afin d'arriver à un

diagnostic et d'éviter l'errance diagnostique. L'accompagnement à chaque étape est nécessaire et concerne aussi bien la scolarité, la prise en charge médicale et la coordination des soins, l'accès aux droits des patients et la transition à l'âge adulte.



CRMR : Centre de référence maladies rares / CCMR : Centre de compétence maladies rares / RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

Figure 1. Les défis posés par les maladies rares

1) L'odyssée diagnostique

La réalisation d'un diagnostic dans le cas d'une MR représente un défi médical car il est souvent long, lourd, coûteux et nécessite des ressources qui ne sont généralement disponibles que dans des centres d'expertise (1). En outre, les MR sont souvent difficiles à diagnostiquer car elles ne sont pas mises en évidence par les tests de routine et les médecins peuvent ne pas être familiers avec la maladie ou même ne pas en avoir connaissance. Les patients et les familles décrivent alors souvent une « odyssée diagnostique » prolongée et des difficultés importantes pour accéder à des soins et à des traitements adaptés et coordonnés (26–28) (Figure 2).

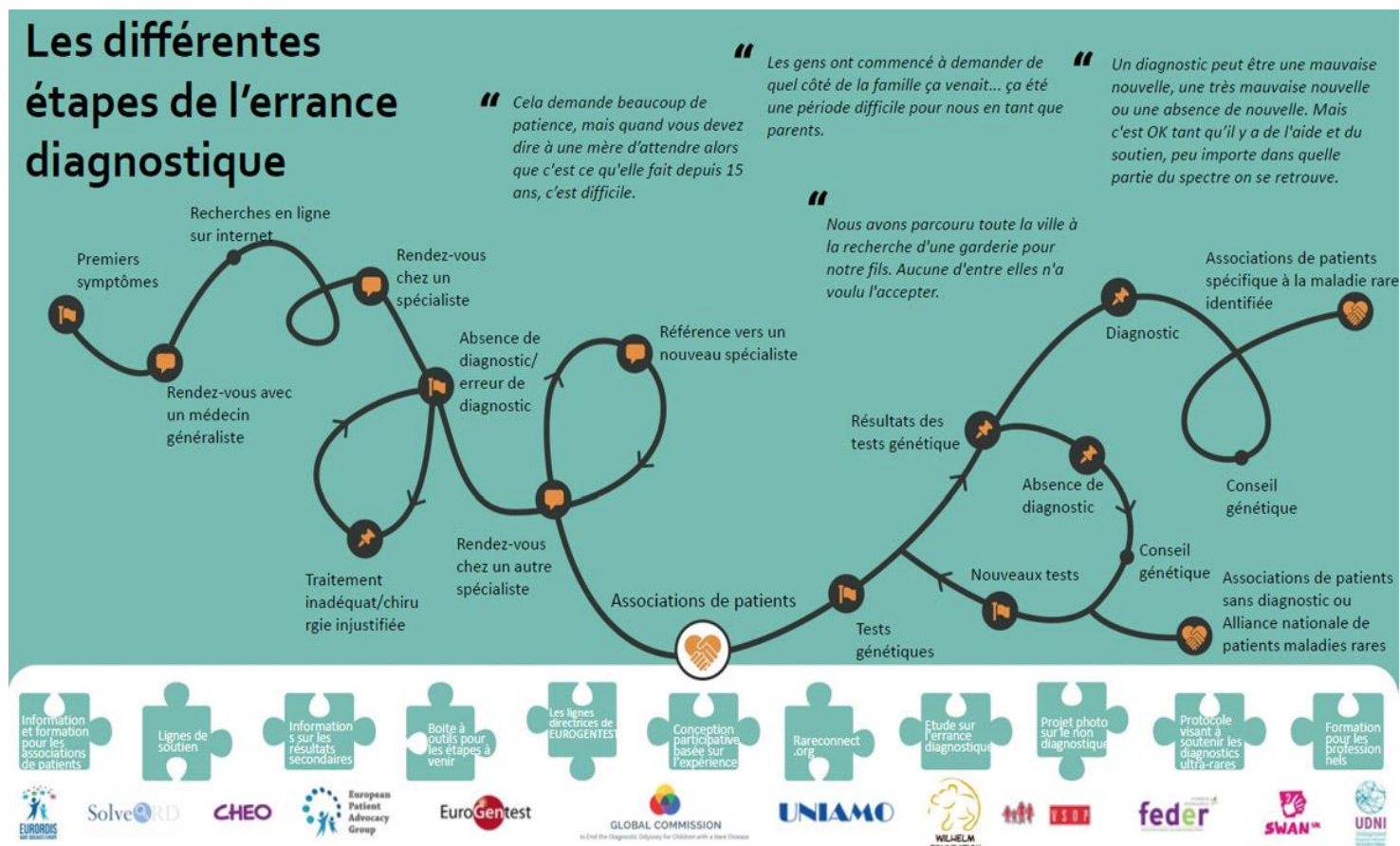


Figure 2. Les différentes étapes de l'errance diagnostique

En effet, l'apparition de nouveaux symptômes, leur aggravation, l'inefficacité des traitements prescrits ou la progression inexplicable de la maladie sont autant d'arguments pour renvoyer le patient d'un professionnel de santé à un autre (28). Cette « odyssée diagnostique » peut être source de frustration pour les professionnels de santé, mais elle représente surtout un fardeau médical, physique et mental pour le patient. Les familles peuvent également rencontrer des problèmes financiers en raison des visites médicales, des soins et des tests diagnostiques. Cela peut également affecter les relations des familles avec les médecins ou les autres professionnels de santé ainsi que leurs relations sociales.

En 2005, EURORDIS a réalisé une enquête par questionnaire auprès de 70 associations de malades de 17 pays différents. Au total, 6 000 questionnaires ont été complétés et analysés. Cette étude a identifié le retard diagnostique comme un problème majeur : 25 % des personnes interrogées ont déclaré avoir attendu entre 5 et 30 ans entre l'apparition des symptômes et la confirmation du diagnostic (29). Quarante pour cent des répondants ont fait état d'un diagnostic initial erroné ayant entraîné une intervention chirurgicale (16 % des répondants), une

médication (33 %) ou une prise en charge psychologique (10 %) inappropriées. Quarante-cinq pour cent des répondants ont fait état d'une mauvaise communication au sujet du diagnostic. Ce travail souligne les problèmes auxquels sont confrontés les patients atteints de MR et leur famille en Europe : difficulté d'accès au bon diagnostic, manque d'informations, manque de connaissances scientifiques existantes sur la pathologie, conséquences sociales, manque de soins de santé de qualité appropriés.

Une autre enquête menée auprès de 631 patients atteints de MR vivant au Royaume-Uni et aux États-Unis a indiqué que le délai moyen pour diagnostiquer correctement un patient atteint d'une MR variait entre 5,6 et 7,6 ans (30). Une étude anglaise a montré qu'un patient sur trois atteint d'une MR devait attendre plus de deux ans avant de recevoir un diagnostic correct (31). La Fondation Roi Baudouin a indiqué qu'en Belgique, 22 % des patients atteints de MR avaient consulté plus de 5 médecins avant de recevoir une confirmation du bon diagnostic, 7 % avaient consulté plus de 10 médecins, 44 % avaient été mal diagnostiqués au départ et 75 % de ces patients mal diagnostiqués avaient reçu un traitement inapproprié et inefficace (32). Le manque de sensibilisation et de connaissances sur les MR chez les professionnels de santé serait l'une des raisons pour lesquelles de nombreux patients atteints de MR sont confrontés à ces diagnostics tardifs et erronés (33). Aussi, dans une étude réalisée par EURORDIS, 19 % des patients français interrogés se sentaient rejetés par les professionnels de santé (28). La réticence des professionnels de santé à traiter les patients en raison de la complexité de leur maladie était la principale cause de rejet (78 %), suivie par les difficultés de communication (23 %), les troubles du comportement liés à la maladie (16 %) et leur morphologie (12 %) (28). Par ailleurs, les patients et leur famille se sentaient souvent isolés dans les domaines impliquant la pathologie. Les professionnels de santé les prenant en charge n'avaient souvent pas ou peu pris en charge de patients avec une pathologie similaire (34).

2) La scolarisation

La vie d'un enfant est rythmée par le parcours scolaire. La scolarisation d'enfants porteurs de MR implique donc pour les parents de devoir communiquer et anticiper chaque étape. En effet, l'enfant côtoie différents professionnels qui ne se connaissent pas forcément (MG, infirmière et/ou médecin scolaire, orthophoniste, enseignant, etc.). Pour certains, il est nécessaire de mettre en place un Projet d'Accueil Individualisé (PAI) pouvant comprendre la prise médicamenteuse, l'activité physique, les rendez-vous médicaux, le régime alimentaire

éventuel, etc. Un Projet Personnalisé de Scolarisation (PPS) peut également être proposé. Il peut comprendre du matériel pédagogique adapté et/ou un accompagnement humain. Ces aides nécessitent une reconnaissance du handicap.

Pour des enfants ayant une DI, la scolarisation peut se faire sous différentes formes : scolarisation ordinaire (établissement de secteur avec aides humaines et techniques si besoin), scolarisation adaptée dans une unité localisée pour l'inclusion scolaire (ULIS) au sein d'un établissement scolaire ordinaire, scolarisation en établissement spécialisé (institut médico-éducatif : IME) ou enseignement à distance (centre national d'enseignement à distance : CNED). Les ULIS sont constituées d'un groupe d'élèves moins important (10-12 élèves) avec des enseignants et du matériel adaptés. Les IME, quant à eux, accueillent des élèves ayant une DI nécessitant une éducation spécialisée mais qui ne peuvent pas suivre les contraintes d'une scolarisation en milieu ordinaire, y compris dans un dispositif d'intégration collectif comme les ULIS.

Par ailleurs, les enfants peuvent être accompagnés d'un auxiliaire de vie scolaire (AVS) ou d'un accompagnant des élèves en situation de handicap (AESH) qui est affecté auprès d'un enfant ou d'un adolescent handicapé dans une école, un collège ou un lycée dont le projet prévoit l'accueil régulier d'élèves handicapés dans les classes ordinaires de l'Éducation nationale.

3) La transition à l'âge adulte

Les progrès de la médecine et l'accès à de nouveaux traitements efficaces ont amélioré le pronostic d'un grand nombre de ces affections (22). Par conséquent, un nombre croissant de patients atteints de MR auparavant mortelles atteignent désormais l'âge adulte, ce nombre s'ajoutant également aux patients ayant une MR non létale. Cependant, plusieurs études ont souligné que, sans un soutien adéquat, les adolescents qui passaient du système de santé pédiatrique au système de santé pour adultes pouvaient avoir des effets négatifs sur leur santé liés au manque d'observance du suivi et du traitement, ainsi qu'un risque accru d'admission aux urgences et d'hospitalisation en raison de complications aiguës (35–42). Des interventions spécifiques ont été mises en place pour soutenir les patients au cours de ce processus, en particulier les adolescents souffrant de pathologies complexes. Le terme « soins de transition » est utilisé pour décrire « le passage volontaire et planifié d'adolescents et de jeunes adultes atteints de maladies physiques et médicales chroniques d'un système de soins de santé centré sur l'enfant à un système de soins de santé orienté vers l'adulte » (40). Les patients atteints d'une

affection de longue durée, et les patients atteints de MR en particulier, sont confrontés à des défis encore plus importants, car ils peuvent connaître des modifications de leurs besoins en matière de soins et changent souvent de prestataires (Figure 3).



Figure 3. La transition vers l'âge adulte

4) La coordination des soins

La Haute Autorité de Santé (HAS) a défini en 2012 la coordination des soins comme « une action conjointe des professionnels de santé et des structures de soins en vue d'organiser la meilleure prise en charge des patients en situation complexe, en termes d'orientation dans le système, de programmation des étapes diagnostiques et thérapeutiques et d'organisation du suivi » (43). Elle s'intègre dans la coordination du parcours de santé et a pour objectif de faire bénéficier au patient de « la bonne réponse (médicale, médico-sociale, sociale), au bon endroit, au bon moment ».

Dans la plupart des cas, les patients atteints de MR nécessiteront une prise en charge médicale par des pédiatres, des généticiens, des MG et d'autres spécialités médicales, qui tout au long de leur vie, devront couvrir différents éléments de prise en charge comme le diagnostic, le conseil génétique, le traitement, le contrôle des phases aiguës de la maladie et le soutien psychosocial. Pour ces patients, la coordination des soins est donc essentielle et inclut la coordination des soins de santé, des services sociaux, des soins primaires, secondaires, tertiaires et quaternaires, ainsi que des secteurs associatifs. Cette coordination est d'autant plus nécessaire lorsque les soins sont réalisés sur une longue période, que le niveau de soins requis augmente, que de multiples services sont nécessaires ou qu'une fréquence élevée d'admissions d'urgence non planifiées se produit. Dans ce contexte, la plupart des familles de patients atteints de MR s'accordent à dire que leur MG est en mesure de coordonner le large éventail de services nécessaires (44).

5) La recherche thérapeutique

La recherche thérapeutique concernant ces pathologies est particulièrement complexe du fait de la faible prévalence, des difficultés à identifier les cas et du manque de données disponibles dans la littérature (5). De plus, ces pathologies ont un impact très fréquent sur le plan neurocognitif. Le cerveau est un organe avec un développement débutant dès la période anténatale, puis particulièrement important avant l'âge de 6 ans. En conséquence, il est difficile d'envisager une amélioration notable de la symptomatologie par un traitement s'il n'est pas mis en place dès le début de la vie. Aussi, la recherche et le développement de nouveaux médicaments pour le traitement des MR sont également moins importants en raison du faible nombre de patients touchés par chacune de ces maladies, ce qui réduit l'intérêt commercial des entreprises pharmaceutiques (10). Cependant, actuellement un effort important est fourni dans la recherche sur les MR.

II. Les politiques de santé en France

Afin de répondre à l'ensemble de ces défis, la législation sur le handicap a évolué et des plans nationaux maladies rares (PNMR) ont été mis en place avec l'appui des acteurs de terrain, des patients et des associations. Ils apportent de nombreuses réponses à ces défis et permettent une transformation importante de la prise en charge de ces patients.

A. La législation sur le handicap en France

1) La loi du 30 juin 1975

Le premier grand dispositif législatif sur le handicap en France date de 1975 avec la loi « d'orientation en faveur des personnes handicapées » (45). Cette loi stipule l'importance de la prévention et du dépistage des handicaps, l'obligation éducative pour les jeunes personnes en situation de handicap, l'accessibilité des institutions publiques et le maintien dans un cadre ordinaire de travail et de vie chaque fois que possible. La loi confie la reconnaissance du handicap à des commissions départementales distinctes : pour les jeunes de 0 à 20 ans (CDES : Commission Départementale de l'Éducation Spéciale) et pour les adultes à partir de 20 ans (COTOREP : Commission Technique d'Orientation et de REclassement Professionnel).

2) La loi du 10 juillet 1987

La loi de 1987 a introduit notamment l'obligation d'emploi des personnes handicapées, des mutilés de guerre et assimilés par les entreprises, dont le taux est fixé à 6 % des effectifs (46). Cette obligation était déjà présente dans la loi de 1975, mais elle a été accentuée par la loi de 1987, et repose maintenant sur différentes modalités d'application.

Elle crée également l'Association pour la Gestion du Fonds pour l'Insertion Professionnelle des Personnes Handicapées (AGEFIPH) pour gérer le fonds pour l'insertion des personnes handicapées. Ce fonds est constitué de cotisations des entreprises qui n'ont pas leur quota de personnes handicapées et est redistribué aux entreprises qui mènent des actions en faveur de la formation, de l'insertion ou de l'emploi des personnes handicapées, aux personnes handicapées qui veulent accéder à l'emploi ou s'y maintenir, et aux opérateurs (associations, organismes de formations, etc.) qui contribuent à l'insertion des personnes

handicapées. Elle est soumise au contrôle de l'État et associe syndicats et associations de personnes handicapées.

3) La loi du 11 février 2005

En France, la loi n°2005-102 du 11 février 2005 « pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées » est entrée en application au mois de janvier 2006 (47). Elle apporte des évolutions importantes pour répondre aux attentes des personnes en situation de handicap.

Elle modifie la définition du handicap en l'intégrant dans une dimension sociale : le handicap se définit désormais comme « toute limitation d'activité ou restriction de participation à la vie en société subie dans son environnement par une personne en raison d'une altération substantielle, durable ou définitive, d'une ou plusieurs fonctions physiques, sensorielles, mentales, cognitives ou psychiques, d'un polyhandicap ou d'un trouble de santé invalidant ». Elle prévoit l'accessibilité généralisée pour tous les domaines de la vie sociale (éducation, emploi, transports, etc.) et le droit à compensation des conséquences du handicap quels que soient l'origine et la nature de la déficience, l'âge ou le mode de vie de la personne.

B. Les plans nationaux maladies rares

La France est le premier pays européen à avoir initié une démarche de politique de santé concernant les MR sous l'impulsion des mouvements associatifs français (8,48). En effet, en 1996, lors de sa présidence de l'UE, la France a débuté le travail sur le règlement européen sur les médicaments orphelins. Il a été introduit par Simone Veil, ministre de la Santé, à partir du travail effectué par Annie Wolf dans son ministère. Ce règlement a été adopté en 1999. À l'époque, une mission « médicaments orphelins et médicaments pédiatriques » avait été placée entre le cabinet ministériel et les services du ministère de la Santé.

En France, en 2003, le ministre Jean-François Mattei a annoncé, dans le cadre de la loi de santé publique 2004-2007, la mise en œuvre d'un plan stratégique pour améliorer la prise en charge des personnes atteintes de MR : le premier PNMR était lancé. Le PNRM 2005-2008 a été développé à partir des structures de prise en charge déjà existantes. Son principal objectif était d'assurer l'équité dans l'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge (49). Il a permis notamment la mise en place des CRMR qui sont des centres d'expertise dans la prise en

charge de ces maladies. Des CCMR ont également été identifiés afin d'apporter un soutien de proximité et sont rattachés aux CRMR. Ce premier plan a été suivi en 2011 par le deuxième PNMR 2011-2014 qui avait pour objectif d'améliorer la coordination des acteurs et des structures concernés par un ensemble cohérent de MR, de diminuer le délai d'errance diagnostique en facilitant l'orientation dans le système de santé et d'améliorer le continuum entre les acteurs impliqués dans la prise en charge médicale et le secteur médico-social (50). Il a permis l'identification de 23 filières de santé qui ont pour vocation de coordonner les actions entre les différents acteurs impliqués dans la prise en charge de MR ayant des aspects communs. Elles couvrent chacune un champ large et cohérent de MR soit proches dans leurs manifestations, leurs conséquences ou leur prise en charge, soit responsables d'une atteinte d'un même organe ou système. Une filière regroupe les CRMR, les CCMR, les équipes de recherche, les associations, les professionnels et les structures du secteur médico-social. Le pilotage des filières est assuré par un « animateur » désigné en son sein. Ce plan a été prolongé jusqu'en 2016.

La création des filières MR, des CRMR et des CCMR a permis une nette amélioration des défis posés par les MR. Ceux-ci ont permis notamment un maillage territorial de proximité et une meilleure coordination des soins entre les différents acteurs de terrain. Ils participent également activement à la recherche, promeuvent, animent ou participent à des enseignements universitaires, postuniversitaires et extra-universitaires dans le domaine des MR.

En 2018, le troisième PNMR est lancé avec pour objectif que toutes les personnes porteuses de MR reçoivent un diagnostic précis un an après la première consultation médicale spécialisée et puissent bénéficier des soins et thérapies disponibles (51). Ce plan vise également à ce que tous les malades en impasse diagnostique entrent dans un programme global coordonné de diagnostic et de recherche. Il réaffirme également la volonté d'inclure le MG dans le parcours de soins du patient comme un acteur à part entière et de mettre en œuvre les moyens afin de l'aider à identifier les structures et modalités de prises en charge les plus adaptées pour leurs patients.

III. Les soins de santé primaires et les soins primaires

A. Les soins de santé primaires

La conférence internationale sur les soins de santé primaires réunie à Alma-Ata en 1978 a posé les bases de la fonction des soins de santé primaires : « Les soins de santé primaires sont des soins de santé essentiels fondés sur des méthodes et des techniques pratiques, scientifiquement valables et socialement acceptables, rendus universellement accessibles à tous les individus et à toutes les familles de la communauté avec leur pleine participation et à un coût que la communauté et le pays puissent assumer à tous les stades de leur développement dans un esprit d'autoresponsabilité et d'autodétermination. Ils font partie intégrante du système de santé national, dont ils sont la cheville ouvrière et le foyer principal du développement économique et social d'ensemble de la communauté. Ils sont le premier niveau de contact des individus, de la famille et de la communauté avec le système national de santé, rapprochant le plus possible les soins de santé des lieux où les gens vivent et travaillent, et ils constituent le premier élément d'un processus ininterrompu de protection sanitaire » (52).

Les soins de santé primaires sont présentés comme un moyen pour les gouvernements, les organisations internationales et la communauté internationale de donner à tous les peuples du monde un niveau de santé qui leur permette de mener une vie socialement et économiquement productive.

B. Les soins primaires

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) fait la distinction entre soins de santé primaires et soins primaires (53). Ainsi, les soins de santé primaires « font référence au concept élaboré dans la Déclaration d'Alma-Ata de 1978, qui est basé sur les principes d'équité, de participation, d'action intersectorielle, de technologie appropriée et sur le rôle central joué par le système de santé ». Les soins primaires, quant à eux, sont décrits comme « les soins de premier contact, accessibles, continus, globaux et coordonnés. [...] Les soins primaires sont un élément des soins de santé primaires ».

A. Crismer dans son article « les soins de santé primaires, plus que des soins de première ligne » conclue que la Déclaration d'Alma-Ata a permis l'émergence de ces deux types de

définitions : les soins de santé primaires étant compris soit comme un niveau de soins, soit comme une approche globale du système de santé (54). Il propose d'appeler plus simplement « soins de première ligne ou de premier échelon » ce que l'OMS propose d'appeler « les soins primaires » (et que certains confondent avec les soins de santé primaires), ce qui correspondrait à un niveau important, essentiel des soins de santé primaires, mais pas à leur totalité.

C. Les soins de premiers recours définis par la loi dite HPST de 2009

En France, la définition légale des soins primaires est apparue dans la loi dite HPST (Hôpital, Patients, Santé, Territoires) de 2009 (55). Les soins primaires y sont définis et ont pour objectif l'accès aux soins de qualité pour tous, la coordination et la prise en charge globale. Dans ce texte, ils sont dénommés « soins de premiers recours ».

Ces soins de premiers recours comprennent :

- la prévention, le dépistage, le diagnostic, le traitement et le suivi des patients ;
- la dispensation et l'administration des médicaments, produits et dispositifs médicaux, ainsi que le conseil pharmaceutique ;
- l'orientation dans le système de soins et le secteur médico-social ;
- l'éducation pour la santé.

La notion de continuité des soins n'est pas présente dans ce texte.

D. Les caractéristiques des soins primaires

Une revue de la littérature par Friedberg et al. en 2010 en a retenu trois principales caractéristiques (56) :

- la première se fonde sur les professions des acteurs en charge des soins primaires, qui peuvent être des médecins, mais aussi des pharmaciens, des infirmiers, etc.
- la seconde se base sur les fonctions assurées par les professionnels de santé de soins primaires : assurer le premier contact, approcher les individus de façon globale, prendre en charge un large éventail de problèmes de santé, apporter des soins au long cours et coordonner les soins entre les différents intervenants.

- la troisième se base sur l'organisation du système de santé vers les soins primaires, correspondant aux modes d'organisation des parcours de soins facilitant et hiérarchisant l'accès aux soins. La continuité des soins fait partie du concept des soins primaires.

Les soins primaires constituent donc le premier niveau de soins, permettant l'entrée dans le système de soins. Ce niveau de soins offre des soins généralistes, globaux, continus, intégrés, accessibles à toute la population, et qui coordonnent et intègrent des services nécessaires à d'autres niveaux de soins. Les soins secondaires correspondent aux soins effectués en second recours, nécessitant une prise en charge non organisable au premier niveau de soins (plateau technique, habilité technique, avis spécifique). Les soins tertiaires restent le dernier recours lorsque des soins hyperspécialisés sont nécessaires. Ils sont le plus souvent organisés à un niveau régional, car ils concernent une minorité de patients et nécessitent un plateau technique lourd.

IV. La discipline « médecine générale »

A. Définition

La World Organization of National Colleges, Academies and Academic Associations of General Practitioners/Family Physicians (WONCA : organisation mondiale des médecins généralistes/médecins de famille) qui regroupe plus de 200 000 médecins dans 80 pays propose la définition de la médecine générale la plus élaborée (57). Celle-ci présente également l'avantage d'être définie de façon positive et non par défaut. Selon cette définition, la médecine générale se situe au cœur des soins de santé primaires (selon la définition de la conférence d'Alma-Ata de 1978) et intègre l'ensemble des caractéristiques des soins primaires à l'échelle d'un praticien (ou d'une équipe coordonnée par un MG).

Selon cette définition, les onze critères suivants caractérisent la médecine générale (aussi dénommée médecine de famille) :

- 1) Elle est habituellement le premier niveau de contact avec le système de soins, permettant à tout individu un accès ouvert et non limité, en prenant en charge tous les problèmes de santé, indépendamment de l'âge, du sexe ou de toute autre caractéristique de la personne concernée.

- 2) Elle utilise de façon efficiente les ressources du système de santé par la coordination des soins, le travail avec les autres professionnels de soins primaires et la gestion du recours aux autres spécialités, se plaçant si nécessaire en défenseur du patient.
- 3) Elle développe une approche centrée sur la personne dans ses dimensions individuelles, familiales et communautaires.
- 4) Elle utilise un mode de consultation spécifique qui construit dans la durée une relation médecin-patient basée sur une communication appropriée.
- 5) Elle a la responsabilité d'assurer des soins continus et longitudinaux, selon les besoins du patient.
- 6) Elle base sa démarche décisionnelle spécifique sur la prévalence et l'incidence des maladies en soins primaires.
- 7) Elle gère simultanément les problèmes de santé aigus et chroniques de chaque patient.
- 8) Elle intervient à un stade précoce et indifférencié du développement des maladies, qui pourrait éventuellement requérir une intervention rapide.
- 9) Elle favorise la promotion et l'éducation pour la santé par une intervention appropriée et efficace.
- 10) Elle a une responsabilité spécifique de santé publique dans la communauté.
- 11) Elle répond aux problèmes de santé dans leurs dimensions physique, psychologique, sociale, culturelle et existentielle.

Le professionnel qui pratique la médecine générale telle qu'elle est définie ici est donc un spécialiste de soins primaires qui coordonne les soins nécessaires au patient, assure la synthèse, permet la continuité des soins par un suivi au long cours, apporte des soins globaux et développe une démarche de santé publique.

B. Les compétences attendues en médecine générale

Les onze caractéristiques centrales susmentionnées définissant la discipline se rapportent à des capacités ou habiletés que chaque spécialiste de médecine générale doit maîtriser. La WONCA les a rassemblées en six catégories de compétences fondamentales (en référence aux caractéristiques) (57) :

- la gestion des soins de santé primaires (1,2) ;
- les soins centrés sur la personne (3,4,5) ;

- l'aptitude spécifique à la résolution de problèmes (6,7) ;
- l'approche globale (8,9) ;
- l'orientation communautaire (10) ;
- l'adoption d'un modèle holistique (11).

Le généraliste applique ces compétences dans trois champs d'activité : la démarche clinique, la communication avec les patients et la gestion du cabinet médical.

La WONCA précise qu'en tant que discipline scientifique centrée sur la personne, trois dimensions spécifiques doivent être considérées comme fondamentales :

- a) Contextuelle : utiliser le contexte de la personne, la famille, la communauté et la culture.
- b) Comportementale : basée sur les capacités professionnelles du médecin, ses valeurs et son éthique.
- c) Scientifique : adopter une approche critique basée sur la recherche et maintenir cette approche par une formation continue et une amélioration de la qualité.

L'interrelation entre les compétences fondamentales, les champs d'activité et les dimensions spécifiques caractérise la discipline et souligne la complexité de cette spécialisation. C'est cette interrelation complexe des compétences fondamentales qui doit servir de guide et se retrouver dans le développement des programmes de formation, de recherche et d'amélioration de la qualité des soins.

En France, pour la discipline médecine générale, un « référentiel métier et compétences » a été élaboré et publié en 2009 (58). Ce référentiel est basé sur les compétences décrites précédemment.

CONTEXTE ET ORIENTATION DE LA THÈSE

I. Orientation du sujet de thèse

A. Le médecin généraliste : professionnel de santé central de la prise en charge des maladies rares ?

Des soins primaires forts peuvent contribuer à renforcer les performances de l'ensemble du système de santé en fournissant des soins abordables et accessibles, en coordonnant les soins pour les patients afin qu'ils bénéficient des services les plus appropriés et en réduisant les admissions hospitalières (59). Des soins primaires efficaces sont la clé de l'intégration et de la continuité entre les différents niveaux de soins, ce qui est essentiel pour les patients, en particulier ceux qui ont des besoins complexes (60).

Les patients atteints de MR et leur famille apprécient l'aide d'un MG et sa prise en charge. Néanmoins, ils peuvent se sentir marginalisés par rapport aux patients atteints de maladies plus courantes (61). En effet, dans une étude publiée dans le *European Journal of General Practice*, certains patients et leur famille rapportaient le sentiment d'être évités par les professionnels de santé, parfois pour des raisons esthétiques liées à la maladie ou de difficultés de prise en charge. Les MG sont des spécialistes de la prise en charge de problèmes communs et de maladies chroniques courantes telles que l'asthme et le diabète (62). Ils assument la responsabilité de la prise en charge de problèmes indifférenciés. Les soins primaires incluent donc la responsabilité pour le MG de reconnaître les MR et de prendre en charge ces patients.

Différents auteurs ont suggéré que la plupart des MG seront un jour impliqués dans la prise en charge de MR, avec un rôle important à jouer et de manière plus fréquente qu'il n'y paraît. Dès 1993, McIntyre soulignait l'apparition de cas extraordinaires dans sa pratique ordinaire (63). En 2014, une enquête réalisée auprès de MG français du Maine-et-Loire retrouvait que 82 % d'entre eux avaient suivi des patients porteurs de MR, 36 % avaient participé au diagnostic et 83 % déclaraient avoir un rôle de coordination dans la prise en charge au long cours de leurs patients (64). Une autre étude, réalisée en Irlande, retrouvait que le MG avait établi le diagnostic dans 19 % des cas et avait joué un rôle majeur dans 19 % des cas (44). Ces résultats restent cependant à nuancer car ces études s'intéressaient aux MR toute origine confondue, avec des critères de sélection différents selon les études. Dans le cas de MR

d'origine génétique, le MG n'a pas les outils nécessaires pour établir un diagnostic définitif. En 2016, l'évaluation du deuxième PNMR réalisée par le Haut Conseil de santé publique (HCSP) indiquait que les MG ou les pédiatres étaient peu présents dans la découverte de la maladie et le processus diagnostique, les MG étant globalement peu formés aux MR et n'étaient le plus souvent pas à même de poser seuls de tels diagnostics (48). En revanche, ils étaient généralement les premiers professionnels consultés lors de l'apparition de symptômes.

Par ailleurs, les MG sont bien placés pour aider les patients souffrant de problèmes rares, et le développement d'une stratégie de prise en charge globale du patient par le MG pourrait améliorer l'ensemble des soins (65). En France, le MG est placé à la fois en première ligne mais aussi au cœur du réseau ville-hôpital. Il existe une incitation financière à le consulter en première intention (déclaration du médecin traitant et parcours de soins coordonnés) (66). La plupart des patients porteurs de maladies vont donc consulter le MG lors de l'apparition de leurs symptômes. Il peut ensuite orienter le patient vers un spécialiste si nécessaire. Il va également avoir un rôle de défenseur et de soutien du patient. Son accessibilité et la qualité de la relation avec ses patients sont au cœur de sa pratique et peuvent aider à diminuer les expériences négatives des patients porteurs de MR (65). Le même MG jouera d'ailleurs souvent ce rôle pour les aidants de ces patients. Tous ces éléments font partie des compétences théoriques du MG telles qu'elles sont décrites dans le référentiel métier (58).

Les MG semblent donc bien placés pour guider les patients porteurs de MR au travers d'un système de santé compliqué et pour coordonner les soins, ce qui peut réduire à la fois les difficultés des patients et les coûts des soins (44).

B. Freins à la prise en charge des patients porteurs de maladies rares par le médecin généraliste

Malgré les éléments plaidant en faveur d'une place centrale du MG dans la prise en charge des patients porteurs de MR, de nombreux freins sont retrouvés dans la littérature.

1) Prévalence des maladies rares en médecine générale

Tout d'abord, le nombre moyen de patients porteurs de MR dans une patientèle de médecine générale n'est pas simple à estimer. En effet, contrairement aux travaux évoqués

précédemment, van de Laar et al. écrivaient que, du fait de leur faible prévalence, les MR étaient peu représentées en médecine générale (11). À l'inverse, Boffin et al. retrouvaient une prévalence de 12 patients porteurs de MR pour 10 000 au sein de la patientèle des MG belges (67). Enfin, l'étude la plus récente réalisée aux États-Unis en 2019 concluait que peu de patients atteints d'une MR étaient identifiés comme étant pris en charge en soins primaires (68). Au final, l'ensemble des auteurs s'accordent sur le fait que les données manquent concernant la prévalence des MR en médecine générale.

2) Connaissances et informations sur les maladies rares

Les MG semblent mal connaître le concept de MR et les structures de prise en charge, et ils rencontrent des difficultés pour s'informer.

En effet, en 2014, l'enquête réalisée auprès de MG dans le Maine-et-Loire a montré que, sur les 114 médecins répondants, seuls 10 % connaissaient la définition d'une MR et 15 % l'existence d'un PNMR (64). Soixante-trois pour cent connaissaient des CRMR et 39 % des CCMR. Ils s'informaient pour 67 % sur Orphanet, 57 % dans les revues médicales et 25 % sur Wikipedia. La plupart n'avaient pas eu de formation sur les MR (en faculté ou en formation continue) et 69 % en étaient demandeurs.

En 2020, le Collège de la Médecine Générale (CMG), en partenariat avec les filières MR, a réalisé une enquête auprès d'un panel de 1 360 MG. Environ 45 % connaissaient mal les MR et 28 % ont indiqué ne pas savoir où trouver les informations nécessaires. Par ailleurs, 60 % déclaraient avoir le réflexe d'y penser, ce qui est proche du résultat de Vandeborne et al. qui retrouvaient que la moitié des MG avait déjà suspecté au moins une fois un diagnostic de MR (69). La plateforme Orphanet restait la ressource la plus identifiée (84 %), avec les CRMR, auxquels deux tiers des professionnels de santé ont adressé au moins un de leurs patients (70).

Une autre étude auprès de 35 MG irlandais retrouvait que les ressources les plus couramment utilisées étaient GP Notebook (base de données médicales irlandaise à destination des MG) (17 %), Google (15 %) et les lettres de spécialistes (12 %) (44). Bien que 11 des MG interrogés (35,5 %) connaissaient Orphanet, seuls 4 généralistes (12,9 %) l'avaient utilisé dans leur pratique. Ces résultats étaient comparables à ceux d'une étude belge de 2018 qui a montré qu'Orphanet n'était utilisé que par 10 des 64 (16 %) cabinets de généralistes ayant des patients

porteurs de MR (67). Le site Orphanet semblait donc globalement peu utilisé par les MG à l'étranger.

3) Coordination des soins

Contrairement à la prise en charge des maladies chroniques communes, le MG n'est pas toujours le médecin référent des patients atteints de MR. L'étude de Byrne et al. suggérait que la plupart des patients étaient pris en charge principalement par des spécialistes, tandis que certains MG ne savaient pas qui était le médecin référent du patient (44). Cette enquête indiquait également que la prise en charge des patients atteints de MR en Irlande était plus susceptible d'être assurée par des consultants spécialisés que par les soins primaires. Ces données correspondaient à l'expérience belge qui rapportait que les MG choisissaient de référer les patients atteints de MR aux spécialistes (67). Cependant, les patients entièrement pris en charge par les seuls spécialistes risquaient de ne pas bénéficier de l'aide et des services paramédicaux disponibles au niveau local. De plus, les consultations répétées auprès de différents praticiens pouvaient augmenter la possibilité d'erreurs en raison de la perte d'informations (71).

Parfois, le MG pouvait se sentir écarté du parcours du patient du fait de la prise en charge en milieu spécialisé (72). En effet, Garcia-Ribes et al. fournissaient les explications suivantes : « Le patient atteint de ce type de maladie présente généralement au départ un tableau clinique insidieux, vague et souvent multisystémique, qui, dans la plupart des cas, nécessitera des techniques de diagnostic spécialisées que le médecin de famille n'a pas à sa disposition. Le patient sera donc orienté vers le centre de référence, où la surspécialisation oblige à une succession de consultations et, souvent, des séjours hospitaliers intermittents qui durent parfois des mois, voire des années. Pendant cette période, le médecin de famille reste dans l'expectative dans la plupart des cas, voire totalement inhibé. Si le patient est finalement diagnostiqué, le « pèlerinage » à travers l'environnement hospitalier est interrompu, c'est à ce moment que le médecin de famille prend le relais dans la prise en charge de ces patients, et ce, dans la majorité des cas avec peur et ignorance. La peur et l'ignorance qui découlent du fait qu'il s'agit de patients ayant des besoins particuliers, de patients qui ne seront pas guéris, de patients qui ne seront pas traités ».

Enfin, l'évaluation du deuxième PNMR réalisée par le HCSP en 2016 relevait un retard global de l'avancement du plan notamment sur l'axe « amélioration de la qualité de la prise en

en charge » que ce soit au niveau de l'amélioration des pratiques des professionnels de santé ou au niveau du lien entre les différents acteurs (73). En effet, il existe toujours un besoin de coordination important entre les professionnels du secteur sanitaire et médico-social. Dans ce rapport, les patients interrogés considéraient que le médecin du centre CRMR ou CCMR était leur référent médical. Les différentes informations étaient transmises aux autres professionnels par courrier ou par le patient lui-même ou sa famille, fréquemment considérés par les professionnels libéraux comme « expert » de la maladie. De plus, pour les patients dont le diagnostic était récent, toutes les prises en charge avaient lieu à un seul endroit (soit en CRMR, soit en CCMR). Le patient pouvait ponctuellement être adressé à un autre professionnel pour une prise en charge spécifique, une évaluation ou des examens particuliers. Par ailleurs, beaucoup de patients consultaient en cas de problème de santé aux urgences hospitalières avec un risque de prise en charge non optimale du fait de l'absence de partage d'informations au sein du système de soins.

II. Objectifs et hypothèses

L'ensemble de ces résultats internationaux suggère l'existence d'une incertitude dans la place occupée par le MG dans le parcours de soins du patient porteur de MR. **L'objectif de ce travail était donc de déterminer la place du MG au sein du parcours de soins des patients porteurs de MR.**

En se basant sur la littérature et l'expérience de terrain, nous avons émis au départ l'hypothèse de l'existence de trois situations possibles.

Situation 1 : Le suivi global du patient est réalisé par les professionnels de santé du CRMR de même que la coordination des soins. Le MG est un des acteurs de la prise charge au même titre que d'autres spécialistes.

Situation 2 : Le MG est le médecin référent et a une place centrale dans le parcours de soins du patient ayant une MR, comme pour ceux ayant une maladie chronique. Il s'occupe du suivi et de la coordination des soins du patient. La famille et le MG peuvent être en relation avec les CRMR mais cela n'est pas systématique.

Situation 3 : Le MG n'est pas ou peu inclus dans le parcours de soins. La famille du patient va coordonner et organiser le suivi à la carte en utilisant ou non l'appui des CRMR. Ces patients comme leur famille peuvent également faire partie d'associations de malades.

III. Population d'étude

Les MR regroupent jusqu'à 8 000 maladies différentes qui représentent un groupe très hétérogène de pathologies ; il a donc été décidé de s'intéresser aux patients avec une DI de la filière AnDDI-Rares. La filière AnDDI-Rares regroupe les MR avec anomalies du développement avec ou sans DI. Ces pathologies représentent plus de la moitié des MR connues, soit plus de 5 000 maladies.

IV. Objectifs opérationnels

Afin d'atteindre notre objectif, deux objectifs opérationnels ont été formulés :

- 1) Décrire le parcours de soins des patients de la filière AnDDI-Rares (filiale de santé nationale MR dédiée aux maladies avec anomalies du développement somatique et cognitif).
- 2) Identifier la place que le MG occupe au sein du parcours de soins des patients porteurs de MR avec DI.

TRAVAUX DE RECHERCHE RÉPONDANT AUX OBJECTIFS

I. Etude 1 : Associations between cognitive performance and the rehabilitation, medical care and social support provided to French children with Prader-Willi syndrome

A. Présentation de l'article

L'étude 1 avait pour objectif de décrire la prise charge médico-sociale et socio-éducative de patients porteurs du syndrome de Prader-Willi et d'évaluer une éventuelle association entre cette prise charge et le degré de DI. Il s'agissait d'une étude observationnelle transversale à partir des données issues de l'étude nationale financée par la Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie (CNSA).

L'étude CNSA avait pour objectif d'évaluer la qualité de la prise en charge médicale et socio-éducative des patients jeunes, présentant un trouble des apprentissages ou une DI et présentant une anomalie cytogénétique (Investigateur principal : Pr Alain Verloes - Département de Génétique - Hôpital Robert Debré). L'objectif de l'étude CNSA était d'évaluer les types de prise en charge sur le territoire métropolitain, ainsi que les difficultés pratiques de mise en place de ces prises en charge pour ces enfants. L'évaluation portait sur différents aspects de la prise en charge comme le type de service auquel l'enfant avait accès, les délais d'accès, la durée hebdomadaire des prises en charge, le degré effectif de scolarisation ainsi que sur les conséquences pratiques pour les parents en termes d'emploi et de déplacements. Cette étude a reposé sur l'activité de huit CRMR « anomalies du développement et syndromes malformatifs » et le CRMR « déficiences intellectuelles de causes rares » d'Île-de-France, dont la mission est l'organisation et la coordination de la prise en charge des patients avec une DI.

L'objectif initial était de réaliser l'enquête auprès de 1 000 patients porteurs d'une anomalie chromosomique ou d'un syndrome de l'X fragile, âgés de 4 à 21 ans (couvrant donc toutes les périodes de la scolarité et l'entrée dans la vie adulte), présentant un trouble des apprentissages révélé lors de l'anamnèse et associé à la suspicion d'une DI. Finalement, 696 patients ont été recrutés. La répartition diagnostique est présentée dans le Tableau 1.

Diagnostic	Effectifs (%)
DiGeorge-VCF	125 (18,0 %)
Trisomie 21	95 (13,6 %)
Williams	57 (8,2 %)
X Fragile	49 (7,0 %)
Smith-Magenis	43 (6,2 %)
Angelman	28 (4,0 %)
Prader-Willi	19 (2,7 %)
Klinefelter	15 (2,2 %)
5p-	11 (1,6 %)
Del1p36	7 (1,0 %)
XXX	7 (1,0 %)
XYY	7 (1,0 %)
4p-	3 (0,4 %)
Turner	3 (0,4 %)
Autres	227 (32,6 %)
Total	696 (100 %)

Tableau 1. Répartition des patients de l'étude CNSA par diagnostic

Le CRMR « anomalies du développement et syndromes malformatifs » de l'interrégion Est était en charge de l'analyse des données concernant le syndrome de Prader-Willi et la trisomie 21. Les études 1 et 2 de ce travail ont porté sur l'exploitation de ces données.

Roux-Levy PH, Bournez M, Masurel A, Jean N, Chancenotte S, Bordes M, Debomy F, Minot D, Schmitt E, Vinault S, Gautier E. Associations between cognitive performance and the rehabilitation, medical care and social support provided to French children with Prader-Willi syndrome. *European Journal of Medical Genetics*. 2020 Dec 1;63(12):104064.

Title page

Associations between cognitive performance and the rehabilitation, medical care and social support provided to French children with Prader-Willi syndrome.

Pierre-Henri Roux-Levy^{1,2}, Marie Bournez³, Alice Masurel³, Nolwenn Jean³, Sophie Chancenotte³, Mathieu Bordes⁴, Frédérique Debomy³, Delphine Minot³, Emilie Schmitt³, Sandrine Vinault⁵, Elodie Gautier³, Didier Lacombe⁶, Sylvie Odent⁷, Myriam Mikaty⁷, Sylvie Manouvrier⁸, Jamal Ghoumid⁸, David Geneviève⁹, Natacha Lehman⁹, Nicole Philip¹⁰, Patrick Edery¹¹, Jenny Cornaton³, Jennifer Gallard¹², Delphine Héron¹³, Coralie Rastel¹³, Frédéric Huet⁴, Christel Thauvin-Robinet^{1,3}, Alain Verloes¹², Christine Binquet⁵, Maïté Tauber¹⁴, Catherine Lejeune⁵, Laurence Faivre^{1,3}

1 Equipe GAD, INSERM U1231, University of Burgundy and Franche Comté, Dijon, France

2 Department of General Medicine, University of Burgundy and Franche Comté, Dijon, France

3 Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'interrégion Est et FHU TRANSLAD, Dijon University Hospital, Dijon, France

4 Pediatrics 1, Children's Hospital, Dijon University Hospital, Dijon, France

5 Clinical Investigation Centre, INSERM 1432 – Clinical Epidemiology, Faculty of Medicine, Dijon University Hospital, France

6 Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'interrégion Sud-Ouest, Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France

7 Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'interrégion Ouest, Rennes University Hospital, Rennes, France

8 Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'interrégion Nord Est, Lille University Hospital, Lille, France

9 Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'interrégion Midi Pyrénées, Montpellier University Hospital, Montpellier, France

10 Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'interrégion Sud-Est, APHM, Marseille, France

11 Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'interrégion Centre Est, HFME, HCL, Lyon, France

12 Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs Ile de France, Hôpital Robert Debré, Paris, France

13 Centre de référence Déficiences Intellectuelles de causes rares, APHP Pitié-Salpêtrière, Paris, France

14 Prader-Willi Syndrome Reference Centre, Toulouse University Hospital, Toulouse, France

The authors declare no conflict of interest

Corresponding author : Pr Laurence FAIVRE
Centre de Génétique, Hôpital d'Enfants
14 rue Gaffarel
21079 Dijon, France
Tel : +33 380 295 313 Fax: +33 380 293 266
Email: laurence.faivre@chu-dijon.fr

Abstract

Prader-Willi syndrome (PWS) is a rare genetic neurodevelopmental disorder with a characteristic behavioural phenotype. A multidisciplinary approach to care is required to prevent multiple medical complications in individuals affected by PWS. The aim of this study was to describe the rehabilitation, medical care, educational and social support provided to school-aged French PWS patients with varying neuropsychological profiles. Data were obtained from a French multicentre study that included patients aged 4-20 years with diverse genetic syndromes. Nineteen PWS subjects with a mean age of 9.2 years were included. The mean full-scale intellectual quotient (IQ) was 58 (Wechsler scale). There were frequent dissociations between verbal and performance IQ that were not associated with a specific profile. We also observed lower autonomy and communication scores (5.3 years and 5.9 years equivalent, respectively, Vineland scale), the absence of hyperactivity (Conners scale), and the presence of behavioural abnormalities (CBCL scale). Multidisciplinary medical supervision was generally coordinated by the paediatric endocrinologist and did not always include follow-up with all of the recommended specialists, in particular with a paediatric psychiatrist. Analysis of multidisciplinary rehabilitation conducted in public and private-sector establishment revealed failings in psychological support, occupational therapy and dietary follow-up. Regarding education, most children younger than 10 years were in normal schools, while older individuals were often cared for in medico-social institutions. In conclusion, children and adolescents with PWS generally received appropriate care. Though there have been considerable improvements in the management of children with PWS, reference centres should continue reinforcing the coordination of multidisciplinary supervision.

Keywords: Prader-Willi syndrome; intellectual disability; patient care management; social support

Main Text

INTRODUCTION

Prader-Willi (PWS) syndrome is secondary to abnormal expression of genes within a region subject to parent-specific imprinting on chromosome 15. It affects about 1 in 20.000 births and is characterized by severe hypotonia and feeding difficulties in early infancy followed by the absence of satiety and hyperphagia in early childhood [1]. Without multidisciplinary care, children with PWS will become morbidly obese [2-6]. Motor milestones and language development are delayed and often aggravated further by psychological and behavioural issues. All individuals have some degree of cognitive impairment, but the degree varies widely from one child to another. A distinctive behavioural phenotype (temper tantrums, stubbornness, manipulative behaviour, and obsessive-compulsive characteristics) is common, as are physical attributes such as short stature, characteristic facial features and small hands and feet. Comorbidities include endocrine dysfunction such as growth hormone deficiency, hypothyroidism, hypogonadism in both males and females with genital hypoplasia, incomplete pubertal development, and infertility. Strabismus, scoliosis, osteoporosis, skin picking, behaviour problems, impaired emotional skills, poor social abilities and psychiatric disorders are also frequently described [7,8].

In infancy, management includes nasogastric tube feeding and monitoring of oral skills to assure adequate nutrition, physical therapy to improve muscle strength, and hormone substitution therapy with surgical treatment for cryptorchidism. The major challenge in childhood is regulating weight gain. The early introduction of growth hormone replacement therapy can dramatically improve the health of PWS patients as it helps to normalize height, increase lean body mass and mobility and decrease fat mass, especially when accompanied by strict control of access to food and the monitoring of height, weight, and body mass index [9-21]. In adulthood, growth hormone therapy may be continued to maintain muscle mass, but there are no data in terms on the long-term effect of treatment in adults, particularly concerning the effect on behavioural problems and autonomy [22-27].

Other issues include the evaluation and treatment of sleep disturbances, sex hormone replacement therapy at puberty, rehabilitation and the treatment of behavioural problems. Rehabilitation can include speech therapy, physiotherapy, occupational therapy, psychomotor therapy, and psychological support. In adulthood, the regulation of behaviour and weight

management, including physical activity to prevent morbid obesity, remains the major challenge.

Therefore, management should be global, multidisciplinary and focused on rehabilitation, medical care, and social support, and ideally be coordinated by one institution. Between 2004 and 2007, reference centres for rare diseases received accreditation for the French Ministry of Health for this type of coordination. Additional aid can be provided by specific patient support groups whose purpose is to help affected individuals and their families obtain support and recognition (Prader-Willi France is the main PWS association in France).

In France, law n°2005-102 of the 11th February 2005, provides guidelines for the care of disabled persons and has led to the creation of a local government agency for disabilities. These local agencies set the financial compensation needed to pay for care, technical equipment, and special needs in schooling. Rehabilitation can be offered at the child's home, at school, or in a private centre through the department of special education and home care, otherwise it takes place in a medico-social institution. Children with a cognitive disability but no intellectual disability (ID) can attend regular school, often with the support of an educational assistant, or an integrated school with fewer children, specialized teachers and adapted teaching materials. Individuals with ID attend special schools for patients with ID (in medico-social institution), that combine social support, rehabilitation and medical care.

Law n°2005-102 was a clear step towards improving the situation of disabled persons in France, but families still often find it challenging to obtain medical care, social and educational support, and appropriate rehabilitation. In this context, using data from a French national study, we aimed to describe the medical care, rehabilitation, and social and educational support provided to children with PWS relative to their degree of ID.

MATERIAL AND METHODS

The national CNSA study

The National Solidarity Fund for Autonomy (*Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie - CNSA*) ordered and financed a study of the quality of care provided to school-aged patients with chromosomal abnormalities and intellectual disabilities as well as their cognitive and behavioral level. The aim was to pinpoint the existing qualitative and quantitative

deficiencies in the social, educational and medical support provided to these children. Nine French reference centres for rare diseases were enrolled in the study. The inclusion period went from mid-2011 to the end of 2012. The inclusion criteria were: children between 4 and 20 years with a proven chromosomal abnormality (standard karyotyping, FISH or array-CGH), National Health Insurance Agency coverage, and written informed consent for enrolment in the study. Patients under guardianship or in juvenile detention were excluded. The reference centres or patient associations contacted parents by postal letter or phone to take part in the study. The project was approved by the Ethics Committee of Robert Debré hospital in Paris, France, where the data were centralized and processed.

Once the child was included in the study, the parents received a standardized questionnaire to fill in. The questionnaire collected data regarding neonatal features (sex, age, weight, height, etc.), demographics (family structure, number of siblings, etc.), medical follow-up (physicians involved in monitoring, treatment, etc.), rehabilitation (type, frequency, etc.), education (type of schooling), social context (types of social benefits, parental work, etc.) and satisfaction. Parents and children were then asked to spend one day at their reference centre. During the visit, the questionnaire was verified with the help of an in-house investigator.

Then, a neuropsychologist recruited for the study conducted a neuropsychological evaluation of the child using several scales: i) Wechsler's scales (according to age, WPPSI-III, WISC-IV or WAIS-III), used for an overall assessment of intellectual performance comprising four sub-domains (verbal, non-verbal, working memory and processing speed) [28-29]; ii) the Vineland Adaptive Behavior Scales-II, with investigations in four domains (autonomy, communication, socialization and motor function) to provide a better view of patient autonomy than IQ [30]; iii) the Vineland Yields standard scores and the Child Behavior Checklist (CBCL) to describe patient behaviour and personal or social self-sufficiency [31]; and iv) the Conners Parent Rating Scale (CPRS) and Conners Teacher Rating Scale (CTRS) to identify children with disruptive behaviours, in particular attention disorders and hyperactivity [32,33]. For the purpose of clarity, regardless the type of scale, PIQ will be the abbreviation used for the performance indices, VIQ for the verbal indices and TIQ (total IQ) throughout the manuscript.

Statistical studies

Qualitative variables are presented as numbers (percentages) and quantitative variables as means and standard deviations (SD) when normally distributed, or medians and ranges otherwise. Qualitative variables were compared using Fisher's exact test and quantitative

variables were compared using the exact Mann-Whitney U-test. Correlations between quantitative variables were assessed using Spearman rank correlation coefficients. A *p*-value below 0.05 was considered significant. All analyses were done using SAS version 9.3.

RESULTS

Population description

The characteristics of the 19 patients included in the study are presented in Table 1. All patients had PWS secondary to deletion. Our cohort were 58% female and 42% male, and 74% were living in an urban area. They originated from various socio-economic backgrounds (results not shown). PWS was diagnosed following neonatal hypotonia (93% of the cases), neonatal feeding issues (21%) or other neonatal problems (11%). Though the definitive genetic diagnosis was obtained at a mean age of 10.4 months (SD = 17.5), 76.5% of the patients were diagnosed before the age of 5 months. The remaining individuals were diagnosed after the age of 30 months, and half were 17 years old at diagnosis. Psychomotor development is described in Table 2. There was a global delay in all stages of psychomotor development with varying degrees of severity.

Neuropsychological and behavioural evaluations

Figure 1 shows the distribution of TIQ, VIQ, and PIQ. The mean TIQ was 57.9 (SD = 13.4), with slight variations depending on the test. No specific neuropsychological profile was found. Interestingly, one 6.2-year-old patient had no intellectual disability (TIQ = 83) and three had a borderline TIQ ($70 < \text{TIQ} < 80$). The PIQ was greater than the VIQ in 59% of cases, and the VIQ was greater than the PIQ in others.

Developmental delays were confirmed with the Vineland scale, which resulted in mean age equivalents of 5.3 years for communication (SD = 3.7), 5.9 years for autonomy (SD = 3.7), 6.0 years for socialization (SD = 2.2), and 4.1 years for motor skills (SD = 1.0). The parents' and teachers' responses for the Conners scale did not reveal any particular behavioural disorders. The CBCL scale for the internalizing domain showed a pathological score in 56% of the children, a borderline score in 28% and a normal score in 17%. In the externalizing domain, 28% of children had a pathological score, 11% a borderline score and 61% a normal score.

Medical care

Medical monitoring was often multidisciplinary and coordinated by a general practitioner or a paediatric endocrinologist in 95% and 89% of cases, respectively (Table 3). The average number of medical consultations (specialized or not) was 12.5 per year. Patients were treated with growth hormone in 79% of the cases and L-thyroxine in 58%. At the time of the study, the patients who were not receiving growth hormone therapy were between 6 and 17 years.

Rehabilitation

The children had an average of three types of rehabilitation. Speech therapy, physiotherapy and psychomotor therapy were the most frequent type of rehabilitation (Table 4). For 65% of the children, most rehabilitation sessions took place in public-sector social-educational institutions; the remaining 35% of sessions were in the private sector. However, it varied according to the type of rehabilitation: private-sector care was most frequent for physiotherapy and speech therapy (92% and 67%, respectively), while psychomotor therapy and psychological support were most frequently in public-sector establishments (100% and 80%, respectively). The average number of rehabilitation sessions per child was 3.2 per week. The mean TIQ did not significantly differ with private or public-sector rehabilitation.

Education

The type of educational facility is summarized in Table 5, according to the age and cognitive level of each child. One patient was home schooled with correspondence courses. Most of the patients aged less than 10 years were in normal schools and most of the older patients were in medico-social institutions. The mean time spent at school was 26 hours per week. An educational assistant was present for all of the children in a normal school. The waiting time for the attribution of an educational assistant was a mean of 3.9 months after the request was submitted (SD = 3.2 months).

The type of schooling was not significantly linked to the mean TIQ, but was mainly associated with the patient's age. No significant difference was found between the mean scores of the Vineland for communication, autonomy, socialization and motor skills of children and adolescents in normal schools compared with those of children in medico-social institutions.

The parents attributed significantly better scores on the Conners scale than teachers, in particular for total hyperactivity ($p = 0.03$), behavior ($p < 0.001$) and impulsivity / hyperactivity ($p < 0.001$).

Social

The average time between the diagnosis of PWS and recognition of the disability by a local agency was 22 months (SD= 29) (Figure 2). Ten of the mothers indicated that they had gone from a full-time job to a part-time job because of their child's disability. For 70% of the mothers, the main reason for this change was to be able to attend their child's regular appointments for medical care and rehabilitation. In contrast, two fathers changed from full-time to part-time work, and only one because of his child's disability. Forty-two percent of the parents reported that the grandparents provided caregiving on a regular basis. Forty-two percent also reported the existence of global constraints, and 37.5% had changed their primary residence because of their child's disability. One quarter of the parents reported making adjustments in their home in order to meet the specific needs of their child.

DISCUSSION

The present study is the first to use data from a national study to analyse the medical care, rehabilitation, and social and educational support received by patients with PWS in relation to their degree of intellectual disability (ID). Our study is also novel in that it is the first to use such comprehensive medico-social data, but the cohort of patients was small (19 children) and some data was missing. Moreover, there was a potential selection bias due to the recruiting method that was based on volunteer families contacted by the reference centre for rare diseases or through patient support groups.

The design of this study revealed how and when the children were diagnosed. The mean age at diagnosis was later than that previously reported in a larger French cohort, which was 2 months [35]. Our later mean can be explained by the inclusion of older children who were born before the PWS awareness campaign for paediatricians underlining the need to screen in cases of neonatal hypotonia. The medical follow-up data from this study suggest that the management of PWS children and teenagers was globally satisfactory, and that regular multidisciplinary care was provided in accordance with the French national protocol for diagnosis and care [36].

Indeed, 95% of the patients were followed by an paediatric endocrinologist or an endocrinologist, and three quarters of the patients were treated with growth hormones, which have proven to be effective in this syndrome [13,14,21,22]. Follow-up with an ophthalmologist, ear-nose-throat specialist, orthopaedic specialist and dentist were regularly implemented for most patients, but the annual frequency was lower than recommended. In addition, follow-up with a paediatric psychiatrist was insufficient (only 11% patients had regular consultations) even though such care is strongly recommended. It was not possible to determine whether the lack of follow-up was a result of limited accessibility or awareness, problems with referrals, family choice or care overload. Finally, we found that dietary follow-up was insufficient (5%), even though it is particularly important in PWS (Table 2).

Most of the patients in this study had mild or moderate ID, which is concordant with the literature [37-40]. The cognitive profile was heterogeneous (higher PIQ or higher VIQ), which is difficult to explain. However, according to the literature, there was a trend towards equivalent VIQ and PIQ and better visuo-spatial skills in PWS secondary to deletion. On the contrary, better verbal skills than non-verbal skills were observed in PWS secondary to uniparental disomy (the difference often being related to praxis disorders and impaired visuo-spatial skills) [38,39]. Therefore, the fact that our study only included patients with PWS secondary to deletion could have resulted in a selection bias.

Speech therapy, physiotherapy and psychomotor therapy were initiated relatively early in most patients, though there were a few for whom it was much later. Only a few patients had occupational therapy though it is essential for improving handwriting skills, bi-manual coordination, visuomotor skills and motor control (as a complement to psychomotor therapy) which are all fundamental skills for school. There was a distinct lack of psychological management, which may be the result of several factors: the shortage of occupational therapists in medico-social establishments, the lack of knowledge among professionals about the effectiveness of this type of therapy, the fact that French health insurance does not reimburse private-sector occupational therapy sessions though they can be authorized by the local government office. One third of the patients attended exclusive private-sector facilities for rehabilitation. This could reflect parent choice or difficulties accessing public services. The use of private or public sector rehabilitation services did not seem to be related to the family's primary residence (urban or rural).

With regard to education, schooling in normal or integrated schools was the rule for children under 10 years old, with a satisfactory number of hours of instruction and the systematic presence of an educational assistant. Above this age, most children were relocated

to a medico-social establishment. These results have been influenced by the provisions of law n°2005-102. Indeed, 80% of disabled children between the ages of 6 and 7 (including 72% of children with ID) were still in the normal school system in the 2005-2006 period, as compared with 52-69% between 1999 and 2005 [41,42].

It was interesting to analyse the associations between schooling and Vineland scale scores. The Vineland scale revealed an acquisition gap, especially for communication, socialization and autonomy, which underlines the need for personalized rehabilitation and appropriate teaching for schooling to be effective.

From a social point of view, the time lapse between the diagnosis of PWS and recognition of the disability still seemed to be long. On average, the disability was recognized by the government one year after the diagnosis, thus delaying the attribution financial compensation by the same amount of time. The length of the process may be due to parents' lack of awareness concerning their rights, their inability to clearly express their needs to the local government agency or their reticence to make requests that would acknowledge the disability.

Altogether, this study revealed mixed results in the medical follow-up, rehabilitation, schooling and social support provided to children and teenagers with PWS in France. Our results highlighted the fact that an early and accurate diagnosis resulted in earlier official recognition and the financial and social support needed to deal with the everyday difficulties linked to the syndrome. It also underlined that follow-up in a reference and/or specialized centre was essential for optimising the multidisciplinary coordination of care as indicated in the recommendations. These reference centres must ensure the continuity of care and rehabilitation into adulthood.

Acknowledgements

The authors thank the Caisse Nationale de la Solidarité et de l'Autonomie (CNSA) for their financial support of the study, the patients and their family for their participation to the study. They also thank Mrs. Suzanne Rankin for reviewing this article.

Figures titles and legends:

Figure 1. Distribution of total intelligence quotient, verbal intelligence quotient and performance intelligence quotient in the PWS population.

Regardless the type of scale (WPPSI, WISC, WAIS), PIQ was used as the abbreviation used for the performance indices, VIQ for the verbal indices and TIQ for the total index.

An intellectual disability is defined by a TIQ score under 70. A profound intellectual disability (ID) correspond with a TIQ score under 19, a severe ID with a TIQ between 20-34, a moderate ID with a TIQ between 35-49, a mild ID with a TIQ between 50-69.

Figure 2. Delay between age (months) for diagnosis and recognition of the disability.

Patients were sorted in ascending order from the youngest to the oldest.

Tables titles and legends:

Table 1: Population characteristics (n=19)

**Missing data*

Table 2: Psychomotor development (n=19)

**Mean normal age for: Sitting: 9 months; Standing: 12 months; Walking: 12 to 18 months; First words: 10 to 12 months; First sentence: 24 months; Toilet trained daytime: 12 to 24 months; Dry nighttime: 24 to 36 months.*

***SD: standard deviation*

Table 3: Medical follow-up

Table 4: Type, location and patient age at initiation of rehabilitation and educational support.

**Public sector: department of special education and home care and medico-educational institutions*

*** Missing data*

NA: information not available

Table 5: Education type, with intellectual level and patient age

**ID: Intellectual disability*

***Education assistant only justified in case of normal school or integrated school*

****NA: Not available*

REFERENCES

- [1] C. Bar, G. Diene, C. Molinas, E. Bieth, C. Casper, et M. Tauber. Early diagnosis and care is achieved but should be improved in infants with Prader-Willi syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 12 (2017).
- [2] V.A. Holm, S.B. Cassidy, M.G. Butler, J.M. Hanchett, L.R. Greenswag, B.Y. Whitman, et al., Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria, *Pediatrics*. 91 (1993) 398–402.
- [3] A.P. Goldstone, A.J. Holland, B.P. Hauffa, A.C. Hokken-Koelega, M. Tauber, speakers contributors at the Second Expert Meeting of the Comprehensive Care of Patients with PWS, Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93 (2008) 4183–4197.
- [4] S.B. Cassidy, D.J. Driscoll, Prader-Willi syndrome, *Eur. J. Hum. Genet. EJHG*. 17 (2009) 3–13.
- [5] M. Gunay-Aygun, S. Schwartz, S. Heeger, M.A. O’Riordan, S.B. Cassidy, The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria, *Pediatrics*. 108 (2001) E92.
- [6] U. Eiholzer, S. Bachmann, D. l’ Allemand, Is there growth hormone deficiency in prader-willi Syndrome? Six arguments to support the presence of hypothalamic growth hormone deficiency in Prader-Willi syndrome, *Horm. Res.* 53 Suppl 3 (2000) 44–52.
- [7] D.F. Swaab, Prader-Willi syndrome and the hypothalamus, *Acta Paediatr. Oslo Nor.* 1992 Suppl. 423 (1997) 50–54.
- [8] F. Muscatelli, D.N. Abrous, A. Massacrier, I. Boccaccio, M. Le Moal, P. Cau, et al., Disruption of the mouse Necdin gene results in hypothalamic and behavioral alterations reminiscent of the human Prader-Willi syndrome, *Hum. Mol. Genet.* 9 (2000) 3101–3110.
- [9] A.C. Lindgren, L. Hagenäs, J. Müller, S. Blichfeldt, M. Rosenborg, T. Brismar, et al., Effects of growth hormone treatment on growth and body composition in Prader-Willi syndrome: a preliminary report. The Swedish National Growth Hormone Advisory Group, *Acta Paediatr. Oslo Nor.* 1992 Suppl. 423 (1997) 60–62.
- [10] A.L. Carrel, S.E. Myers, B.Y. Whitman, D.B. Allen, Growth hormone improves body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome: A controlled study, *J. Pediatr.* 134 (1999) 215–221.
- [11] S.E. Myers, A.L. Carrel, B.Y. Whitman, D.B. Allen, Physical effects of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome, *Acta Paediatr. Oslo Nor.* 1992 Suppl. 88 (1999) 112–114.

- [12] P. Burman, E.M. Ritzén, A.C. Lindgren, Endocrine dysfunction in Prader-Willi syndrome: a review with special reference to GH, *Endocr. Rev.* 22 (2001) 787–799.
- [13] C. Höybye, A. Hilding, H. Jacobsson, M. Thorén, Growth hormone treatment improves body composition in adults with Prader-Willi syndrome, *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 58 (2003) 653–661.
- [14] C. Höybye, M. Thorén, B. Böhm, Cognitive, emotional, physical and social effects of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome, *J. Intellect. Disabil. Res. JIDR* 49 (2005) 245–252.
- [15] C. Höybye, A. Hilding, C. Marcus, M. Thorén, Growth hormone induced lipolysis during short- and long-term administration in adult Prader-Willi patients, *Growth Horm. IGF Res. Off. J. Growth Horm. Res. Soc. Int. IGF Res. Soc.* 15 (2005) 411–415.
- [16] C. Höybye, Inflammatory markers in adults with Prader-Willi syndrome before and during 12 months growth hormone treatment, *Horm. Res.* 66 (2006) 27–32.
- [17] M. Angulo, M. Castro-Magana, B. Mazur, J.A. Canas, P.M. Vitollo, M. Sarrantonio, Growth hormone secretion and effects of growth hormone therapy on growth velocity and weight gain in children with Prader-Willi syndrome, *J. Pediatr. Endocrinol. Metab. JPEM* 9 (1996) 393–400.
- [18] L.A. Gondoni, L. Vismara, P. Marzullo, R. Vettor, A. Liuzzi, G. Grugni, Growth hormone therapy improves exercise capacity in adult patients with Prader-Willi syndrome, *J. Endocrinol. Invest.* 31 (2008) 765–772.
- [19] H.R. Mogul, P.D.K. Lee, B.Y. Whitman, W.B. Zipf, M. Frey, S. Myers, et al., Growth hormone treatment of adults with Prader-Willi syndrome and growth hormone deficiency improves lean body mass, fractional body fat, and serum triiodothyronine without glucose impairment: results from the United States multicenter trial, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93 (2008) 1238–1245.
- [20] P. Marzullo, C. Marcassa, R. Campini, E. Eleuteri, A. Minocci, A. Sartorio, et al., Conditional cardiovascular response to growth hormone therapy in adult patients with Prader-Willi syndrome, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92 (2007) 1364–1371.
- [21] L. Bertella, I. Mori, G. Grugni, R. Pignatti, F. Ceriani, E. Molinari, et al., Quality of life and psychological well-being in GH-treated, adult PWS patients: a longitudinal study, *J. Intellect. Disabil. Res. JIDR* 51 (2007) 302–311.
- [22] R.F.A. de Lind van Wijngaarden, E.P.C. Siemensma, D.A.M. Festen, B.J. Otten, E.G.A.H. van Mil, J. Rotteveel, et al., Efficacy and safety of long-term continuous growth

hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94 (2009) 4205–4215.

[23] D.A.M. Festen, R. de Lind van Wijngaarden, M. van Eekelen, B.J. Otten, J.M. Wit, H.J. Duivenvoorden, et al., Randomized controlled GH trial: effects on anthropometry, body composition and body proportions in a large group of children with Prader-Willi syndrome, *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 69 (2008) 443–451.

[24] A.L. Carrel, S.E. Myers, B.Y. Whitman, J. Eickhoff, D.B. Allen, Long-term growth hormone therapy changes the natural history of body composition and motor function in children with prader-willi syndrome, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95 (2010) 1131–1136.

[25] B. Whitman, A. Carrel, T. Bekx, C. Weber, D. Allen, S. Myers, Growth hormone improves body composition and motor development in infants with Prader-Willi syndrome after six months, *J. Pediatr. Endocrinol. Metab. JPEM*. 17 (2004) 591–600.

[26] C. Höybye, Five-years growth hormone (GH) treatment in adults with Prader-Willi syndrome, *Acta Paediatr. Oslo Nor.* 1992. 96 (2007) 410–413.

[27] R. Sode-Carlsen, S. Farholt, K.F. Rabben, J. Bollerslev, T. Schreiner, A.G. Jurik, et al., One year of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome improves body composition: results from a randomized, placebo-controlled study, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95 (2010) 4943–4950.

[28] D. Wechsler, *WAIS-III: Wechsler adult intelligence scale*, Psychological Corporation San Antonio, 1997.

[29] J.M. Sattler, R. Dumont, *Assessment of children: WISC-IV and WPPSI-III supplement*. San Diego: Jerome M. Sattler, Publisher, Inc, 2004.

[30] S.S. Sparrow, V.D. Cicchetti, A.D. Balla. *Vineland adaptive behavior scales*. 2nd edition American Guidance Service; Circle Pines, MN: 2005.

[31] T. Achenbach, L. Rescorla, *The Manual for the ASEBA School-Age Forms & Profiles*. Burlington, VT: University of Vermont, Research Center for Children, Youth, and Families; 2001

[32] C.H. Goyette, C.K. Conners, R.F. Ulrich, Normative data for Revised Conners Parent and Teacher Rating Scales, *Journal of Abnormal Child Psychology*, 6 (1978), pp. 221-236

[33] C. Conners, Parent and teacher rating forms for the assessment of hyperkinesis in children. In : *Innovations in clinical practice : A source book*. KELLER P, RILTE L eds, Professional Research Exchange, vol 1, Sarasota FL 1982 : 257-264

[34] A. Bourrillon, G. Benoist, C. Delacourt, Item 53 : Développement psychomoteur du nourrisson et de l'enfant : aspects anormaux et pathologiques (sommeil, alimentation, contrôles

sphinctériens, psychomotricité, langage, intelligence). In : *Pédiatrie*. 6^e édition, Elsevier Masson, collection les référentiels des collèges, 2014, pp 59-74

[35] C. Molinas, L. Cazals, G. Diene, M. Glattard, C. Arnaud, M. Tauber, et al., French database of children and adolescents with Prader-Willi syndrome, *BMC Med. Genet.* 9 (2008) 89.

[36] « Syndrome de Prader-Willi - Protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares ». France: Haute Autorité de Santé, mai 2012.

[37] L. Bertella, L. Girelli, G. Grugni, S. Marchi, E. Molinari, C. Semenza, Mathematical skills in Prader-Willi Syndrome, *J. Intellect. Disabil. Res. JIDR.* 49 (2005) 159–169.

[38] J. Whittington, A. Holland, T. Webb, J. Butler, D. Clarke, H. Boer, Cognitive abilities and genotype in a population-based sample of people with Prader-Willi syndrome, *J. Intellect. Disabil. Res. JIDR.* 48 (2004) 172–187.

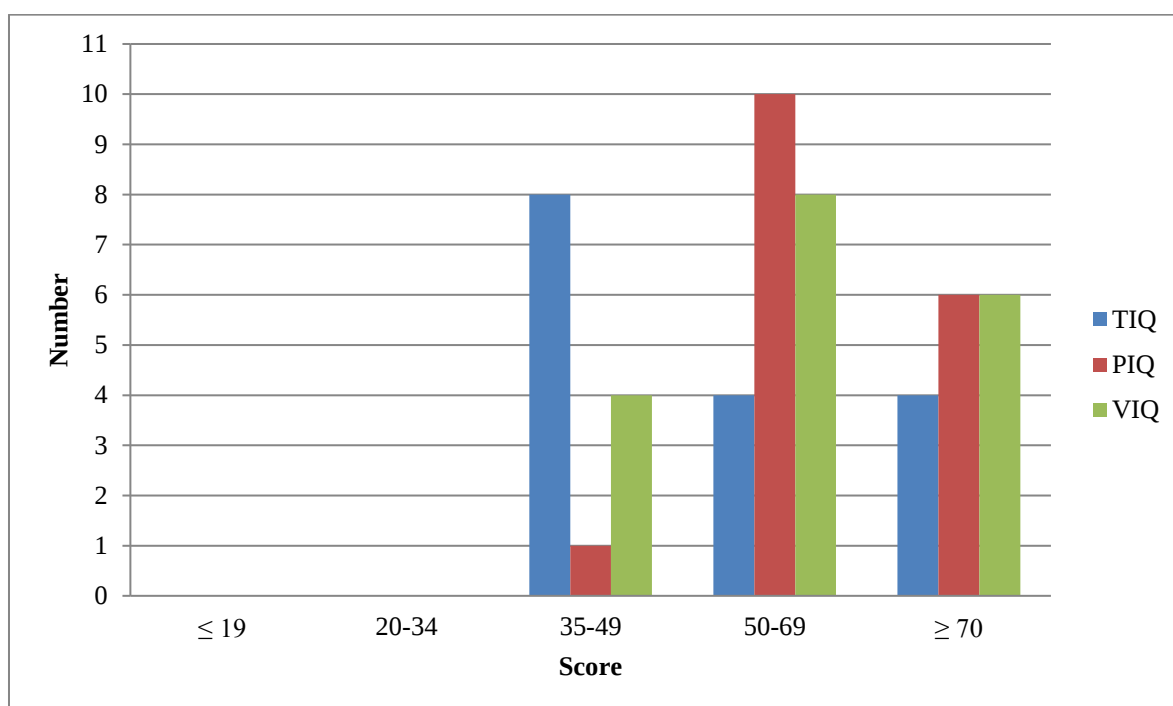
[39] P. Copet, J. Jauregi, V. Laurier, V. Ehlinger, C. Arnaud, A.-M. Cobo, et al., Cognitive profile in a large French cohort of adults with Prader-Willi syndrome: differences between genotypes, *J. Intellect. Disabil. Res. JIDR.* 54 (2010) 204–215.

[40] J. Jauregi, C. Arias, O. Vegas, F. Alén, S. Martinez, P. Copet, et al., A neuropsychological assessment of frontal cognitive functions in Prader-Willi syndrome, *J. Intellect. Disabil. Res. JIDR.* 51 (2007) 350–365.

[41] E. De Lacerda, C. Jagers, H. Michaudon, C. Monteil, C. Tremoureux, La scolarisation des enfants et adolescents handicapés, *Note Inf. - Dir. Program. Développement.* (n.d.) 1–10.

[42] P. Espagnol, P. Prouchandy, La scolarisation des enfants et adolescents handicapés, *Note Inf. - Dir. Program. Développement.* (n.d.) 1–6.

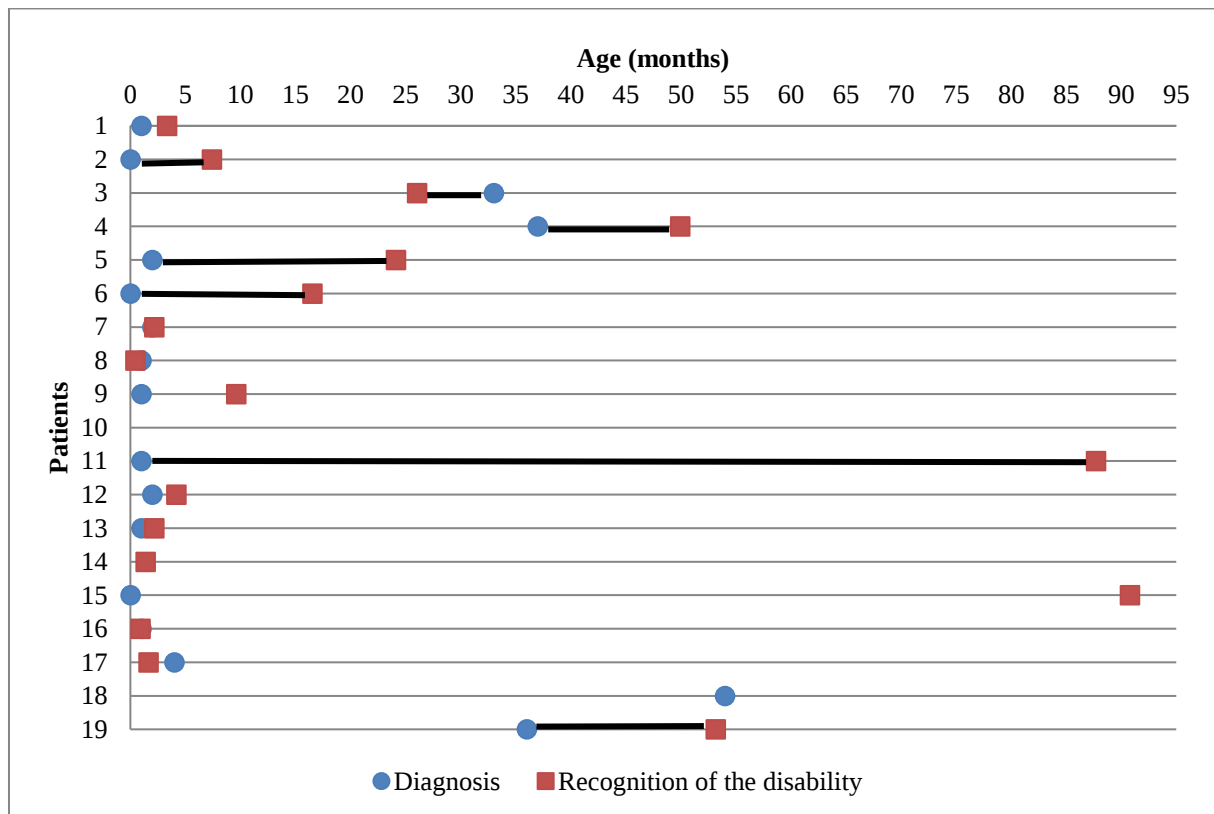
Figure 1. Distribution of total intelligence quotient, verbal intelligence quotient and performance intelligence quotient in the PWS population.



Regardless the type of scale (WPPSI, WISC, WAIS), PIQ was used as the abbreviation used for the performance indices, VIQ for the verbal indices and TIQ for the total index.

An intellectual disability is defined as a TIQ score under 70. A profound intellectual disability (ID) is defined as a TIQ score under 19, a severe ID as a TIQ between 20-34, a moderate ID as a TIQ between 35-49, a mild ID as a TIQ between 50-69.

Figure 2. Delay between age (months) for diagnosis and recognition of the disability



Patients were sorted in ascending order from the youngest to the oldest.

Table 1. Population characteristics (n=19)

	Number of patients (%)	Mean (SD)
Age (years)		9.2 (4.6)
Sex		
Female	11 (58)	
Male	8 (42)	
Marital status of the biological parents		
Separated	3 (16)	
Living as couple	16 (84)	
Member of an association	12 (63)	
Living area		
Rural	5 (26)	
Urban	14 (74)	
Number of siblings		
0	2 (11)	
1	7 (37)	
2	8 (42)	
≥3	2 (11)	
Intellectual disability*		
Moderate	8 (50)	
Mild	4 (25)	
None	4 (25)	

*Missing data

Table 2. Psychomotor development (n=19)

	Mean age of acquisition (months)*
Sitting	11.0 (SD** = 4.9)
Standing	21.3 (SD** = 12.4)
Walking	26.0 (SD** = 11.5)
First words	22.5 (SD** = 16.0)
First sentence	39.9 (SD** = 12.6)
Toilet trained daytime	34.7 (SD** = 8.4)
Dry nighttime	58.5 (SD** = 29.1)

**Mean normal age for: Sitting: 9 months; Standing: 12 months; Walking: 12 to 18 months; First words: 10 to 12 months; First sentence: 24 months; Toilet trained daytime: 12 to 24 months; Dry nighttime: 24 to 36 months [34].*

***SD: standard deviation*

Table 3. Medical follow-up

	Number of patients (%)
Specialists involved	
paediatric endocrinologist	18 (95)
general practitioner	17 (89)
ophthalmologist	15 (79)
dentist	14 (74)
general paediatrician	10 (53)
orthopaedist	10 (53)
ear-nose-throat specialist	8 (42)
medical geneticist	7 (37)
paediatric neurologist	4 (21)
pneumologist	4 (21)
paediatric psychiatrist	2 (11)
visceral surgeon	0 (5)
gastroenterologist	0 (5)
Medication	
growth hormone	15 (79)
L-thyroxin	11 (58)

Table 4. Type, location and patient age at initiation of rehabilitation and educational support (n=19)

	Number of patients (%)	Rehabilitation started before 12 months in percent**	Mean age at initiation in months (SD)**	Number of rehabilitation activities performed in private sector**	Number of rehabilitation activities performed in public sector*/**	Rehabilitation activities requested by the patient but not provided**
Speech therapy	15 (79%)	33%	27.1 (23.1)	10	5	0
Physiotherapy	13 (68%)	92%	14.9 (49.6)	11	1	0
Psychomotricity	12 (63%)	50%	24.5 (27.0)	2	8	0
Psychology	8 (42%)	50%	34.5 (38.6)	0	5	3
Occupational therapy	4 (21%)	75%	9.0 (18.0)	1	1	2
Orthoptics	4 (21%)	50%	28.5 (33.0)	3	1	0
Dietary	1 (5%)	NA	NA	NA	NA	NA

* Public sector: department of special education and home care and medico-educational institutions

** Missing data

NA: information not available

Table 5. Education type, with intellectual level and patient age (n=19)

Age (years)	Level of ID*	School type	Educational assistant (AVS)**	Instruction time at regular school
4	Mild	Normal school	+	29 hours (8 half-days)
4	None	Normal school	+	24 hours (7 half-days)
5	None	Normal school	+	18 hours (6 half-days)
6	Moderate	Normal school	+	28 hours (8 half-days)
6	NA***	Special school		
6	None	Normal school	+	21 hours (7 half-days)
6	Mild	Normal school	+	32 hours (6 half-days)
6	Moderate	Normal school	+	26 hours (8 half-days)
7	Moderate	Normal school	+	24 hours (8 half-days)
8	NA***	Integrated school	+	19 hours (6 half-days)
8	Mild	Integrated school	+	34 hours (8 half-days)
9	Moderate	Integrated school	+	24 hours (8 half-days)
9	None	Normal school	+	24 hours (8 half-days)
10	NA***	Special school		
11	Moderate	Special school		
13	Moderate	Home schooling		
16	Moderate	Special school		
17	Moderate	Other		
17	Mild	Special school		

*ID: Intellectual disability

**Education assistant only justified in case of normal school or integrated school

***NA : Not available

B. Discussion de l'article

Il s'agissait de la première étude française s'intéressant à la description du parcours de soins de patients porteurs du syndrome de Prader-Willi. Cette étude a mis en évidence la complexité du parcours de ces patients avec une multiplicité des intervenants dans les différents champs de la prise en charge (médical, rééducatif, éducatif, social). Il ne semblait pas exister de parcours type mais certaines prises en charge apparaissaient comme plus fréquentes que d'autres : le suivi médical était essentiellement réalisé soit par l'endocrinologue pédiatrique (95 %) et le MG (89 %) associé à un suivi odontologique et ophtalmologique. La rééducation comprenait pour la majorité des patients une prise en charge par un orthophoniste, un kinésithérapeute et un psychomotricien. Les lieux de prise en charge pouvaient varier entre secteur privé et secteur public. Sur le plan scolaire, les patients étaient en milieu scolaire ordinaire avec l'assistance d'un AVS jusqu'à l'âge de 10 ans, avant d'être orientés vers un IME. Il n'a pas été retrouvé de corrélation entre les scores des évaluations neuropsychologiques des patients et les différents éléments de prise en charge (lieu ou type de suivi).

Ce travail suggérait également qu'au sein du parcours, un diagnostic précoce facilitait une reconnaissance du handicap et la mise en place des aides financières et humaines nécessaires pour la prise en charge du patient. Concernant la coordination des soins, les deux professionnels de santé qui suivaient majoritairement ces patients étaient l'endocrinologue pédiatrique et le MG. Bien qu'on ne puisse pas conclure sur les places respectives de chacun de ces professionnels, le MG semblait bien présent dans cette prise en charge.

Enfin, la prise en charge globale semblait satisfaisante au vu des recommandations nationales mais certains suivis étaient manquants (psychiatre, diététicien). Plusieurs hypothèses peuvent être émises : difficultés d'accès aux soins, remboursement des soins, manque de professionnels de santé ou choix personnels.

Ce premier travail, basé sur une étude quantitative, a permis une première description du parcours de soins de ces patients. Cependant, certains résultats sont soumis à interprétation et nécessiteraient des compléments d'informations, notamment concernant l'absence de certains suivis ou les choix effectués dans les parcours de prise en charge. De plus, il s'agissait d'un exemple d'une pathologie avec un faible effectif. Qu'en est-il du parcours de soins d'une pathologie avec une sémilogie clinique différente ? Nous avons eu l'opportunité d'exploiter

également les résultats de patients porteurs de trisomie 21, avec un nombre de patients représentés plus important.

II. Etude 2 : Care management in a French cohort with Down syndrome from the AnDDI-Rares/CNSA study

A. Présentation de l'article

La trisomie 21 est également une pathologie emblématique de la filière AnDDI-Rares. Il s'agit d'une pathologie où les troubles du comportement sont moins fréquents que pour le syndrome de Prader-Willi et la DI y est souvent plus sévère.

Afin de compléter les résultats de la première étude, une étude mixte de type séquentiel explicatif a été conduite sur cette population (74) : l'étude quantitative a été réalisée à partir des données de patients porteurs de trisomie 21 issues de la base de données de l'étude CNSA. Puis, cette analyse a été complétée par une étude qualitative sur cette même thématique auprès des professionnels du secteur médico-social. Cette étude qualitative a été construite à partir des résultats de l'étude quantitative.

Notre objectif était d'expliquer les résultats quantitatifs à l'aide des données qualitatives et ainsi de croiser le regard des professionnels de santé sur le parcours de soins de ces patients et les difficultés rencontrées. Un guide d'entretien a été réalisé en collaboration avec une économiste de la santé, une assistante sociale et une pédiatre. Le guide s'articulait autour de 5 axes thématiques : activité, coordination, recommandations/parcours, structures/aides financières, ressenti général (Annexe 1). Les professionnels interrogés ont été choisis en fonction de leur profession (médecin, orthophoniste, éducateur spécialisé, directeur d'établissement, chef de projet, membre d'association de malades) et leur lieu d'exercice (libéral, centre d'action médico-social précoce (CAMSP), service d'éducation spéciale et de soins à domicile (SESSAD), IME, maison départementale des personnes handicapées (MDPH), agence régionale de santé (ARS)). Pour l'entretien avec les professionnels de l'ARS, le guide a été légèrement modifié (Annexe 2).

Roux-Levy PH, Sanlaville D, De Freminville B, Touraine R, Masurel A, Gueneau I, Cotinaud-Ricou A, Chancenotte S, Debomy F, Minot D, Bournez M. Care management in a French cohort with Down syndrome from the AnDDI-Rares/CNSA study. *European Journal of Medical Genetics*. 2021 Oct 1;64(10):104290.

Title page

Care management in a French cohort with Down syndrome from the AnDDI-Rares/CNSA study.

Pierre-Henri Roux-Levy^{1,2}, Damien Sanlaville³, Bénédicte De Freminville⁴, Renaud Touraine⁵, Alice Masurel⁶, Isabelle Gueneau⁶, Audrey Cotinaud-Ricou⁶, Sophie Chancenotte⁶, Frédérique Debomy⁶, Delphine Minot⁶, Marie Bournez⁶, Isabelle Rousseau⁶, Sandrine Daniel^{7,8}, Elodie Gautier⁶, Didier Lacombe⁹, Emmanuelle Taupiac⁹, Sylvie Odent¹⁰, Myriam Mikaty¹⁰, Sylvie Manouvrier¹¹, Jamal Ghoumid¹¹, David Geneviève¹², Natacha Lehman¹², Tiffany Busa¹³, Charles-Patrick Edery³, Jenny Cornaton⁶, Jennifer Gallard¹⁴, Delphine Héron¹⁵, Coralie Rastel¹⁵, Christel Thauvin-Robinet^{1,6}, Alain Verloes¹⁴, Christine Binquet^{7,8}, Laurence Faivre^{1,6}, Catherine Lejeune^{7,8}

1 Equipe GAD, INSERM U1231, University of Burgundy and Franche Comté, Dijon, France

2 Department of General Medicine, University of Burgundy and Franche Comté, Dijon, France

3 Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'interrégion Centre Est, HFME, HCL, Lyon, France

4 Fédération Trisomie 21 France <https://trisomie21-france.org>

5 Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'interrégion Centre Est, CHU de Saint-Etienne, Saint-Etienne, France

6 Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'interrégion Est et FHU TRANSLAD, CHU de Dijon-Bourgogne, Dijon, France

7 Inserm, CIC1432, Clinical Epidemiology Unit, Dijon, France

8 CHU Dijon-Bourgogne, Clinical Investigation Centre, Clinical Epidemiology/Clinical trials Unit, Dijon, France

9 Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs Sud-Ouest-Occitanie-Réunion, CHU de Bordeaux, INSERM U1211, Bordeaux, France

10 Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'interrégion Ouest, CHU de Rennes, Rennes, France

11 Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'interrégion Nord Est, CHU de Lille, Lille, France

12 Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs Sud-Ouest-Occitanie-Réunion, CHU de Montpellier, Montpellier, France

13 Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'interrégion Sud-Est, APHM, Marseille, France

14 Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs Ile de France, APHP Robert Debré, Paris, France

15 Centre de référence Déficiences Intellectuelles de causes rares, Sorbonne Université, APHP Pitié-Salpêtrière et Trousseau, Paris, France

The authors declare no conflict of interest

Corresponding author : Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE
Centre de Génétique, Hôpital d'Enfants
14 rue Gaffarel
21079 Dijon, France
Tel : +33 380 295 313 Fax: +33 380 293 266
Email: laurence.faivre@chu-dijon.fr

Dr Pierre-Henri ROUX-LEVY
Département de Médecine Générale
UFR sciences de santé de Dijon
7 boulevard Jeanne d'Arc BP 87900
21000 Dijon, France
Email: pierre-henri.roux-levy@u-bourgogne.fr

Abstract (250 words)

Down syndrome (DS) is a genetic neurodevelopmental disorder. In individuals with DS, a multidisciplinary approach to care is required to prevent multiple medical complications. The aim of this study was to describe the rehabilitation, medical care, and educational and social support provided to school-aged French DS patients with varying neuropsychological profiles. A mixed study was conducted.

Quantitative data were obtained from a French multicentre study that included patients aged 4 to 20 years with diverse genetic syndromes. Qualitative data were collected by semi-structured face-to-face interviews and focus groups. Ninety-five DS subjects with a mean age of 10.9 years were included. Sixty-six per cent had a moderate intellectual disability (ID) and 18.9 % had a severe ID. Medical supervision was generally multidisciplinary but access to medical specialists was often difficult. In terms of education, 94% of children under the age of six were in typical classes. After the age of 15, 75% were in medico-social institutions. Analysis of multidisciplinary rehabilitation conducted in the public and private sectors revealed failure to access physiotherapy, psychomotor therapy and occupational therapy, but not speech therapy. The main barrier encountered by patients was the difficulty accessing appropriate facilities due to a lack of space and long waiting lists. In conclusion, children and adolescents with DS generally received appropriate care. Though the management of children with DS has been improved considerably, access to health facilities remains inadequate.

Keywords: Down syndrome; intellectual deficiency; multidisciplinary care; social support; educational support

Main Text

INTRODUCTION

Down syndrome (DS) is a chromosomal abnormality caused by the presence of a third copy of chromosome 21, and it is one of the most common congenital genetic syndromes. In France, the live birth prevalence of DS is 1 per 2000 [1]. Despite the effect of prenatal screening policies, the number of children born with DS has remained stable due to the increase in average maternal age at childbirth; additionally, the overall prevalence of individuals with DS has increased in recent years along with life expectancy [1-4].

DS is characterized by intellectual disability (ID), which is generally mild to moderate, hypotonia, hyperlaxity and delayed psychomotor development [5]. These patients may have other comorbidities such as congenital heart disease (40-50% of cases), gastrointestinal malformations (especially duodenal atresia), visual or auditory deficits (congenital cataract, strabismus, perceptive deafness), sleep apnoea syndrome, thyroid disorders, immune deficiency, epilepsy, behavioural disorders, or motor impairment [6-7]. The profiles of children with DS can be very different depending on the level of impairment and the associated comorbidities.

The variability of DS makes the management of the disorder very complex, which implies that it should be multidisciplinary and based on a holistic approach. There is a need to focus on rehabilitation (which includes speech therapy, psychomotor therapy, physiotherapy, psychological counselling and occupational therapy), medical care, schooling and social support, and ideally all of these aspects should be coordinated. In France, 131 reference centres and 501 competence centres for rare diseases received accreditation for the French Ministry of Health for this type of coordination between 2004 and 2007. Additional aid can also be provided by specific patient support groups whose purpose is to help individuals with DS and their families obtain support and recognition (i.e. Trisomie 21 France).

In addition to creating a French reference centre for rare diseases, the French law n°2005-102, dated 11th February 2005, provides guidelines for the care of disabled persons and the assistance necessary to manage the consequences of a disability of any origin or nature, whatever the age or the lifestyle of the individual [8]. This law has also led to the creation of a public administrative centre for disability in each French department (*Maison Départementale des Personnes Handicapées - MDPH*), which makes decisions regarding financial compensation, equipment needs, and special needs in schooling.

Rehabilitation (speech therapy, psychomotor therapy, physiotherapy, psychological counselling, and occupational therapy) can be offered at the child's home, at school, in a private practice or through organisations offering rehabilitation services, educational support and home care (*Service d'Education Spéciale et de Soins A Domicile - SESSAD*). Otherwise, it takes place in a medico-social institution (centre for developmentally disabled children). Children with ID can also attend typical classes in mainstream schools, often with the support of an educational assistant, or in special needs classes with fewer children, specialised teachers and adapted teaching materials. They can also be enrolled in medico-social institutions, which combine recreational activities, social support, rehabilitation and medical monitoring (the services can be very different from one institution to another) [9]. The current situation can be confusing for individuals with disabilities and their families due to the unequal distribution of resources across the French territory [10]

To our knowledge, there are currently no published studies depicting the detailed management of patients with DS in France. Previously published data regarding patients with disabilities provided a general overview, without specifying the type of care or support according to the degree of ID or the disease [11-12]. In this context, we aimed to assess the medical care, rehabilitation, and social and educational support that is available depending on the degree of ID in children with DS using a qualitative and quantitative study.

METHODS

We conducted a mixed study, which is well-suited for studying complex multidisciplinary health pathways [13]. The specific design for our research was an explanatory sequential design (QUAN → qual) in which qualitative data are collected after quantitative data in order to provide a better understanding and add more depth to the explanation of the quantitative data [14].

Quantitative study: data collection and analysis

The population of individuals with DS in this study was extracted from a national database which includes several other rare diseases such as DiGeorge syndrome, Williams syndrome, Angelman syndrome, Smith-Magenis syndrome, and fragile X syndrome. This national cross-sectional study financed by the National Solidarity Fund for Autonomy (*Caisse*

Nationale de Solidarité pour l'Autonomie - CNSA), called the CNSA Study, was designed to describe the medical care, and social and educational support provided to school-aged persons with diverse chromosomal abnormalities, and to investigate a possible correlation with the degree of intellectual disability. Nine reference centres for rare diseases, which are part of the AnDDI-Rares network for developmental diseases in France, were enrolled in the study. The inclusion period was from mid-2011 to the end of 2012. Inclusion criteria were the presence of a proven chromosomal abnormality by standard karyotyping or array-CGH, an age between 4 and 20 years, national health insurance system coverage, and signed informed consent from the parents to take part in the study. Exclusion criteria included involuntary hospitalization or guardianship. Parents were invited to take part in the study either by the reference centres, who contacted individuals by mail and phone, or through patient support groups. The project was approved by the Ethics Committee of Robert Debré hospital in Paris, France, where the data were centralized and processed.

Once the child was included in the study, the parents received a standardized questionnaire to fill in. The questionnaire collected data regarding neonatal features (sex, weight, height, etc.), demographics (age, family structure, number of siblings, etc.), medical follow-up (physicians involved in monitoring, treatment, etc.), rehabilitation (type, frequency, etc.), education (type of schooling), social context (types of financial compensation, parental occupation, etc.) and satisfaction. The parents and affected children were then asked to spend one day at their reference centre. During the visit, the questionnaire was checked with the help of an in-house investigator. Then, an overall assessment of the children's intellectual performance comprising different sub-domains (verbal, non-verbal, working memory and processing speed) was conducted with Wechsler's scales (according to age: WPPSI-III, WISC-IV or WAIS-III) by a neuropsychologist recruited for the study. Regardless of the type of scale, ID was defined by a total intelligence quotient (TIQ) score under 70, with profound ID corresponding to a TIQ score under 19, severe ID between 20-34, moderate ID between 35-49, and mild ID between 50-69.

Statistical analyses

Qualitative variables are presented as numbers (percentages), and quantitative variables as means and standard deviations (SD) when normally distributed, or medians and ranges otherwise. Qualitative variables were compared using Fisher's exact test and, quantitative variables were compared using the Mann-Whitney U-test. Correlations between quantitative

variables were assessed using Spearman rank correlation coefficients. A *p*-value below 0.05 was considered significant. All analyses were done using SAS version 9.4.

Qualitative study: data collection and analysis

In addition to the quantitative approach, a qualitative study called T21Qual was conducted in Burgundy between January and February 2017. Semi-structured face-to-face interviews and focus groups were conducted with health and medico-social professionals in order to collect their views on the diversity of the existing structures in France and on the current problems related to the management of children and teenagers with DS. A maximum variation sampling approach was used for recruitment (variety of jobs and workplaces).

An interview guide was developed from a literature review and in collaboration with a health economist, a social worker and a paediatrician. Participants were invited to discuss five themes: their work, coordination with other professionals, healthcare pathways, financial compensation and their overall experience.

Participants were chosen according to their occupation and their workplace (private sector, SESSAD, medico-social institution, MDPH, Regional Health Agency (ARS)) and were contacted via email. Interviews lasting approximately 60 minutes were conducted and recorded (audio only) at the participants' places of work. Participants provided oral consent, and they were informed that they could end their participation at any time.

In total, six interviews (3 face to face interviews and 3 focus groups) were conducted during the months of January and February 2017 with 13 professionals from the region of Burgundy (Table 1). The professionals are referred to in the results by the number showed in Table 1 (e.g. P1 for participant 1). The interviews were discontinued when data saturation was achieved. The interviews were anonymised and transcribed by one researcher [15]. The data were then analysed thematically: Relevant quotes were identified in the interview transcripts and attached to a code. A code is a tag used to retrieve and categorize similar data. Then, codes were put into context with each other to develop the main themes of the data set. In the results part, the most illustrative quotes will be presented.

RESULTS

Population description

The population characteristics are presented in Table 2. All of the individuals in our study had DS secondary to an additional independent chromosome 21 due to an accidental non-disjunction during meiosis. Ninety-five patients with DS aged between 4 and 20 were included. They represented 13.6 % of the CNSA study population. The mean age was 10.9 years (SD=4.8) with a male predominance (56.8%). Most of the children had moderate (66.3%) or severe intellectual disability (18.9%). The parents came from every type of socio-professional category (data not shown). Psychomotor development is described in Table 3. There was a global delay in all the stages of psychomotor development, which was heterogeneous. The definitive genetic diagnosis was made before one month of age for all but two patients. For twelve patients (12.6%), the diagnosis was made during antenatal screening. In the other cases, DS was suspected due to specific facial features (63.6% of the cases), neonatal hypotonia (30.3% of the cases) or congenital heart disease (7.6% of the cases).

Medical care

Medical monitoring was usually multidisciplinary, involving 5.3 specialists on average (SD=2.0) and up to 10 specialists. Most of the children were followed by an ophthalmologist (87.0%), a general practitioner (83.7%), a dentist (70.7%) and an ear-nose-throat specialist (69.6%) (Table 4). The average number of medical consultations per year was 11.8 (SD=7.5), regardless of the degree of ID ($p=0.76$) or age ($p=0.82$) (results not shown).

The qualitative results suggested that centres of excellence such as University hospitals are needed for the medical follow up (P1: *“the challenge is to have centres of excellence which could care for children with developmental disorders”*; P4: *“it is precisely children who will have a follow up in University hospital”*). Also, it was considered difficult to gain access to specialists but not more than for the general population (P1: *“it [the difficulties] would be access to specialists, but that's basically the case for everyone and especially for the paediatric population and the disabled paediatric population”*). Sometimes, the follow up included an institution, private practice and a university hospital (P4: *“they have consultations in private practice in addition to the institutional care, and then every 6 months or every year, there is a specialist doctor at the hospital who sees them again”*).

Rehabilitation

The average number of rehabilitation sessions per child was 2.4 (SD=1.4) per week. It was significantly different depending on the age group ($p=0.022$), with 2.8 (SD=1.5) sessions for children aged between 4 and 6 and 1.6 (SD=0.8) session per week for those aged between 15 and 20. However, there was no significant difference depending on the degree of ID ($p=0.58$) (data not shown). The participants in the qualitative study considered that the children had either not enough rehabilitation sessions or that the sessions were not long enough (P4: *“there are no answers about the intensity of the rehabilitation [...], for me it’s not intense enough”*). Nevertheless, they stressed the importance of early intervention for the overall development of the children (P6: *“from the moment we intervene at an early stage, I would say... the support is much better, bears fruit over time”* P11: *“because in the two children who did not benefit from early intervention, the difference is noticeable”*).

Every child had at least one type of rehabilitation, which was also observed by the health professionals from the qualitative study (P4: *“they all have rehabilitation”*; P2: *“the fact that there is a child who stays at home without...without any care, without any follow-up, without...I don't think that exists anymore”*; P3: *“I think that all children with DS have rehabilitation”*).

The type of rehabilitation depended on age, as shown in Figure 1. The most frequent types of rehabilitation were speech therapy, psychomotor therapy, physiotherapy and psychological counselling in 93.3%, 47.2%, 22.5% and 19.1% of the children, respectively. Only 5.6% received occupational therapy. The proportion of patients who received speech therapy was stable in all age categories. However, the percentage decreased with age for psychomotor therapy (38.5% patients aged between 4 and 6 and 10.3% of patients aged over 15) and physiotherapy (only 5.3% of patients aged over 15). Rehabilitation sessions took place in the public sector (37.0%), in the private sector (37.0%) or both (26.0%) (data not shown). These results were confirmed by the qualitative study. For instance, P1 explained: *“he could have speech therapy here or psychomotor therapy there, [...] it’s the person who chooses his own pathway... I need this, or I need that, etc.”* and concerning the sector, P8 added *“it’s true that with the tremendously long waiting lists, people are turning to private sector”*.

Education

In the qualitative study, the participants discussed the effect of the French law from 2005 and particularly its effect on education. More specifically, this law addressed the inclusion of

children with disabilities in typical schools (P2: *"before the 2005 law, schooling was less of a priority"*). However, one participant added this was not always the case: P4: *"since the law of 2005, young people with Down's syndrome and any other disability should be normally in a local school, and often it is not done"*. They highlighted the decisive role of the patient support groups in this process (P5 *"they pushed a lot and this inclusion law came about because the patient support groups were very militant and made things change"*)

In the quantitative study, only one child did not go to school. The type of schooling by age group is described in Figure 2. Ninety-four percent of the children between 4 and 6 years attended typical classes. Between 6 and 8 years, most of the children who were still in typical classes were in kindergarten. After 8 and until 15 years of age, children were mostly attending either special needs classes or were enrolled in a medico-social institution. After 15 years, 75% were in a medico-social institution.

The type of schooling was significantly different according to age ($p=0.001$) and the degree of ID ($p=0.0213$). All patients with a profound ID and 68.4% of patients with severe ID were in special schools. Children with moderate ID were educated almost equally either in typical classes (39.1%), special needs classes (26.6%) and medico-social institutions (34.4%). An educational assistant was present for 64.3% of the children on average 5.1 (SD=2.1) half-days a week (data not shown).

On this subject, professionals highlighted the importance of tailoring each child's path through the educational system. However, two pivotal points were commonly seen: kindergarten until 6 or 7 years, a special needs classes until the age of 10 or 11, and then on to a medico-social institution (P3: *"kindergarten, then in a special needs class in primary and secondary education, and during this pathway, in primary or secondary education, sooner or later there is the medico-social institution, depending on the degree of intellectual disability"* or P4: *"In kindergarten, 100% of young people with DS are in typical classes [...], "in primary education, [...] 90% of young people with DS go to special needs classes [...] "then it is special needs classes in secondary education [...] but almost 50% of young people with DS are directed to medico-social institutions and they are not given the opportunity to go to the special needs classes"*.

Social

Sixty-nine percent of mothers stated that they changed from a full-time job to a part-time job because of their child's disability, compared to 3.5% for fathers. Twenty-four percent

of parents reported that the grandparents provided regular caregiving. Twenty-two percent of parent also reported having to deal with global constraints related to the child's disability, and 65% of them had moved as a result.

The qualitative study confirmed these results. P5 explained that *“an isolated parent with a disabled child has difficulties finding babysitting or transporting him to get medical care. So, this means reorganizing your working hours. It affects everything”*.

Recognition and financial compensation

The average time period between the diagnosis of DS and official recognition of the disability by a public administrative centre for disability was 8.3 months (SD = 12.9). The total time was more than one year for 19.2% of individuals. The average time period between official recognition and receiving financial support was 10.6 months (SD = 33.3). Furthermore, 4.5% of individuals received no financial compensation (data not shown).

Administrative procedures were described by the participants as often complicated and time consuming, even if the diagnosis was made at birth as explained by P6: *“it is not an easy procedure to get the disability recognized. [...] The child was born with a proven disability..., with the time to go through the required formalities; it could last, maybe 6 months, or a year”*

The qualitative study also indicated that families had a poor understanding of their rights. This could explain the absence of financial compensation in some families (P10: *“there are parents who don't know that they can receive financial compensation”*).

For the participants, these difficulties could lead to parental exhaustion: P5: *“the parents are exhausted”* ; P5: *“they have to do all the procedures, make all the trips”* ; P1: *“I see many parents struggling”* ; P1: *“Parents are in survivor mode”*.

Access to health facilities

Access to health facilities was not evaluated in the quantitative study. However, it was one of the themes that was discussed during the interviews and focus groups. All participants reported long waiting times and difficulties gaining access to adapted rehabilitation and education due to the lack of capacity in the public sector (P7: *“the waiting time for the SESSAD is related to the fact that children followed by the SESSAD are waiting several years to get access to a medico-social institution. Also, the teenagers in medico-social institutions are waiting to go into an adult institution. So, that's it, we have this specialized pathway and the*

whole thing is blocked”; P1: “medico-social institution do not have enough capacity, that’s the reality”; P2: “Now we’re reaching a saturation of [the health facilities’] capacity”; P3: “we would like to have more facilities”; P4: “here, there are only two facilities and they are full; P5: “you have to wait until there is a spot; P10: “obviously, there is a lack of capacity”; P12: we know very well that there is long waiting list, people wait for 2 or 3 years”).

DISCUSSION

The originality of this study lies in its mixed approach. We present here the first analyses from a national study that aims to describe the medical care, rehabilitation, financial, social and educational support provided with regard to the degree of intellectual disability (ID) in patients with DS. The qualitative study makes it possible to better understand the health pathways of these patients, and it also provides context for the quantitative results. In this way, the interviews confronted the perspectives of professionals in the care sector with the results of the national study.

In our population, only 12.6 % of patients were diagnosed with DS through antenatal screening. This can be explained by the high rate of abortion after antenatal diagnosis [1-2]. In France in 2016, the abortion rate was 77% when DS was detected using prenatal diagnostic screening [17]. In the other cases, DS was diagnosed in the first month after birth. In terms of comorbidities and intellectual deficiency, the characteristics of our population were consistent with the literature [3; 5; 18; 19].

The medical follow-up data from this study suggest that the management of children and teenagers with DS was globally satisfactory according to current recommendations (ophthalmologist, ear-nose-throat specialist, dentist, cardiologist) [6; 9; 20]. Nonetheless, the literature shows that individuals with DS who are older than 18 do not attend regular medical follow-up, despite the high frequency of medical complications in adult life [21]. This can be explained by the challenges in identifying and assessing pain in these patients but also their inability to clearly express their needs [22-23]. Furthermore, certain health professionals may lack training or knowledge about intellectual disability or the specific needs of DS patients, and there is a shortage of available health professionals and medical time.

Regarding rehabilitation, there is considerable evidence regarding the effectiveness of early intervention [18; 19; 24; 25]. An early intervention program that includes physical, occupational and speech therapy reduces parental stress and frustration [26]. It is also helpful for the overall development of the children. Unfortunately, it was not possible in our study to

correlate access to early intervention and level of ID. However, our study showed that only 20% of the children attended physiotherapy consultations, which can be explained by the cessation of physiotherapy once walking is acquired, even though motor skills decrease with age [3; 24; 25]. Only a few patients attended occupational therapy sessions, but in France occupational therapy is generally limited to specific purposes, while psychomotor therapy is used for a more holistic rehabilitation, particularly in children.

Several factors can explain the observed lack of therapy in our population: the shortage of professionals in medico-social institutions, the lack of knowledge among medical doctors about the effectiveness of this type of therapy, and the non-reimbursement of private-sector occupational therapy sessions by the French health insurance (though reimbursement can be authorized by the administrative centre for disability). Our results show that one third of the patients attended follow-up exclusively in the private sector and one third used both the public and private sectors. This may reflect personal choice or the fact that it is difficult to access specialized care in the public sector, as highlighted in our qualitative study.

Regarding education, our study suggested that kindergarten was universal, and that most of the children then attended special needs classes until approximately 10 years old. Above this age, most children were relocated to a medico-social institution. These results can be explained by the French law n°2005-102. In 2005-2006, 80% of disabled children between the ages of 6 and 7 (including 72% of children with ID) were still in the mainstream school system, as compared to 52-69% between 1999 and 2005 [27,28]. The main difficulty expressed by patients and professionals was the lack of space in schools and rehabilitation facilities, especially medico-social institutions, which results in long waiting times. Moreover, the regional differences in the available health facilities may be confusing for some families [29].

From a social point of view, there was on average eight months between the diagnosis of DS and official recognition of the disability by the administrative centre for disability. This is twice more than the average time required to process regular files (3 months), but three times less than the average time needed for Prader-Willi Syndrome (22 months) [30, 31]. Nonetheless, the delay in recognition also delays the attribution of financial compensation. The length of the process may be a result of the increasing activity of these administrative centres. We also found that 5% of the patients were not receiving the financial compensation that was available to them. This may be due to parents' lack of awareness concerning their rights, their inability to clearly express their needs to the centre, or their unwillingness to make requests that would acknowledge the disability.

The time-consuming nature of the administrative procedures represented one of the main difficulties for families according to the health professionals. A study focused on the issue of waiting lists for openings in either SESSADs or in a medico-social institution was conducted in Burgundy in 2012 [32]. A "pressure" indicator, consisting of the ratio between the number of requests and the number of authorized places, was calculated. The rate was 25% for medico-social institutions and 40% for SESSADs. It appears that, despite the regular increases in the number of SESSAD places, waiting lists remain. However, due to the variability of the care offer at local level, it seems difficult to extrapolate these results on a national level.

Although our study was innovative with regard to the wealth of medico-social data provided, we acknowledge there are certain weaknesses. First, several questionnaires were not totally filled in, resulting in missing data in our data set. Moreover, the recruiting method, which was based on volunteer participation of families who were solicited by the reference centre for rare diseases or a patient support group, may have led to a selection bias. Also, the qualitative study made it possible to uncover care-related issues that could have not been obtained in a quantitative study alone (for instance, data relative to the difficulty in accessing health care were not available in the CNSA study). Finally, this study took place in the French context and so the results may not be easily generalized. Further studies are needed in other countries.

Altogether, this study revealed ambivalent results in the medical follow-up, rehabilitation, schooling, financial and social support provided to children and teenagers with DS in France. Progress has been made especially in schooling and social aspects. Nonetheless, families still face difficulties on a day-to-day basis. It also underlined that follow-up in a reference and/or specialized centre was essential for optimising the multidisciplinary coordination of care, as indicated in the recommendations. These reference centres should ensure the continuity of care and rehabilitation into adulthood, which is part of the current public policy.

Acknowledgements

The authors thank the Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie (CNSA) for their financial support of the study, the patients and their family for their participation to the study. They also thank Mrs. Suzanne Rankin for reviewing the English.

Figures titles and legends:

Figure 1. Percentage of children according to the type of rehabilitation and the age in the DS population (CNSA Study, France 2011-2012), n=82.

**n inferior to the total participants in the study due to missing data*

Figure 2. Percentage of children according to the type of schooling and the age in the DS population (CNSA Study, France 2011-2012), n=90.

**n inferior to the total participants in the study due to missing data*

Tables titles and legends:

Table 1. Characteristics of the participants of T21Qual study (Burgundy 2017).

** MPDH: public administrative centre for disability*

*** SESSAD: organisation offering rehabilitation services, educational support and home care*

Table 2. Population description (CNSA Study, France 2011-2012), n=95.

Table 3. Psychomotor development of children with DS (CNSA Study, France 2011-2012), n=95.

**Mean normal age for: Sitting: 9 months; Standing: 12 months; Walking: 12 to 18 months; First words: 10 to 12 months; First sentence: 24 months; Toilet trained daytime: 12 to 24 months; Dry night-time: 24 to 36 months [15].*

Table 4. Medical follow-up (CNSA Study, France 2011-2012), n=92.

** At least one appointment once a year*

***Neuropaediatrician, neuropsychiatrist, physical medicine and rehabilitation physician, pneumologist, gastroenterologist, surgeon*

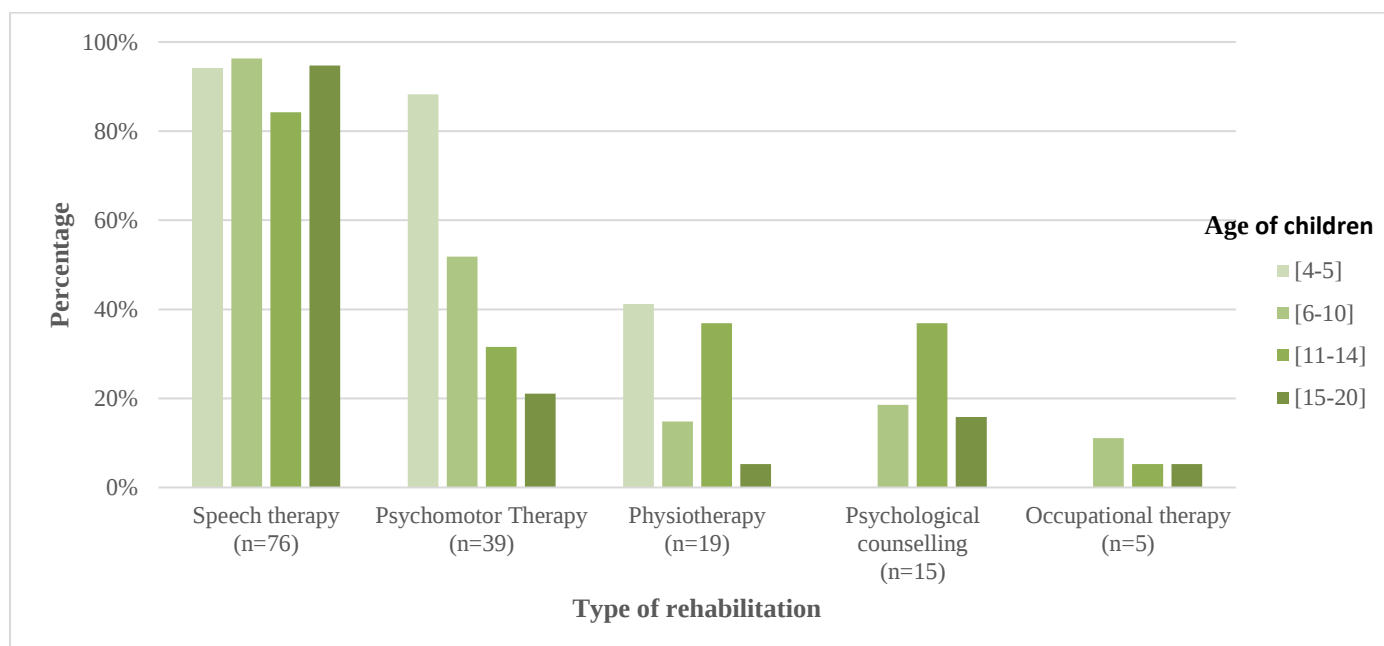
REFERENCES

- [1] Rousseau T, Amar E, Ferdynus C, Thauvin-Robinet C, Gouyon J-B, Sagot P. Variations in the prevalence of Down's syndrome in the French population between 1978 and 2005. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2010 Jun;39(4):290–6.
- [2] Rozenberg P, Bussièrès L, Senat M-V. Down syndrome screening in France : the worst consensus. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* avr 2007;36(2):95-103.
- [3] Cuilleret M. *Trisomie et handicaps génétiques associés*. 5e éd. Abrégés. Elsevier Masson, 2007.
- [4] Loane, M., Morris, J., Addor, M. *et al.* Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: impact of maternal age and prenatal screening. *Eur J Hum Genet* 21, 27–33 (2013).
- [5] Vicari, S. « Motor Development and Neuropsychological Patterns in Persons with Down Syndrome ». *Behavior Genetics* 36, no 3 (mai 2006): 355-64.
- [6] Fréminville B, Nivelon A, Touraine R. Suivi médical de la personne porteuse de trisomie 21, 2ème édition ; Saint-Etienne : brochure Trisomie 21 France, 2007.
- [7] Pueschel, S. M. « Clinical Aspects of Down Syndrome from Infancy to Adulthood ». *American Journal of Medical Genetics. Supplement* 7 (1990): 52-56.
- [8] France. Loi n° 2005-102 du 11 février 2005 pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées. (page consulted on April 26,2016): <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000809647>.
- [9] « Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) – Trisomie 21 ». France: Haute Autorité de Santé, janvier 2020
- [10] Makdessi Y, Mordier B. Établissements et services pour enfants et adolescents handicapés - Résultats de l'enquête ES 2010. France : Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques; mars 2013. 362 p. Documents de travail no. 177.
- [11] Makdessi Y. L'accueil des enfants handicapés dans les établissements et services médico-sociaux en 2010. France : Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques; février 2013. 6 p. Études et Résultats no. 832.
- [12] Mainguené A. Les structures pour enfants handicapés en 2006 : un développement croissant des services à domicile - Résultats de l'enquête ES 2006. France : Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques; novembre 2008. 8 p. Études et Résultats no. 669

- [13] O’Cathain A. Mixed methods research in the health sciences: a quiet revolution. *Journal of Mixed Methods Research* 2009;3(1):3-6.
- [14] Creswell JW, Plano Clark VL. *Designing and Conducting Mixed Methods Research*. 2nd ed. Thousand Oaks, CA: Sage; 2011.
- [15] Miles, M. B., & Huberman, A. M. (1994). *Qualitative data analysis: An expanded sourcebook* (2nd ed.). Thousand Oaks, CA, US: Sage Publications, Inc
- [16] Bourrillon A, Benoist G, Delacourt C. Item 53 : Développement psychomoteur du nourrisson et de l'enfant : aspects anormaux et pathologiques (sommeil, alimentation, contrôles sphinctériens, psychomotricité, langage, intelligence). In : *Pédiatrie*. 6^e édition, Elsevier Masson, collection les référentiels des collèges, 2014, pp 59-74
- [17] « Rapport d’activité annuel du diagnostic prénatal 2016 ». France : agence de la biomédecine, avril 2017.
- [18] Roizen NJ, Patterson D. Down’s syndrome. *The Lancet*. avr 2003;361(9365):1281-9.
- [19] Fidler DJ, Nadel L. Education and children with Down syndrome: Neuroscience, development, and intervention. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2007;13(3):262-71.
- [20] Cohen WI. Health care guidelines for individuals with Down syndrome: 1999 revision. *Down Syndrome Quar* 1999; 4: 1–15.
- [21] Henderson A, Lynch SA, Wilkinson S, Hunter M: Adults with down's syndrome: The prevalence of complications and health care in the community. *Br J Gen Pract* 2007;57:50 - 55.
- [22] « Audition publique : Accès aux soins des personnes en situation de handicap ». Tome 1 Paris: HAS, 22 novembre 2008.
- [23] « Audition publique : Accès aux soins des personnes en situation de handicap ». Dossier participants. Paris: HAS, octobre 2008.
- [24] Hines S, Bennett F. Effectiveness of Early Intervention for Children with Down Syndrome. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 2, n° 2 (1996): 96-101.
- [25] Fréminville B and al. L’accompagnement des enfants porteurs de trisomie 21. *Médecine thérapeutique et Pédiatrie* 2007 ; 10(4) : 272-280.
- [26] Agarwal Gupta N, Madhulika K. « Diagnosis and Management of Down Syndrome ». *Indian Journal of Pediatrics* 81, n° 6 (june 2014): 560-67.
- [27] De Lacerda E, Jaggars C, Michaudon H, Monteil C, Tremoureux C. La scolarisation des enfants et adolescents handicapés, *Note Inf. - Dir. Program. Développement*. (n.d.) 1–10.
- [28] Espagnol P, Prouchandy P. La scolarisation des enfants et adolescents handicapés, *Note Inf. - Dir. Program. Développement*. (n.d.) 1–6.

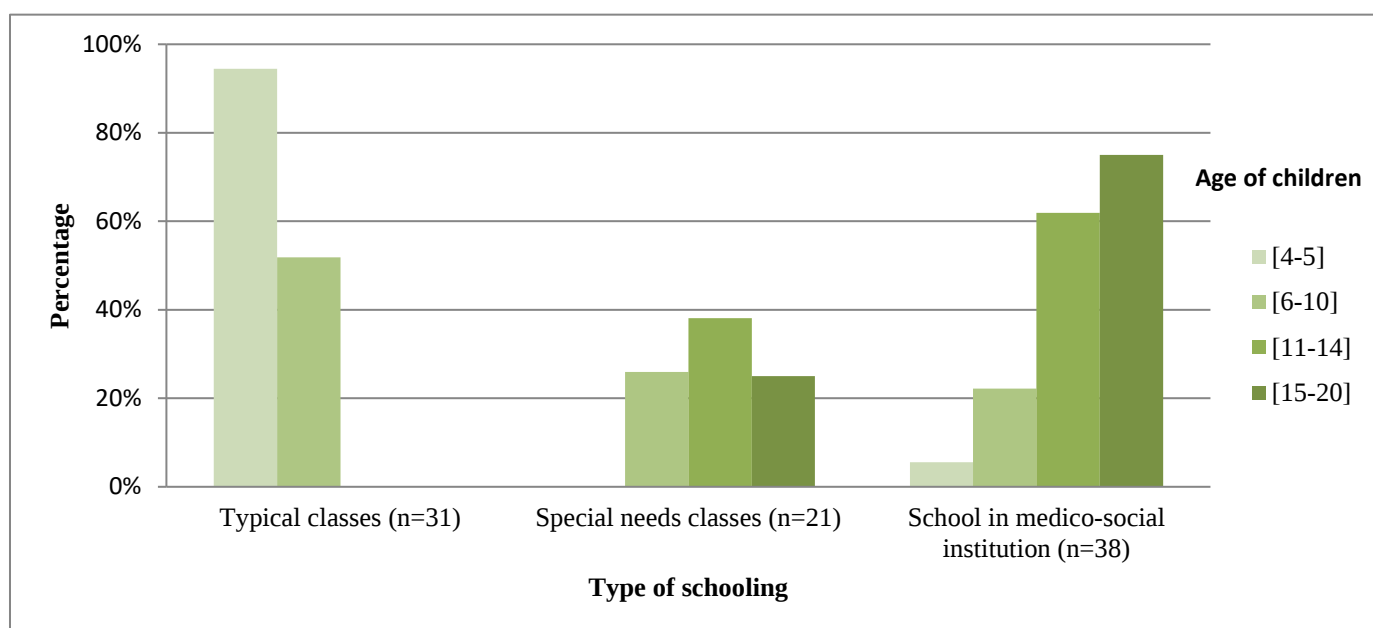
- [29] « Accueil et accompagnement des enfants et adultes en situation de handicap ». France: CNSA, juin 2016.
- [30] Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie (CNSA). Les MDPH face à de nouveaux enjeux-Synthèse des rapports d'activité 2014 des maisons départementales des personnes handicapées. France; Décembre 2015. 128 p. Dossier technique.
- [31] Roux-Levy P-H, Bournez M, Masurel A, Jean N, Chancenotte S, Bordes M, et al. Associations between cognitive performance and the rehabilitation, medical care and social support provided to French children with Prader-Willi syndrome. *European Journal of Medical Genetics*. déc 2020;63(12):104064.
- [32] Gérardin, Isabelle. « Etude de la liste d'attente de la MDPH 21 - Situation des jeunes inscrits en liste d'attente et état des besoins ». France: CREA I Bourgogne, février 2013.

Figure 1. Percentage of children according to the type of rehabilitation and the age in the DS population (CNSA Study, France 2011-2012), n=82*



*n inferior to the total participants in the study due to missing data

Figure 2. Percentage of children according to the type of schooling and the age in population of children with DS (CNSA Study, France 2011-2012), n=90*



*n inferior to the total participants in the study due to missing data

Table 1. Characteristics of the participants of T21Qual study (Burgundy 2017)

Participant	Sex	Job	Employer
P1	F	Medical doctor	Medico-social institution
P2	F	Social worker	MDPH*
P3	F	Medical doctor	MDPH
P4	F	President	Down syndrome association
P5	F	Speech therapist	Private sector
P6	F	Director	SESSAD**
P7	F	Medical doctor	SESSAD
P8	M	Special needs teacher	SESSAD
P9	F	Speech therapist	SESSAD
P10	F	Special needs teacher	SESSAD
P11	F	Medical doctor	SESSAD
P12	F	Project manager	Regional Health Agency
P13	F	Managing director	Regional Health Agency

* MPDH: public administrative centre for disability

** SESSAD: organisation offering rehabilitation services, educational support and home care

Table 2. Population description (CNSA Study, France 2011-2012), n=95

Age (n=91, years) (mean,SD)		10.9 (4.8)
Sex (n,%)		
Male		54 (56.8)
Female		41 (43.2)
Marital status of the biological parents (n,%)		
Living as couple		71 (74.7)
Separated		15 (15.8)
Adopted child		8 (8.4)
Foster family		1 (1.1)
Number of additional siblings (n,%)		
0		9 (9.5)
1		26 (27.4)
2		21 (22.1)
≥3		31 (32.6)
Missing Data		8 (8.4)
Intellectual disability (n,%)		
Learning Disability		1 (1.1)
Mild		5 (5.3)
Moderate		63 (66.3)
Severe		18 (18.9)
Profound		5 (5.3)
Missing Data		3 (3.2)
Antenatal diagnosis (n,%)		
No		77 (81.1)
Yes		12 (12.6)
Missing data		6 (6.3)

Table 3. Psychomotor development of children with DS (CNSA Study, France 2011-2012), n=95

	Mean age of acquisition in months (SD)*
Sitting	10.9 (3.9)
Standing	18.9 (7.0)
Walking	27.5 (8.8)
First words	29.0 (14.4)
First sentence	56.7 (26.5)
Toilet trained daytime	50.0 (27.4)
Dry night-time	67.0 (33.5)

**Mean normal age for: Sitting: 9 months; Standing: 12 months; Walking: 12 to 18 months; First words: 10 to 12 months; First sentence: 24 months; Toilet trained daytime: 12 to 24 months; Dry night-time: 24 to 36 months [16].*

Table 4. Medical follow-up* (CNSA Study, France 2011-2012), n=92

	Number of patients (%)
Specialists involved	
Ophthalmologist	80 (87.0)
General practitioner	77 (83.7)
Dentist	65 (70.7)
Ear-nose-throat specialist	64 (69.6)
Medical geneticist	38 (41.3)
Cardiologist	35 (38.0)
Orthopaedist	29 (31.5)
General Paediatrician (private practice)	22 (23.9)
General Paediatrician (hospital)	19 (20.7)
Dermatologist	15 (16.5)
Endocrinologist	8 (8.7)
Others**	35 (38.0)

*At least one appointment per year

**Neuropaediatrician, neuropsychiatrist, physical medicine and rehabilitation physician, pneumologist, gastroenterologist, surgeon

B. Discussion de l'article

Cette deuxième étude a permis de décrire la prise en charge médico-sociale et socio-éducative en fonction du degré de DI des patients atteints de trisomie 21. L'étude qualitative a permis de mieux comprendre les parcours de santé de ces patients mais également de contextualiser les résultats quantitatifs.

Dans cette étude, le suivi médical le plus présent chez les patients était le suivi par le MG, suivi par l'ophtalmologue, le dentiste et l'oto-rhino-laryngologiste (ORL). Sur le plan rééducatif, la quasi-totalité des patients avait un suivi par un orthophoniste. En revanche, moins de la moitié avait un suivi par un kinésithérapeute. Les lieux de prise en charge pouvaient également varier entre secteur public ou secteur privé. Sur le plan scolaire, tout comme pour l'étude 1, après l'âge de 10 ans, les patients étaient orientés vers un IME. En revanche, les enfants étaient en milieu scolaire ordinaire jusqu'à l'âge de 6-7 ans avec une réorientation en classe adaptée de type ULIS. Il n'a également pas été retrouvé de corrélation entre le degré de DI des patients et les différents éléments de prise en charge.

De manière synthétique, les résultats quantitatifs des études 1 et 2 comportaient des éléments communs de prise en charge. La prise en charge globale semblait satisfaisante lorsqu'on la comparait aux recommandations nationales. Il s'agissait d'une prise en charge multidisciplinaire avec de nombreux intervenants répartis dans différents secteurs et différents établissements. Dans les deux études, le MG était inclus dans le suivi médical dans plus de 80 % des cas. Il participait donc à un suivi régulier, même si à ce stade, sa place n'était pas définie. Lors des entretiens qualitatifs de l'étude 2, il a été suggéré que le MG pouvait tout aussi bien être présent et être un acteur majeur de la coordination des soins mais il pouvait également être présent uniquement pour des tâches administratives (dossier MDPH). Sur le plan rééducatif, le principal professionnel sollicité était l'orthophoniste suivi par le psychomotricien et le kinésithérapeute. Le suivi, bien que recommandé, par les psychologues, les diététiciens et les ergothérapeutes, était peu effectué. L'absence de remboursement de ces prises en charge rééducatives, lorsqu'elles avaient lieu en dehors des structures médico-sociales (centre médico-psychologique (CMP), centre médico-psycho-pédagogique (CMPP), CAMSP, SESSAD), était le principal frein évoqué par les professionnels de santé de l'étude 2. Cependant, il est à noter que la consultation avec le psychomotricien faisait aussi partie des prises en charge rééducatives non remboursées (75). Par ailleurs, le taux de prise en charge rééducative diminuait avec l'âge.

Il semblait aussi exister un point de rupture dans la scolarité vers l'âge de 10 ans avec une réorientation en IME (ce qui correspond à l'âge d'entrée au collège), et une scolarité ordinaire au moins jusqu'à l'âge de 6-7 ans (ce qui correspond à l'âge d'entrée en école primaire), qui est un effet de la loi française sur le handicap de 2005. Il existait également un délai de plusieurs mois entre le diagnostic et la reconnaissance du handicap. Ce délai pouvait être expliqué par des démarches administratives longues et une surcharge d'activité des centres traitant ces démarches. De plus, ces tâches administratives étaient très chronophages pour les familles.

Les entretiens qualitatifs de l'étude 2 ont permis de confirmer ces résultats et d'apporter des éléments d'interprétation, notamment sur les difficultés du parcours. Ils ont confirmé une difficulté d'accès aux soins pour les patients et leur famille due à un manque de professionnels de santé et de temps médical, un manque de proximité et l'absence de remboursement de certains soins, notamment en secteur privé. En outre, certains professionnels de santé mentionnaient manquer de formation ou de connaissances sur la DI ou sur les besoins spécifiques des patients atteints de MR. Le choix de professionnels en secteur privé pouvait également refléter un choix personnel ou une difficulté d'accès aux soins plus importante dans le secteur public. Par ailleurs, la principale difficulté pour les patients et leur famille, selon les professionnels de santé, était le manque de places dans les différentes institutions d'accueil (ULIS, SESSAD, IME) associé à de longues listes d'attente, ce qui avait un effet sur l'ensemble du parcours.

Bien que ces deux études aient mis en évidence la diversité et la complexité des parcours pouvant exister, il existait un biais de sélection lié au recrutement exclusivement en CRMR ou par le biais des associations de familles volontaires. De plus, ces deux travaux concernaient des patients jusqu'à l'âge de 21 ans. La transition vers l'âge adulte n'a pas été explorée bien qu'elle ait été considérée comme un enjeu important par les professionnels de santé lors des entretiens, avec un suivi régulier moins important après 18 ans malgré des complications médicales fréquentes (76). Enfin, les résultats quantitatifs se basaient sur des données de 2011. Or, le déploiement des PNMR 2 et 3 avec l'action des CRMR et des filières ont permis de nombreuses améliorations notamment en termes de diagnostic, de coordination des soins, de maillage territorial pour favoriser l'accès aux soins et l'amélioration des prises en charge (77).

III. Etude 3 : The place of general practitioner in management of patients with rare diseases with intellectual disability: a qualitative study

A. Présentation de l'article

Les deux études précédentes ont permis une description précise des parcours de soins des patients porteurs de MR. Elles soulignaient la diversité et la complexité des parcours de ces patients avec de nombreux intervenants. Au sein de ceux-ci, le MG était le professionnel de santé le plus présent. Il était donc un acteur régulier dans la prise en charge de ces patients. Cependant, à ce stade, son positionnement et ses fonctions au sein de ce parcours n'étaient pas définis.

L'étude 3 avait pour objectif de décrire la place occupée par le MG au sein du parcours de soins des patients porteurs de MR avec DI. Pour cela, une étude qualitative à partir de monographies a été réalisée. La monographie a pour objectif d'obtenir la représentation la plus complète et la plus détaillée possible de l'objet d'étude (78). Cette méthodologie a été choisie afin de se centrer sur l'histoire des familles, d'avoir la vision la plus exhaustive possible du parcours du patient et d'étudier la place du MG au sein de celui-ci.

Les monographies ont été réalisées par le recrutement de patients et de leur famille, et complétées par les professionnels de santé intervenant dans leur parcours. Les patients éligibles étaient des patients de plus de 18 ans ayant une MR avec une DI. Nous avons fait le choix de patients adultes afin d'avoir des parcours qui ont eu le temps de se construire, incluant la transition à l'âge adulte, et ainsi venir en complément des études précédentes. Les patients ont été recrutés par l'intermédiaire de leur MG, des associations et du CRMR « anomalies du développement et syndromes malformatifs » du CHU de Dijon faisant partie de la filière AnDDI-Rares. Les patients ont été contactés par téléphone et par e-mail avec leur accord après avoir obtenu leurs coordonnées par les différents moyens de recrutement. Les MG avaient été contactés par e-mail par l'intermédiaire de l'Union Régionale des Professionnels de Santé (URPS) Bourgogne Franche-Comté, et trois associations de patients (association Cornelia de Lange, syndrome de Williams, trisomie 21) avaient également été contactées par e-mail.

Le guide d'entretien a été développé à partir d'une revue narrative de littérature sur les thèmes suivants : MR, MG, soins primaires ; et en collaboration avec un médecin généticien,

une économiste de la santé, un sociologue et un méthodologiste (Annexe 3). Les participants étaient invités à discuter des thèmes suivants : diagnostic de la pathologie, suivi du patient et de sa famille, rôle du MG et des autres professionnels, et expérience globale du parcours de soins. Une fois l'entretien réalisé, il était demandé à la famille de proposer au chercheur un ou deux professionnels susceptibles de bien connaître le patient, sa famille et leur parcours. Ces professionnels étaient par la suite contactés afin de participer à l'étude.

Roux-Levy PH, Perrard Y, Mazalovic K, Zabawa C, Meunier-Beillard N, Binquet C, Lejeune C, Faivre L (2021) The place of general practitioner in the management of patients with rare diseases and intellectual disability: a qualitative study. (Soumis en novembre 2021 à European Journal of Medical Genetics).

Title page

The place of general practitioner in management of patients with rare diseases and intellectual disability: a qualitative study.

Pierre-Henri Roux-Levy^{1,2}, Yanis Perrard¹, Katia Mazalovic¹, Claire Zabawa¹, Nicolas Meunier-Beillard^{3,4}, Christine Binquet^{3,4}, Catherine Lejeune^{3,4*}, Laurence Faivre^{2,5*}

1 Department of General Medicine, University of Burgundy and Franche Comté, Dijon, France

2 Equipe GAD, INSERM U1231, University of Burgundy and Franche Comté, Dijon, France

3 Inserm, CIC1432, Clinical Epidemiology Unit, Dijon, France;

4 CHU Dijon-Bourgogne, Clinical Investigation Centre, Clinical Epidemiology/Clinical trials Unit, Dijon, France

5 Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'inter région Est, FHU TRANSLAD, Filière AnDDI-Rares, CHU de Dijon, Dijon, France

** The authors equally supervised the study*

The authors declare no conflict of interest

Corresponding author : Pr Laurence FAIVRE

Centre de Génétique, Hôpital d'Enfants

14 rue Gaffarel

21079 Dijon, France

Tel : +33 380 295 313

Fax: +33 380 293 266

Email: laurence.faivre@chu-dion.fr

Abstract (250 words)

The management of patients with rare diseases (RD) presents many challenges including diagnosis, coordination of care, and orientation in the health system. For these patients, the general practitioner (GP) is not always the referring physician. The aim of this study was to determine the place of the GP in management of patients with RD. We used a qualitative study by monographs. From March to October 2020, semi-structured interviews were conducted by telephone with the families of adult patients with RD and intellectual disability, and with the health professionals involved in their management. Patients were recruited through RD reference centres, patient associations or GPs. The interviews were transcribed and analysed by two independent investigators. A grounded theory-based analysis was performed. Eight monographs were conducted with 20 participants. Our results highlighted the trajectory of the patients through the development of the career of the primary informal caregiver. The caregivers developed skills required for the management of the care recipient. Within this trajectory, the GP found his place depended on the skills he could provide, their interest in the disease, the skills developed by the caregiver, and the caregiver/care recipient needs. The GP was mostly consulted for routine care and administrative procedures, but when a trusting relationship was established, they also accompanied the patient and their family by providing appropriate medical, social or psychological support. The GP will be all the more a privileged actor in the care process that he will be involved in the coordination of all other actors, professional as non-professionals.

Keywords: rare diseases, intellectual disability, primary health care, general practice, sociology, caregivers, patient care management

Main Text

INTRODUCTION

Rare diseases (RD) are a heterogeneous group of low-prevalence diseases. There are 5,000 to 8,000 different RDs, with a significant number of still unknown diseases (1–3). In Europe, a disease is defined as rare when it affects less than 50 people per 100,000 inhabitants, i.e. 1 person in 2,000 (4). The European Organization for Rare Diseases (EURORDIS) estimates the prevalence of rare diseases at 6-8%, i.e. between 27 and 36 million people in the European Union (5). RDs often cause high levels of morbidity and early mortality, and there is a significant impact on quality of life and autonomy (6). They are difficult to diagnose and are often associated with chronic physical, intellectual or neurological deficits. Eighty percent of RDs are of genetic origin (2). Among them, rare diseases with developmental abnormalities cover a very vast field of rare dysmorphic or malformative syndromes, associated or not with an intellectual disability (ID), including more than 5,000 distinct rare monogenic diseases, and a very large number of chromosomal abnormalities (7). The management of patients with RD and ID presents many challenges including diagnosis, coordination of care, and appropriate referrals.

Within the healthcare system, the general practitioner (GP) is dedicated to providing care to patients and their families throughout life. They are specialists in the management of common complaints and chronic diseases such as asthma and diabetes (8).

While the GP generally coordinates the management of common chronic diseases, they are not always the referring physician for patients with rare diseases. For instance, in Ireland, Byrne et al. found that the management of patients with rare diseases was more likely to be managed by specialist consultants than by primary care (9). This study also indicated that some GPs did not know who the referring physician of their patient was. These data are consistent with Belgian reports indicating that GPs tend to refer patients with rare diseases to specialists (10).

In addition, there is general agreement that there is a lack of data on the prevalence of rare diseases in general practice patients. In the Netherlands, van de Laar and al. indicated that RDs were poorly represented in general practice because of their low prevalence, and Reuman and al. found that most physicians, in particular GPs, were likely to see only one patient with a rare disease, if any, in their entire professional practice (11,12). Contrary to these articles, other various authors suggested that most GPs can play an important role in the management of

patients with RD, and that it occurred more frequently than it seemed (9,13–15). GPs appear to be well-placed to help patients with RDs and their families, and the development of a comprehensive patient management strategy by the GP could improve overall care (16).

In this context, the aim of this study was to determine the place of the GP in the management of patients with RD and ID in France.

METHODS

Study design

We conducted a qualitative study based on monographs. The main researcher (PHRL) conducted semi-structured interviews with parents and their health professional(s). The main researcher was a GP conducting a PhD at the time of the study.

Eligible participants were parents of adult patients (≥ 18 years) who had an RD with ID. We focused on adult patients in order to have a sufficient overview of their care pathway. An interview guide was developed from a literature review and in collaboration with a health economist (CL), a medical geneticist (LF), a sociologist (NMB) and a methodologist (CB). Participants were encouraged to discuss the following themes: the diagnosis of the disease, patient management and follow-up, the role of the GP and other health professionals, and the overall experience of the management of their child.

A maximum variation sampling approach was used for recruitment. With the intention of capturing the heterogeneity of patient care management, parents were recruited through 1) reference centre, 2) patients' association, or 3) GPs. Eligible participants were first contacted by either a health professional from the reference centre, the president of the patient's association, or their GP. If they agreed, they were then contacted by email or telephone by the main researcher. The study and the goals of the research were presented and oral consent was obtained. Semi-structured interviews were then scheduled. All interviews with parents were conducted by telephone and audio-recorded. At the end of the interview, the family was asked to name one or two health professionals who were particularly involved in the care of their child. These individuals were contacted by the main researcher by email or telephone, and interviews were scheduled and conducted either by telephone or face-to-face in their workplace.

Analysis

The interviews were discontinued when data saturation was achieved. The interviews were anonymised and transcribed. The content of the interviews then underwent a thematic analysis driven by grounded theory (17,18). The data were analysed by two independent investigators: the first was the main researcher and the second was a GP (YP). Codes were generated from interview transcripts and grouped together to develop the main themes. Themes were then organised into a map for the aims of the study.

RESULTS

Participants

From March to October 2020, a total of nineteen interviews were conducted with eight families and twelve professionals (Table 1). The average duration was 73.8 min, ranging from 23 to 134 min. All the health professionals named by the parents agreed to participate.

Findings

The monographs highlighted the trajectory of the patients through the development of the career of the primary informal caregiver. The caregivers' career began when they first encountered the disease and began searching for a diagnosis. Afterwards, the caregivers developed the skills required for the management of the care recipient. Within this trajectory, the GP found his place depending on the skills he they could provide and the needs of the caregiver/care recipient. Our results highlight the ways in which the GP was involved and how they interacted with the caregiver/care recipient dyad.

1) Emergence of the primary informal caregiver

The entry into the illness trajectory started as a significant event for the patient, such as complications during delivery, hospitalization, or the announcement of a diagnosis. This event led to a reorganization of the family system: P19 (GP of P17) *"the family is built around it, it really structures the family, a disabled child structures the whole family. You learn to grow*

with it”, and to the emergence of an informal primary caregiver, who was often the mother. Adjustments were immediately needed, and the informal caregiver quickly attempted to obtain more information about their child’s condition. This process was similar in the eight monographs and was important for the structure of the care pathway. Yet, the experience was different for each family, and the GP was not involved at this step.

When the diagnosis was not obtained in the first month after birth, parents continued to look for answers, searching for a diagnosis that could explain the different symptoms the child was presenting: P30 (mother of P29) *"No, we looked everywhere. Because we didn't understand, you see, why O. had so many problems when all they diagnosed was her heart disease"*. The parents felt that the search was vital, especially if they were feeling guilty: P2 (mother of P1) *"I can't die and not know what she has, it's not possible [...] I was always asking myself what I did wrong, what I did during my pregnancy that I shouldn't have done, I felt guilty"*.

The first medical procedures were generally initiated by hospital professionals. The complementary exams were very often inconclusive, and a feeling of resignation was sometimes felt: P2 (mother of P1) *"we did lots of exams but we never found anything [...] And well, [at that time] I gave up a little, like, well, we'll never figure out what she has"*. Then, a diagnosis was found either at the initiative of the medical geneticist: P19 (GP of P17) *"there is a follow-up because the medical geneticist had explained to them that knowledge is constantly evolving, and she was keeping G.'s file close at hand"*, or of the primary caregiver with the help of a family member or the GP: P30 (mother of P29) *"by doing research with my son on the Internet, we found that O. was very close to Prader-Willi syndrome, that she had a lot of symptoms, and I looked for a reference centre"*; P2 (mother of P1) *"all of a sudden we found, my mother found a paper about a disease, so I spoke to Dr F. (GP) who said 'oh why not we can look for it' and that's when he sent me to Dijon to see the genetics department. He said to me, 'you know, genetics have made progress, you never know'"*.

2) Core skills of management of patients with RD.

After the initial shock and the first lifestyles adjustments, informal caregivers tended to develop three main skills to respond to the challenge of managing a child with special needs. These skills were more or less developed depending on the social support they received:

-*Routine care and continuity of care*: at some point in the care pathway, parents sometimes felt very alone and were forced to make choices about the medical follow-up of their child: P8

(mother of P7) *"we had figure out how to find people who were willing to take care of L. in different specialities"*. They also potentially felt alone when making the medical decisions for their child, which were heavy to carry for the parents: P8 (mother of P7) *"then, it was like the desert. Meaning that, we were let go [...] and it was pretty much like, figure it out for yourself"*; P18 (mother of P17) *"you know, the permanent responsibility of having to choose. When they are young, it's fine, but now she's also an adult, so it's always, when you are a parent, it's a heavy burden. When you don't have an answer from the medical profession"*.

-Care coordination: All the participants reported a lack of coordination between the different health professionals: P18 (mother of P17) *"at a certain point, I found that the system lacked someone who coordinated everything because there were things that were done at the hospital, there were things that were done in the institutions, and there was never a connection between all those things"*; P30 (mother of P29) *"she was followed a lot in cardiology, she was followed a lot by the orthopaedic surgeon, a lot in ophthalmology but [...] each speciality followed her but it was not analysed together. There was no...person to coordinate all of it actually"*. This desire for better coordination was also associated with a strong demand for more comprehensive care and a holistic approach from the professionals involved in the care: P18 (mother of P17) *"but in fact, what would be "even better" is if each professional involved in G.'s care had this overall view"*; P6 (physiotherapist of P4) *"but nobody talks! Nobody trades information, nobody has a global approach, so everybody is lost [...] It's complicated for each of the therapists who have been following her, but it's extremely complicated for her"*. This lack of coordination led to a feeling that the child was receiving different types of care but without any real oversight: P18 (mother of P17) *"and that makes us do many, many things that are perhaps useless - check-ups, this, that - which would perhaps be useless if everyone really shared their information and their knowledge, because everyone is very good individually but it is the sharing which is lacking"*. Then, the caregiver became the default coordinator: P8 (mother of P7) *"we had to make the link with the medical world, and that's where we asked many times to have a coordinator to synthesise and retain everything [...] We had no choice but to take on that role"*.

-Administrative procedures: Finally, the parents had to deal with administrative challenges including long procedures and waiting lists. The caregivers felt unprepared and they were not informed of their rights: P21 (mother of P20) *"the administrative procedures that we have to do for the disability... For which we are not prepared. We don't have, there's not a "little*

handbook” that tells us: “Your child has a disability, you can go see someone there, there, there...”. It’s a bit of an obstacle course to find out what we are entitled to, who we should contact [...] We’re not very well informed about the procedures, the things we might be asked for, the advice we can get, not necessarily about money, but sometimes we might need advice or It’s complicated to know where to go”.

The caregivers in some cases truly chose to become professionals to care for their child: P2 (mother of P1) *“that’s when I started to be a childcare assistant, I said to myself - and I loved children - at least this way I can continue to take care of my daughter”* and to develop lay and expert knowledge concerning the child and his/her condition: P5 (mother of P4) *“I have the feeling that I managed the problem on my own, that I have made diagnoses on my own - well, not diagnoses, but that I have been able to spot things on my own”*. This expertise was recognized by the health professionals: P19 (GP of P17) *“patients have access to almost the same information as we do and sometimes, when the disease is rare, they know more than we do, which is normal, it’s up to us to teach ourselves”*. The caregiver was a central actor to the care process: P9 (psychologist of P7) *“she [the mother] was very central to the system, and she implemented a lot of things, she trained the people around L. for the care. I mean, this mother was very proactive “.*

3) The place of GP in the trajectory of a patient with rare disease

Within this trajectory and in parallel with the process of professionalization, the GP’s place depended on the skills and expertise they could provide, the role taken on by the informal caregiver, and the expectations of the caregiver/care recipient. First, for the GPs included in the study, they did not see their role as different from the role they played for other patients of the same age: P27 (GP of P24) *“I don’t feel that I have a... necessarily different role for these patients than for other patients”*. They were more frequently consulted for what participants referred to as “little things”: P3 (GP of P1): *“I saw her a lot during childhood for little things, not much different than for any other child”*; but also for regular follow-up; P2 (mother of P1) *“even if she had nothing, we still made a visit once every 6 months, minimum”*. The GP was also a good source of support for administrative procedures: P18 (mother of P17) *“So it was done with of course a lot of waiting each time and the famous files that we have to fill in, that go through the MDPH, but we had good support from our GP”*.

Regarding coordination, the GP potentially had this role, but only to a minor degree: P18 (mother of P17) *"for years, she was the one who did a little bit of this coordinating role, but just somewhat [...] she could say 'well consult the cardiologist, consult so-and-so' but there was no analysis of the whole thing"*. Coordination was difficult for the GPs managing these patients, and they sought for support: P3 (GP of P1) *"not even, potentially, organized multi-professional care, led by some organization... they didn't offer me that. So, of course, I was available to the family for any questions"*.

However, the GP was more or less involved within this trajectory. In some cases, the coordination role was taken on by another professional who provided support to the caregiver: P18 (mother of 17) *"Mrs. F. [medical geneticist] did all the coordination work with her colleagues, the dermatologist, the gynaecologist [...] all the things that weren't going well with G., were coordinated by Mrs. F. and that was both reassuring and good for G"*. P9 (psychologist of P7) *"yes, it's true that they [medico-social institution] really took the reins for the coordination, it's true, because generally they're the ones who centralize, they're really the ones who coordinate"*. The GP also sometimes felt excluded from the management of the patient: P23 (GP of P20): *"I saw them [the patient and their family] because they needed a declared GP to access the [administrative procedure to get reimbursement in the French health system] and [laughs] they only go to their specialists! We don't see them! Yeah, except for sports aptitude certificates"*; and were not always included in the medical decisions taken for their patients: P19 (GP of P17) *"it was unfortunate that I was not consulted because I felt that it was not the right decision"*.

Moreover, when the family's expectations were not met, they sometimes broke ties with the GP: P5 (mother of P4): *"but she [GP] didn't listen to us at all, she was just there to write prescriptions, that's it, I think, that's all [...]"* So we changed and now we go to A. [GP], who is very, very good at listening"; P9 (psychologist of P7) *"I have families who voluntarily left their GP because the GP did not meet their expectations, for simple things, for example GPs who don't understand the psychological burden for a mother"*.

4) The ideal place of the GP: alongside patients and their families

The GP was nevertheless an essential part of the care pathway: P9 (psychologist of P7) *"because they [GPs] may not have the impression that they are essential, but their role is [...]. They [patients] talk to us a lot about their GP, it's a point of reference for them"*; and a community health professional: P32 (endocrinologist of P29) *"I do a first check-up here and*

then it's often the GP who takes over with the people he knows around the patient's residence".

Also, when trust was established with the GP, the relationship could last over time: P19 (GP of P17) *"so at the same time it's because the parents trusted me, and they are families that I've been following for a long time, there was really a stable relationship"* and include a close relationship between the GP and the family: P2 (mother of P1) *"he [the GP] knows her very well and everything, even apart from being a patient"*; P27 (GP of P24) *"I'm a family doctor, so I follow E., I follow his mother, I also look after his grandparents, so we're really in family medicine, so it's a family, and I think they trust me"*.

GPs also supported families by facilitating access to healthcare: P2 (Mother of P1) *"when she had to go to the hospital, he [GP] wrote me a letter because they didn't want to take her at the hospital, even though she had been crying 24 hours a day for a week straight, he wrote me a letter and that's when they agreed to take her"* and sharing medical decisions while navigating the family's resistance on certain points: P9 (psychologist of P7) *"Because in this case the mother was very, very resistant to medication"*. A strong partnership was sometimes formed between the informal caregiver and the GP: P19 (GP of P17) *"So we tested different things until we found, I think it was the family and I who found it among all the options we had. I had given them a list of possible medications and then they found the right dosage, the right schedule, and then they stuck to it from the moment things stabilized"*.

Finally, the GP was able to occupy a place close to the families by accompanying their new construction around the trajectory imposed by the RD: P19 (GP of P17) *"I always had the impression that I still had my place as general practitioner within this family that I know well, with whom I have shared many things. I was still the central point who collected all the information and who eventually gave advice, I didn't have the impression that I was pushed aside by the specialists who could have taken care of her and left me out. I think it was useful to have someone who had this view of the whole family and who was taking care of G. and taking time to talk to her and exchange with her"*. The GP maintained their place alongside the family when they had an interest in the RD, and the GP and the informal caregiver got involved together in the management of the patient. P3 (GP of P1) *"it [the role of the GP] is to have knowledge, if possible, of the diagnosis, but mostly of the person and then to be able to effectively coordinate care. After that, you need the parents' participation, you have to want to do it"*; P19 (GP of P17) *"if you invest yourself in the follow-up of your patients and if you are very present when they are there, and if they trust you completely, you have a role that grows and that becomes more important"*.

DISCUSSION

Our study focused on the place of the GP within the care pathway of patients with RD and ID. We found that his place is associated with the trajectory of the patient with RD and the development of the informal caregiver career. The GP was more or less involved depending on their ability to listen to the parents, to have a holistic approach, to respect the choices of the family and the patient, and to show interest in the patient and the RD. The place of the GP was also determined by the level of skill developed by the informal caregiver.

Our results first highlight that there is a place for GP within the trajectory of RDs. The concept of chronic illness trajectory was developed by Anselm Strauss (19). It refers not only to the physiological development of the disease but also to the “total organization of work done over (that) course plus the impact on those involved with that work and its organization”. Strauss explained that the illness trajectory is very problematic when health professionals have not acquired experience with the disease, its consequences and the organization needed to manage the disease.

Difficulties due to the trajectory of the RD tend to lead to the development of the career of the informal caregiver. The caregiver career is well described in the literature (20–22). In 1993, CL Lindgren described three stages for the caregivers of persons with dementia: 1) the encounter stage in which caregivers confront the diagnosis and loss of previous lifestyle patterns, and acquire home nursing skills; 2) the enduring stage in which caregivers manage extensive care routines and try to cope with social isolation and psychological distress; and 3) the exit stage in which the career of caregiving is relinquished to some degree following death or institutionalization (21). The first two stages are visible in our results and were associated with the development of the caregiver’s skills. Indeed, the management of RD with ID is known to negatively influence quality of life for the patient and their family, and it is also a well-known source of stress for families (23,24). In response, the primary caregiver develops skills and lay knowledge regarding routine care, continuity of care, coordination of care and administrative procedures.

Within this organization, families often sought the help of GPs for routine care and health-related administrative procedures. However, GPs were less involved in the diagnosis and had difficulties managing coordination. This result is consistent with a survey from 2017 focused on GPs involved in the management of patients with rare skin diseases. In this study, GPs reported that they mostly had difficulties related to diagnosis (88.5%) and care

coordination (76%) (25). While coordination is part of the main skillset of GPs, it is a complex and time-consuming task in patients with RD; it is also one of the most important challenges for informal caregivers (26). In Canada, care coordination is managed by a dedicated professional: the case manager (27). Their role is to support patients as they attempt to reach safe, realistic, and reasonable goals within a complex health, social, and fiscal environment. In France, case managers were introduced with the Alzheimer Plan 2008-2012 (28). However, access to such a service has not yet been extended to patients with RD.

Patients and their informal caregivers often struggle to find answers, and GPs do not always have the needed information. In 2014, a French study found that GPs did not have in-depth knowledge about RDs, and they had difficulties getting information (14). Two-thirds of the GPs in this study requested training for RDs. In 2020, the “College de la Médecine Générale” (CMG) and the rare disease networks conducted a survey of a panel of 1,360 French GPs. The results confirmed that GPs did not know well the concept of RDs and that they had difficulties obtaining information on the subject (29). However, online databases such as Orphanet are now available, and French national protocols have been developed for diagnosis and care, which could make it easier for GPs to get appropriate information when needed.

Moreover, GPs must consider that caregivers may sometimes be reluctant to seek help or be resistant to the care offered by health professionals (30). This can be explained by several factors, including feelings of guilt or separation issues. Most caregivers are very concerned about the well-being and positive self-image of the patient, which they seek to maintain at all costs. Some caregivers are also convinced that they are the only one who is able to adequately provide this type of support (31).

Nevertheless, the holistic approach, care coordination, administrative support and professional behaviour (empathy, listening), are part of the theoretical skills of the general practitioner, as described in World Organization of Family Doctors (WONCA) (32). Therefore, GPs should be considered well equipped to help patients with RD. The GP's role as an accessible advocate and supporter of patients and their families, based on a strong relationship, is at the heart of good general practice and can help to reduce the negative experiences of patients with RD. Also, when trust is established and the GP invests themselves with the help of the informal caregiver, they can be a privileged actor and play a part in providing continuity of care, advocating access to expert healthcare, and providing psychological support (9,33).

To the best of our knowledge, this study is novel in that it is qualitative study using monographs to explore the place of the GP in the management of patients with RD and ID. Involving the families and the various health professionals in the management of a patient's healthcare pathway allowed us to provide a better understanding of their trajectory. However, all of the current GPs of the patients could have been contacted to have a more exhaustive view of their place even if they had not been following the patient for long.

The main limit of our study was that health care pathway of the patients started in the 1990s-2000s. In the last 30 years, much progress has been made and, in France, three successive RD national Plans have been developed. These plans have led to the creation of reference centres and competence centres for RD, which now provide care management and coordination of the healthcare pathways of people with RD (34–36). Also, next-generation sequencing (NGS) has emerged as a turning point in RD research, diagnosis and treatment (37–39). Due to the COVID-19 epidemic, most of the interviews were conducted by telephone, and some of the families may thus have found it difficult to speak freely. Moreover, the fact that the interviewer was a GP may have made it more difficult for caregivers to criticize their own GP.

In conclusion, the place of GPs in the trajectory of patients with RD depends on the expertise of the GP and the skills of the informal caregiver. The ideal place for a GP is alongside the patient and their family, in order to fully understand the needs and expectations of the patient and the caregivers, and to provide suitable medical, social and psychological support. The GP is especially valuable part of the care process if he or she can play an active role in the coordination of all the professionals and non-professionals that participate in the care and follow-up of the patient.

Acknowledgements

The authors thank the patients, their families, and the health professionals for their participation to the study. They also thank Mrs. Suzanne Rankin for reviewing the English for this article.

Table titles and legends:

Table 1. Characteristics of the participants

REFERENCES

1. Orphanet [Internet]. Paris: INSERM US14. Orphanet: À propos des maladies rares. 2012 [cited 2021 Jun 6]. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=FR
2. Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. Paris: Direction générale de l'offre de soins. Les maladies rares [Internet]. 2021 [cited 2021 Jun 6]. Available from: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/les-maladies-rares>
3. EURORDIS - The Voice of Rare Disease Patients in Europe [Internet]. Paris: Eurordis; 2009 [cited 2021 Jun 5]. Available from: <https://www.eurordis.org/publication/voice-12000-patients>
4. European Union. Regulation (EC) N°141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. 2000.
5. European Commission [Internet]. Rare diseases. Public Health - European Commission. 2016 [cited 2021 Jun 5]. Available from: https://ec.europa.eu/health/non_communicable_diseases/rare_diseases_en
6. García-Ribes M, Ejarque I, Arenas E, Martín V. [New challenges: general practitioners faced with “rare diseases”]. *Aten Primaria*. 2006 Apr 30;37(7):369–70.
7. AnDDI-Rares [Internet]. Dijon: CHU de Dijon [cited 2021 Aug 23]. Available from: <http://anddi-rares.org/qui-sommes-nous/presentation.html>
8. Phillips WR, Haynes DG. The domain of family practice: scope, role, and function. *Fam Med*. 2001 Apr;33(4):273–7.
9. Byrne N, Turner J, Marron R, Lambert DM, Murphy DN, O’Sullivan G, et al. The role of primary care in management of rare diseases in Ireland. *Ir J Med Sci*. 2020 Aug;189(3):771–6.
10. Boffin N, Swinnen E, Wens J, Urbina M, Van der Heyden J, Van Casteren V. General Practice Care for Patients with Rare Diseases in Belgium. A Cross-Sectional Survey. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Jun 5;15(6).
11. van de Laar FA, Bor H, van de Lisdonk EH. Prevalence of zebras in general practice: data from the Continuous Morbidity Registration Nijmegen. *Eur J Gen Pract*. 2008;14 Suppl 1:44–6.
12. Reumann M, Giovannini A, Nadworny B, Auer C, Girardi I, Marchiori C. Cognitive DDx Assistant in Rare Diseases. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Int Conf*. 2018 Jul;2018:3244–7.

13. McIntyre FL. One in a million: when extraordinary cases occur in an ordinary practice. *J Fam Pract.* 1993 Jan;36(1):17–8.
14. Bihouee N, Bihouee T, Bonneau D, Kremp O. SFP PC-30 - Les maladies rares vues par les médecins généralistes : enquête dans le Maine et Loire (49). *Arch Pédiatrie.* 2014 May 1;21(5, Supplement 1):920.
15. Phillips WR. Zebras on the Commons: Rare Conditions in Family Practice. *J Am Board Fam Pract.* 2004 Jul 1;17(4):283–6.
16. Knight AW, Senior TP. The common problem of rare disease in general practice. *Med J Aust.* 2006 Jul 17;185(2):82–3.
17. Glasser BG, Strauss AL. The development of grounded theory. Chicago, IL: Alden. 1967.
18. Corbin J, Strauss A. Basics of qualitative research: Techniques and procedures for developing grounded theory. Sage publications; 2014 Nov 25.
19. Strauss A. La trame de la négociation: sociologie qualitative et interactionnisme, textes réunis par Isabelle BASZANGER. Paris, L'Harmattan. 1992:320.
20. Aneshensel CS, Pearlin LI, Mullan JT, Zarit SH, Whitlatch CJ. Profiles in Caregiving: The Unexpected Career. Elsevier; 1995. 406 p.
21. Lindgren CL. The Caregiver Career. *Image J Nurs Sch.* 1993;25(3):214–9.
22. Raina P, O'Donnell M, Schwellnus H, Rosenbaum P, King G, Brehaut J, et al. Caregiving process and caregiver burden: Conceptual models to guide research and practice. *BMC Pediatr.* 2004 Jan 14;4(1):1.
23. Meade C, Martin R, McCrann A, Lyons J, Meehan J, Hoey H, et al. Prader-Willi Syndrome in children: Quality of life and caregiver burden. *Acta Paediatr.* 2021;110(5):1665–70.
24. Barros ALO, Barros AO, Barros GL de M, Santos MTBR. Burden of caregivers of children and adolescents with Down Syndrome. *Cienc Saude Coletiva.* 2017 Nov;22(11):3625–34.
25. Baqué M, Colineaux H, Dreyfus I, Mesthé P, Mazereeuw-Hautier J. Why is it so difficult for GPs to effectively manage patients with rare skin diseases? *Presse Médicale.* 2019 Dec 1;48(12):e382–8.
26. National Research Council. Informal caregivers in the United States: prevalence, caregiver characteristics, and ability to provide care. In *The role of human factors in home health care: Workshop summary 2010*. National Academies Press (US).

27. NCMN - National Case Management Network [Internet]. Toronto: NCMN. Canadian standards of practice for case management. 2009 [cited 2021 Sep 19]. Available from: <http://www.ncmn.ca/resources/documents/english%20standards%20for%20web.pdf>
28. France. Ministère des affaires sociales et de la santé. Plan Alzheimer 2008-2012.
29. CMG - Collège de la Médecine Générale [Internet]. Paris: CMG. Enquête sur les maladies rares. [cited 2021 Jun 09]. Available from: <https://lecmg.fr/wp-content/uploads/2020/10/Resultats-enquete-MG-sur-les-Maladies-rares-2020.pdf>
30. Mollard J. Aider les proches. Gerontol Soc. 2009 Sep 1;32 / n° 128-129(1):257–72.
31. Coudin G. La réticence des aidants familiaux à recourir aux services gériatriques : une approche psychosociale. Psychol Neuropsychiatr Vieil. 2004 Dec 1;2(4):285–96.
32. Wonca - Global Family Doctor [Internet]. Brussels : World organization of Family Doctors. European Definition of general practice 3rd ed 2011. [cited 2021 Sep 18]. Available from: <https://www.globalfamilydoctor.com/site/DefaultSite/filesystem/documents/regionDocs/European%20Definition%20of%20general%20practice%203rd%20ed%202011.pdf>
33. Dudding-Byth T. A powerful team: the family physician advocating for patients with a rare disease. Aust Fam Physician. 2015 Sep;44(9):634–8.
34. France. Ministère des affaires sociales et de la santé. Plan national maladies rares 2005-2008.
35. France. Ministère des affaires sociales et de la santé. Plan national maladies rares 2011-2014.
36. France. Ministère des affaires sociales et de la santé. Plan national maladies rares 2018-2022.
37. Fernandez-Marmiesse A, Gouveia S, Couce ML. NGS Technologies as a Turning Point in Rare Disease Research , Diagnosis and Treatment. Curr Med Chem. 2018 Jan 30;25(3):404–32.
38. Behjati S, Tarpey PS. What is next generation sequencing? Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2013 Dec;98(6):236–8.
39. Boycott KM, Vanstone MR, Bulman DE, MacKenzie AE. Rare-disease genetics in the era of next-generation sequencing: discovery to translation. Nat Rev Genet. 2013 Oct;14(10):681–91.

Table 1. Characteristics of the participants

Monograph	Participant		Gender	Age	Genetic condition
1	P1	patient	F	27	Kleefstra syndrome
	P2	mother	F	55	
	P3	general practitioner	M	47	
2	P4	patient	F	20	22q11.2 deletion syndrome
	P5	mother	F	49	
	P6	physiotherapist	F	33	
3	P7	patient	F	18	Trisomy 9 mosaic syndrome
	P8	mother	F	47	
	P9	psychologist	F	44	
4	P10	patient	M	54	Steinert myotonic dystrophy
	P11	mother	F	85	
	P12	father	M	85	
	P13	sister	F	59	
	P14	AFM téléthon association	F	59	
	P15	AFM téléthon association	F	30	
	P16	AFM téléthon association	F	49	
5	P17	patient	F	28	SPEN gene mutation
	P18	mother	F	57	
	P19	general practitioner	F	65	
6	P20	patient	M	34	Down syndrome
	P21	mother	F	66	
	P22	father	M	62	
	P23	general practitioner	M	60	
7	P24	patient	F	29	Down syndrome
	P25	mother	F	54	
	P26	father	M	53	
	P27	general practitioner	F	33	
	P28	speech therapist	F	56	
8	P29	patient	F	19	15q26.2-q26.3 deletion
	P30	mother	F	63	
	P31	cardiologist	F	58	
	P32	endocrinologist	F	44	

B. Discussion de l'article

Les résultats de cette étude, de par sa méthodologie, s'inscrivaient dans plusieurs cadres conceptuels sociologiques. Le sociologue Anselm Strauss décrivait le concept de « trajectoire de maladie » qui faisait référence « non seulement au développement physiologique de la maladie de tel patient mais également à toute l'organisation du travail déployée à suivre ce cours [de la maladie], ainsi qu'au retentissement que ce travail et son organisation a sur ceux qui s'y trouvent impliqués » (79). Les maladies chroniques telles que les MR sont, du fait de leur faible prévalence, à l'origine de trajectoires compliquées et souvent hautement problématiques. Tant que les professionnels de santé n'ont pas acquis l'expérience de la maladie, de ses complications connues, de l'impact du traitement et de l'organisation du travail à mettre en œuvre pour maîtriser tous ces éléments, les trajectoires produites peuvent se révéler très complexes. Ceci était retrouvé dans notre étude, avec par exemple, une prise en charge décrite comme plus facile par les professionnels de santé, des patients porteurs de trisomie 21 car la pathologie était mieux décrite et les trajectoires mieux fléchées.

Du fait de ces difficultés, un aidant principal émergeait au sein de cette trajectoire de MR. La carrière de proche aidant a été également bien décrite dans la littérature, y compris dans le contexte de maladies avec anomalies du développement (80–82). Raina et al. décrivaient l'existence de grandes variations dans la façon dont les proches aidants s'adaptaient à l'accompagnement d'un enfant ayant un handicap (80). Les facteurs contextuels tels que le statut socio-économique, les facteurs liés à l'enfant tels que les problèmes de comportement de l'enfant et la gravité du handicap, les facteurs intrapsychiques tels que la maîtrise et l'estime de soi, les stratégies d'adaptation et le soutien social étaient tous associés à la santé mentale et physique du proche aidant. CL. Lindgred, quant à elle, décrivait trois étapes dans la carrière de proche aidant de personnes ayant une démence : 1) l'étape d'entrée, au cours de laquelle les aidants sont confrontés au diagnostic et à la perte de leurs habitudes de vie, et acquièrent des compétences en matière de soins à domicile ; 2) l'étape d'endurance, au cours de laquelle les proches aidant gèrent des routines de soins et tentent de faire face à l'isolement social et à la détresse psychologique ; et 3) l'étape de sortie, au cours de laquelle la carrière de proche aidant est abandonnée, dans une certaine mesure, à la suite d'un décès ou d'un placement en institution (82).

Nos résultats étaient concordants avec ce cadre théorique proposé par la littérature. Par ailleurs, nos résultats ont permis de mettre en évidence les compétences professionnelles qui

s'inscrivaient dans le développement de la carrière de proche aidant. Les compétences de ces aidants comprenaient la gestion des soins intercurrents et du suivi, la coordination des soins ainsi que la gestion des procédures administratives.

C'est au sein de cette organisation que le MG trouvait une place qui variait en fonction de sa capacité d'écoute, sa capacité à avoir une prise en charge globale, à respecter les choix de la famille et du patient, à s'intéresser au patient et à sa maladie, mais aussi en fonction des compétences développées par le proche aidant lui-même. Il était un acteur de proximité et était souvent sollicité pour les soins intercurrents définis comme des « petites choses » et était un bon support pour les procédures administratives. Cependant, il était peu présent lors de la recherche diagnostique et la coordination des soins. La coordination, bien que faisant partie des compétences du MG, restait difficile à organiser pour ce dernier. Cette difficulté était également décrite dans l'étude de Baqué et al. où les MG exprimaient des difficultés à exercer cette coordination, notamment lorsqu'ils exerçaient en zone rurale (83). L'auteur expliquait qu'en raison de leur éloignement du centre spécialisé, les MG risquaient d'en ignorer l'existence. Et même s'ils en avaient connaissance, ils risquaient d'avoir des difficultés à contacter le centre et à y faire accéder leurs patients. La coordination était la principale difficulté du parcours retrouvée dans l'étude 3 et décrite par l'ensemble des participants. Les MG étaient demandeurs de soutien afin de les aider dans cette fonction. Des professionnels dédiés existent au Canada, appelés « gestionnaires de cas », et ont pour mission d'aider les patients et leur famille, en tenant compte de l'environnement sanitaire, social et fiscal dans lequel ils évoluent (84). Cette profession de santé a également été introduite en France dans le cadre du plan Alzheimer 2008-2012, mais pas encore dans le cadre des MR (85). En revanche, une expérimentation est actuellement en cours en France, dans le cadre du programme « accompagnement à l'autonomie en santé », afin de développer le métier de « référent parcours de santé » (86,87). Ce métier, créé en 1988 par l'association française contre les myopathies (AFM téléthon) a pour mission de répondre aux questions du malade et de la famille relatives au diagnostic, à la prise en charge médicale, à la scolarisation et à leurs droits. L'objectif de cette expérimentation est de démontrer la pertinence de ce métier et d'expérimenter sa reproductibilité pour d'autres maladies chroniques.

Malgré ces difficultés, la place idéale du MG est d'être aux côtés du patient et de sa famille, et de les accompagner dans leur nouvelle construction et dans leur prise en charge. Il semble cependant nécessaire qu'il soit lui-même accompagné notamment pour la coordination de ces patients. Pour ce faire, de nombreux outils comme Orphanet, les protocoles nationaux

de diagnostic et de soins (PNDS) et les cartes d'urgences ont été développés. Des communications en soirée, à destination des professionnels de terrain, sont également organisées par les associations MR et les CRMR.

SYNTHÈSE

I. Discussion des travaux

L'objectif de ce travail était de déterminer la place du MG au sein du parcours de soins de patients porteurs de MR avec DI, tout d'abord à partir des données disponibles dans le cadre d'une étude nationale concernant les patients de moins de 20 ans, puis d'une étude complémentaire mise en place dans le cadre de cette thèse, directement ciblée sur la question, et s'intéressant aux patients adultes. Son positionnement s'inscrit finalement sur ce que l'on peut appeler la « trajectoire de la MR ». Comme expliqué par A. Strauss, cette trajectoire de maladie va être problématique du fait de la définition des MR, qui sont des maladies à faible prévalence et mal connues (79). A. Strauss précisait que chaque trajectoire impose des actes médicaux et infirmiers différents, différents types de compétences et savoir-faire, une répartition différente des tâches entre les acteurs (y compris le patient et ses proches) et exige des relations différentes entre ceux-ci. Au final, nos trois études ont permis la description de cette trajectoire de la MR avec anomalies du développement et DI, tout en s'intéressant au positionnement du MG au sein de celle-ci.

A. La trajectoire de la maladie rare avec anomalies du développement et déficience intellectuelle

Les deux premières études permettaient de mettre en évidence la complexité du parcours, qui comprend divers intervenants, aussi bien dans le champ médical, rééducatif, éducatif ou social. Les trajectoires décrites, bien que singulières pour chaque patient, n'étaient pas influencées par le degré de DI ou de troubles du comportement, et comportaient des similarités. Sur le plan médical, les principaux professionnels de santé recommandés par les PNDS étaient inclus dans le parcours (88,89). Le MG était le médecin le plus présent au sein de cette trajectoire, ce qui est concordant avec les résultats du rapport de l'ensemble de la cohorte CNSA (résultats non publiés dans une revue mais disponibles en ligne) (90). Les résultats montraient que le suivi était assuré principalement par les médecins de proximité (MG ou pédiatre de ville). Il était également intéressant de noter qu'au sein de ces trajectoires, la principale difficulté rencontrée n'était pas la même selon les familles ou les professionnels de

santé. En effet, dans l'étude 2, l'une des principales difficultés dans le parcours de soins, selon les professionnels de santé, était le manque de places dans les différentes institutions d'accueil (ULIS, SESSAD, IME), associé à de longues listes d'attente ce qui avait un effet sur l'ensemble de la trajectoire. Cet élément a été moins mis en valeur par les familles lors de l'étude 3, qui soulignaient surtout l'absence de coordination des soins et la prise par défaut de cette fonction par le proche aidant. Ceci pouvait s'expliquer par le fait que l'accueil dans ces institutions concerne des patients jeunes et sera moins dans les préoccupations des familles une fois l'âge adulte atteint et la situation stabilisée.

B. La place du médecin généraliste au sein de la trajectoire de maladie rare

L'étude 3 montrait que le MG était perçu comme un acteur de proximité et était un soutien important pour la prise en charge des soins intercurrents et des procédures administratives. Le soutien pour les démarches administratives était un élément important pour le patient et sa famille. Les études 1 et 2 montraient que ces démarches étaient longues et chronophages, tout en étant indispensables afin que le patient puisse bénéficier de ses droits. Par ailleurs, la coordination des soins, qui est essentielle au vu de la complexité de la prise en charge, était peu souvent gérée par le MG. Or, le MG étant au cœur du parcours de soins, il est théoriquement en charge de cette coordination. L'étude 3 montrait que la compétence de coordination était une compétence complexe au sein de cette trajectoire et il n'y avait pas de professionnel défini pour coordonner les soins des patients. Cependant, le MG pouvait garder cette compétence à condition d'être accompagné. Un professionnel dédié, comme un gestionnaire de cas ou un référent parcours de soins, pourrait être une solution pour accompagner le MG dans la coordination.

Enfin, lorsque l'on reprend les hypothèses de départ, aucune ne correspondait à l'ensemble de nos résultats. En effet, les différents modèles proposés pouvaient être validés à un moment donné de la trajectoire, comme le montre l'étude 3, avec un MG qui avait une position variable en fonction de ses capacités d'écoute, de prise en charge globale et d'intérêt pour le patient et sa pathologie, en fonction du rôle du proche aidant et de la prise en charge proposée pour le patient. Sa place était donc dynamique dans le temps et dans l'espace, sa place idéale étant d'être aux côtés du patient et de sa famille.

Bien qu'elle soit complexe, il est important de garder la prise en charge de ces patients en soins primaires par les MG. Une étude récente réalisée aux États-Unis en 2019 concluait que peu de patients atteints d'une MR étaient identifiés comme étant pris en charge dans la pratique des soins primaires (68). Dans cette étude, il était montré que les visites de patients atteints de MR dans le cadre des soins primaires étaient plus susceptibles d'aboutir à une orientation vers un autre professionnel que pour les patients non atteints de MR. Les MG pouvaient ne pas se sentir à l'aise avec les nuances du traitement et les complications potentielles d'une maladie qu'ils ne rencontraient que très rarement. Cependant, recevoir l'ensemble de ces soins par des spécialistes autres n'est pas non plus optimal pour le patient car ces médecins n'ont pas les compétences nécessaires pour prendre en charge les pathologies de soins primaires (91). Les patients atteints de MR doivent être pris en charge dans le cadre de soins primaires ou, du moins, bénéficier d'une prise en charge partagée entre les soins primaires et l'ensemble des acteurs complémentaires afin d'assurer une gestion plus efficace de ces patients complexes.

II. Limites et pistes d'amélioration des travaux

Nos travaux font partie des premiers travaux s'intéressant à la place du MG au sein du parcours des patients ayant une MR, notamment en utilisant une méthodologie mixte s'inscrivant dans le contexte français. La principale limite de l'ensemble des travaux résidait dans la temporalité dans laquelle s'inscrivaient les données. En effet, les données quantitatives ont été recueillies en 2011, et la trajectoire de vie des familles de l'étude 3 débutait dans les années 90. Or, le déploiement des PNMR 2 et 3 avec l'action des CRM et des filières ont, depuis, permis de nombreuses améliorations notamment en termes de diagnostic, de coordination des soins et de maillage territorial, afin d'améliorer l'accès aux soins et les prises en charge.

Concernant les études 1 et 2, nos travaux s'intéressaient uniquement à deux pathologies avec anomalies du développement et DI. Un rapport final de l'étude CNSA est disponible mais ne comprend pas tous les résultats nous intéressant (90). Il pourrait être intéressant de faire les mêmes analyses que pour nos études 1 et 2 sur les autres pathologies de l'étude afin de confirmer l'existence de points communs comme l'absence d'influence du degré de DI ou des troubles du comportement sur la prise en charge, un suivi par l'orthophoniste plus fréquent que pour les autres types de rééducation ou encore l'existence d'un point de rupture dans le parcours

scolaire avec une orientation en IME vers l'âge de 10 ans. Concernant l'étude 3, la volonté d'avoir une vision exhaustive de la trajectoire n'était pas réalisable dans ce contexte de thèse au vu du nombre d'intervenants présents et passés. Le choix d'y associer un ou deux professionnels semblait être un choix acceptable dans cette optique. Cependant, l'ensemble des MG des différents participants auraient pu être contactés et inclus systématiquement au sein des différentes monographies. Une autre possibilité aurait été d'interroger la perception de la place du MG, d'une part uniquement du point de vue des familles, et d'autre part uniquement du point de vue des MG. Cependant, cela ne permettait pas d'avoir cette vision de l'intégration des différents acteurs au sein de la construction d'une trajectoire.

III. Perspectives des travaux

A. Implications pour la recherche

La recherche impliquant MG et MR est peu développée dans la littérature. De plus, la France est un pays leader et modèle en Europe et dans le monde en matière de politique concernant les MR (48,92). Notre travail était le premier à s'intéresser à la place du MG au sein du parcours de soins des patients porteurs de MR avec DI dans le contexte français. Nos résultats ont permis de montrer la complexité des parcours de ces patients. Le MG était le professionnel de santé le plus présent au sein de ceux-ci et son rôle y était indispensable.

Cependant, notre travail ne permettait pas d'indiquer la proportion que ces patients pouvaient représenter dans les patientèles de MG. Or, une des caractéristiques de la médecine générale définies par la WONCA concerne la démarche décisionnelle spécifique, déterminée par la prévalence et l'incidence des maladies dans le contexte des soins primaires (57). Aussi, les MG pouvaient avoir l'impression de ne pas intervenir dans la prise en charge de ces patients. Certaines études sur la prévalence des MR en soins primaires allaient dans ce sens en concluant que les MR n'étaient peu voire pas représentées en médecine générale (11,68). À l'inverse, Boffin et al. retrouvaient une prévalence de 0,1 % dans la patientèle des MG belges, valeur qui serait sous-estimée selon les auteurs, ce qui irait dans le sens de nos résultats (67). Au vu de ce dernier résultat et du nombre moyen de patients dans une patientèle de MG (1 171 patients), il pourrait être raisonnable de penser qu'une patientèle en médecine générale comporte en moyenne entre 1 et 5 patients porteurs de MR (93). Cependant, cette estimation est

approximative et reste à évaluer. Une étude sur la prévalence des MR en France en soins primaires est donc indispensable afin de compléter nos résultats et les données sur la prévalence. Ceci pourrait également contribuer à sensibiliser les MG sur la proportion de patients porteurs de MR au sein de leur patientèle.

Par ailleurs, nos résultats n'étaient pas en faveur d'une place importante du MG lors de la recherche diagnostique. Or, la diminution du délai diagnostique fait partie des principaux enjeux de la prise en charge des MR. Dans cette optique, se pose la question de l'aide que pourrait apporter le MG dans cette recherche et des outils à sa disposition. Bien qu'il ne soit pas attendu que le diagnostic soit posé en consultation de soins primaires, le MG, du fait de sa capacité à prendre en charge globalement le patient, est en mesure de reconnaître un schéma inhabituel de symptômes, même s'ils ne semblent pas avoir de rapport au premier regard (94). Cependant, les MR peuvent également se présenter sous forme de symptômes très communs (95). Les rares travaux sur le sujet proposent de se concentrer sur le « gut-feeling » des MG (sentiment intuitif, viscéral qui s'impose parfois en consultation et jouant un rôle prépondérant dans la prise de décision) en renforçant la sensibilisation des MG aux MR, sur l'utilisation d'alertes au sein des logiciels-métier mais également sur l'enseignement de signaux d'alerte (ou « red flags ») des MR (69,96,97). Les signaux d'alerte des MR en soins primaires restent néanmoins peu définis mais des outils ont été développés, comme le dépliant ci-dessous utilisé au Royaume-Uni (Figure 4) (97,98).

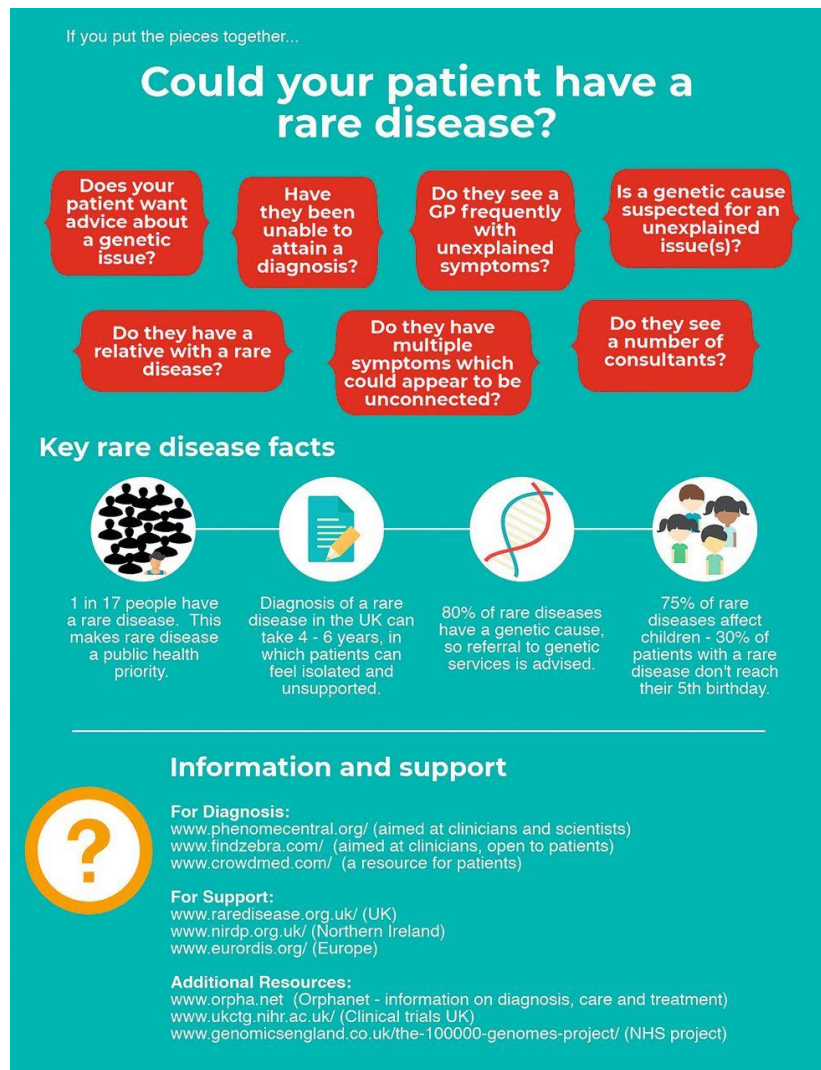


Figure 4. Dépliant à destination des médecins généralistes pour le dépistage des maladies rares au Royaume-Uni

Il pourrait donc être intéressant de compléter nos résultats par des études sur l'identification des signaux d'alerte des MR en soins primaires, associée à leur évaluation dans l'aide au dépistage. Le développement d'outils innovants basés sur les dossiers électroniques des patients pourrait également être étudié.

De manière plus globale, il est important de poursuivre les recherches sur la thématique soins primaires et MR. En effet, le nombre d'affections connues ayant une composante génétique va continuer à augmenter du fait des progrès technologiques dans la recherche diagnostique (exemple : le séquençage haut débit), tout comme les approches visant à faciliter l'intégration de la génétique dans les soins primaires (99). Les trajectoires vont devenir moins complexes à mesure que le parcours va s'organiser et que les professionnels de santé vont être

sensibilisés aux MR. Le développement de ressources de données valides, pratiques et facilement accessibles, l'amélioration de la communication entre les services de soins primaires et les services secondaires et tertiaires, et l'évolution continue des compétences spécifiques à la génétique amélioreront la prise en charge des patients atteints de MR.

B. Implications pratiques

1) Accompagner les médecins généralistes dans la prise en charge des patients porteurs de maladies rares

Le MG est un acteur privilégié et indispensable de la trajectoire des patients ayant une MR. Il possède toutes les compétences théoriques pour répondre aux exigences du parcours de soins de ces patients. Cependant, du fait de la complexité de la trajectoire, il n'est pas toujours en mesure d'accompagner correctement les patients. Il n'est pas attendu du MG qu'il connaisse chaque maladie individuellement, mais il doit pouvoir accéder aux outils nécessaires pour leur prise en charge. Orphanet est l'outil le plus utilisé par les MG en France pour obtenir des informations concernant les MR (70,83,100). En parallèle du développement de cette plateforme, de nombreux outils ont été créés sous l'impulsion des PNMR :

- la production de PNDS pour les MR comprenant de nombreux éléments à destination du MG pour l'accompagner dans la prise en charge, en particulier des informations concernant le suivi et les modalités thérapeutiques des pathologies intercurrentes les plus fréquentes (infections, douleurs, diabète, etc...) ;
- la création de cartes d'urgence et de fiches Orphanet urgences pour aider à la prise en charge des pathologies intercurrentes ;
- la production d'un courrier de liaison afin d'améliorer la communication entre les CRMR et le MG.

Par ailleurs, il est nécessaire que les autres médecins spécialistes intervenant dans la prise en charge définissent pour les MG les complications ou les problèmes qui nécessitent une attention spécialisée (91).

Les PNMR ont également permis d'améliorer le maillage territorial, en particulier avec les CRMR et les CCMR, donnant un cadre à cette trajectoire de MR, avec des acteurs étiquetés facilitant ainsi le repérage du parcours de soins pour les MG. Cependant, ces structures

demeurent mal connues des MG. Les résultats de l'enquête menée par le CMG en partenariat avec les filières de santé montraient que 30 % des MG ne connaissaient pas les CRMR et les CCMR (70). Par ailleurs, le développement des questionnaires de cas ou des référents parcours de soins (ces derniers étant expérimentés depuis plusieurs années par l'AFM téléthon) pourrait aider le MG mais également les familles et les autres acteurs du parcours à coordonner les soins.

De plus, il est intéressant de noter que dans le cas d'une autre trajectoire complexe, qui est celle des patients ayant une pathologie cancéreuse, le MG de ces patients souhaitait un partage de la coordination des soins avec les autres professionnels (101). Cette prise en charge était plutôt décrite comme un travail d'équipe. Les auteurs concluaient que les interventions qui plaçaient les MG comme membres à part entière de l'équipe, et non comme seuls coordinateurs de la prise en charge du cancer, étaient plus susceptibles d'être mises en œuvre avec succès, conduisant à des améliorations de l'accompagnement des patients.

2) Impliquer les médecins généralistes dans les prises de décisions concernant la prise en charge

Le PNMR 3 a réaffirmé la volonté que le MG soit un acteur majeur dans le parcours de soins (axe 7). Au cours de ces travaux, il avait été envisagé d'inclure un MG au sein d'un CRMR afin de faciliter la coordination, la communication avec les centres experts et la transmission d'informations concernant les patients. Il est néanmoins essentiel que le MG reste un acteur de proximité et qu'il soit facilement accessible pour les patients.

Une autre possibilité est l'inclusion des MG des patients lors de réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) MR. En effet, des RCP MR sont en train de se développer pour la prise en charge des MR en s'appuyant sur l'expérience et les enseignements tirés de la cancérologie (102). L'objectif à moyen terme est de systématiser la tenue de ces RCP en tant que bonne pratique.

Dans cette optique, il est intéressant de tenir compte des enseignements de ces RCP en cancérologie où l'inclusion des MG a été expérimentée (103). Cependant, le Pr Vernant, en charge du rapport pour les recommandations du 3^e plan cancer, a constaté que les mesures suggérées pour impliquer le MG sont restées peu productives. Ceci était expliqué par le retard du MG à recevoir les comptes-rendus de RCP ou d'hospitalisation, qui constituent le seul lien, et à sens unique, entre les établissements de santé et les MG. Selon lui, les relais avec la médecine de proximité sont restés insuffisants. Il recommande de transmettre au MG, par voie

informatique sécurisée, toutes les informations concernant son patient hospitalisé, de proposer au MG sa participation rémunérée à la consultation de fin de traitement, et de considérer que la participation du MG à une RCP contribue à la validation de son Développement Professionnel Continu (DPC).

Par ailleurs, il semble également nécessaire de prendre en compte les problématiques de disponibilité des MG. Le développement de l'utilisation des outils numériques de télécommunication pendant la pandémie de Covid-19 par l'ensemble des professionnels de santé pourrait faciliter l'organisation de ces échanges.

CONCLUSION

Notre travail était le premier à s'intéresser à la place du MG au sein du parcours de soins des patients porteurs de MR avec DI dans le contexte français. Nous avons pu montrer que la trajectoire des patients porteurs de MR avec anomalies du développement et DI est une trajectoire complexe et problématique. Au sein de cette trajectoire, de nombreux professionnels interviennent dans la prise en charge du patient et de sa famille, le MG étant le professionnel le plus souvent rencontré. Nous avons montré que le MG était beaucoup sollicité pour les soins intercurrents et était un soutien important pour les démarches administratives. Il pouvait également participer à la coordination des soins mais celle-ci demeurait difficile bien qu'importante pour les patients et leur famille. Sa place idéale était d'être à leurs côtés, en considérant les besoins et les attentes du patient et de son proche aidant, tout en s'intéressant à la pathologie et en apportant un soutien médical, social et psychologique adapté. Ce travail rappelle l'importance du MG dans leur prise en charge, celle-ci nécessitant des compétences intrinsèques à la profession de MG.

Afin que le MG puisse exercer pleinement ses fonctions, il est nécessaire qu'il soit accompagné dans la prise en charge par des outils lui permettant de s'informer, par les autres professionnels intervenant dans la trajectoire et possiblement par un professionnel dédié pour la coordination des soins. D'autres travaux sont nécessaires pour estimer la prévalence des MR en soins primaires et pour identifier les signaux d'alerte aidant au dépistage des MR en soins primaires. Il est important de sensibiliser les MG sur la présence de ces patients dans leur patientèle et sur la place indispensable qu'ils occupent au sein de cette trajectoire.

RÉFÉRENCES

1. Phillips WR. Zebras on the Commons: Rare Conditions in Family Practice. *J Am Board Fam Pract.* 1 juill 2004;17(4):283-6.
2. Richter T, Nestler-Parr S, Babela R, Khan ZM, Tesoro T, Molsen E, et al. Rare Disease Terminology and Definitions—A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value in Health.* 1 sept 2015;18(6):906-14.
3. European Union. Regulation (EC) N°141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. 2000.
4. Cui Y, Han J. Defining rare diseases in China. *Intractable Rare Dis Res.* mai 2017;6(2):148-9.
5. Bennett KJ, Mann JR, Ouyang L. 30-day all-cause readmission rates among a cohort of individuals with rare conditions. *Disabil Health J.* avr 2019;12(2):203-8.
6. Rare Diseases - MeSH - NCBI [Internet]. [consulté le 6 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=rare+diseases>
7. Orphanet [Internet]. Paris: INSERM US14. Orphanet: À propos des maladies rares. 2012 [consulté le 6 juin 2021]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=FR
8. Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. Paris : Direction générale de l'offre de soins. Les maladies rares. 2021 [consulté le 6 juin 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/les-maladies-rares>
9. EURORDIS - The Voice of Rare Disease Patients in Europe [Internet]. About Rare Diseases. Paris: Eurordis;2009 [consulté le 5 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.eurordis.org/about-rare-diseases>
10. García-Ribes M, Ejarque I, Arenas E, Martín V. [New challenges: general practitioners faced with « rare diseases »]. *Aten Primaria.* 30 avr 2006;37(7):369-70.
11. van de Laar FA, Bor H, van de Lisdonk EH. Prevalence of zebras in general practice: data from the Continuous Morbidity Registration Nijmegen. *Eur J Gen Pract.* 2008;14 Suppl 1:44-6.

12. European Commission [Internet]. Rare diseases. Public Health – European Commission. 2016 [consulté le 5 juin 2021]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/non_communicable_diseases/rare_diseases_en
13. Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) – an NCATS Program [Internet]. FAQs About Rare Diseases [consulté le 6 juin 2021]. Disponible sur: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/pages/31/faqs-about-rare-diseases>
14. Boat TF, Field MJ, editors. Rare diseases and orphan products: Accelerating research and development. Washington (DC): National Academies Press (US); 2010
15. 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.* févr 2020;28(2):165-73.
16. AnDDI-Rares [Internet]. Dijon: CHU de Dijon [consulté le 23 août 2021]. Disponible sur: <http://anddi- rares.org/qui-sommes-nous/presentation.html>
17. Moeschler JB, Shevell M, COMMITTEE ON GENETICS. Comprehensive Evaluation of the Child With Intellectual Disability or Global Developmental Delays. *PEDIATRICS.* 1 sept 2014;134(3):e903-18.
18. Maulik PK, Mascarenhas MN, Mathers CD, Dua T, Saxena S. Prevalence of intellectual disability: a meta-analysis of population-based studies. *Res Dev Disabil.* avr 2011;32(2):419-36.
19. EURORDIS - The Voice of Rare Disease Patients in Europe [Internet]. Who We Are. Paris: Eurordis;2009 [consulté le 7 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.eurordis.org/who-we-are>
20. Disease Information from NORD, National Organization for Rare Disorders, Inc. [Internet]. 2009 [consulté le 8 juin 2021]. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20090217225011/http://rarediseases.org/info/about.html>
21. Union Européenne. Recommandation du Conseil du 8 juin 2009 relative à une action dans le domaine des maladies rares. 2009.
22. Mazzucato M, Visonà Dalla Pozza L, Minichiello C, Manea S, Barbieri S, Toto E, et al. The Epidemiology of Transition into Adulthood of Rare Diseases Patients: Results from a Population-Based Registry. *Int J Environ Res Public Health.* oct 2018;15(10).
23. Annemans L, Aymé S, Le Cam Y, Facey K, Gunther P, Nicod E, et al. Recommendations from the European Working Group for Value Assessment and Funding Processes in Rare Diseases (ORPH-VAL). *Orphanet J Rare Dis.* 10 mars 2017;12(1):50.

24. Angelis A, Tordrup D, Kanavos P. Socio-economic burden of rare diseases: A systematic review of cost of illness evidence. *Health Policy Amst Neth.* juill 2015;119(7):964-79.
25. Rode J. Rare Diseases: Understanding this Public Health Priority. *Rare Dis.* 2005;14.
26. Grier J, Hirano M, Karaa A, Shepard E, Thompson JLP. Diagnostic odyssey of patients with mitochondrial disease: Results of a survey. *Neurol Genet.* avr 2018;4(2):e230.
27. Global Commission – to End the Diagnostic Odyssey for Children with a Rare Disease [Internet]. Ending the Diagnostic Odyssey for Children with a Rare Disease. [consulté le 31 mai 2021]. Disponible sur: globalrarediseasecommission.com/Report
28. EURORDIS AK, Faurisson F. The voice of 12,000 patients. experiences and expectations of rare disease patients on diagnosis and care in Europe. EURORDIS-Rare Diseases Eu; 2009.
29. Eurordis Survey of the Delay in Diagnosis for 8 Rare Diseases in Europe ('EurordisCare 2') [Internet]. Eurordis: 2006 [consulté le 8 juin 2021]. Disponible sur : http://www.eurordis.org/IMG/pdf/Fact_Sheet_Eurordiscare2.pdf
30. Hendriksz C. Rare Disease Impact Report: Insights from patients and the medical community. 1 juin 2013;
31. Rare Disease UK [Internet]. The Rare Reality – an insight into the patient and family experience of rare disease. 2016. [consulté le 7 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.raredisease.org.uk/media/1588/the-rare-reality-an-insight-into-the-patient-and-family-experience-of-rare-disease.pdf>
32. Koning Boudewijnstichting (KBS) [Internet]. ZOOM zeldzame ziekten: nieuwe perspectieven op gelijke kansen. Brussel: Koning Boudewijnstichting; 2014 [consulté le 7 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.college-genetics.be/pdf/ZoomPresentatieZeldzameZiektenFunds.pdf>
33. Miteva T, Jordanova R, Iskrov G, Stefanov R. General knowledge and awareness on rare diseases among general practitioners in Bulgaria. *Georgian Med News.* avr 2011;(193):16-9.
34. Jones DEJ, Sturm E, Lohse AW. Access to care in rare liver diseases: New challenges and new opportunities. *J Hepatol.* mars 2018;68(3):577-85.
35. Modi AC, Marciel KK, Slater SK, Drotar D, Quittner AL. The Influence of Parental Supervision on Medical Adherence in Adolescents With Cystic Fibrosis: Developmental Shifts From Pre to Late Adolescence. *Child Health Care.* 28 févr 2008;37(1):78-92.

36. Reed-Knight B, Lewis JD, Blount RL. Association of disease, adolescent, and family factors with medication adherence in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Psychol.* avr 2011;36(3):308-17.
37. Yeung E, Kay J, Roosevelt GE, Brandon M, Yetman AT. Lapse of care as a predictor for morbidity in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 28 mars 2008;125(1):62-5.
38. Bryden KS, Peveler RC, Stein A, Neil A, Mayou RA, Dunger DB. Clinical and psychological course of diabetes from adolescence to young adulthood: a longitudinal cohort study. *Diabetes Care.* sept 2001;24(9):1536-40.
39. Bloom SR, Kuhlthau K, Van Cleave J, Knapp AA, Newacheck P, Perrin JM. Health care transition for youth with special health care needs. *J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med.* sept 2012;51(3):213-9.
40. Blum RW, Garell D, Hodgman CH, Jorissen TW, Okinow NA, Orr DP, et al. Transition from child-centered to adult health-care systems for adolescents with chronic conditions: A position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health.* 1 nov 1993;14(7):570-6.
41. Crone MR, van Spronsen FJ, Oudshoorn K, Bekhof J, van Rijn G, Verkerk PH. Behavioural factors related to metabolic control in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28(5):627-37.
42. Wijlaars LPMM, Hardelid P, Guttman A, Gilbert R. Emergency admissions and long-term conditions during transition from paediatric to adult care: a cross-sectional study using Hospital Episode Statistics data. *BMJ Open.* 22 juin 2018;8(6):e021015.
43. Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet] Améliorer la coordination des soins : comment faire évoluer les réseaux de santé. Paris : Direction générale de l'offre de soins. [consulté le 7 juin 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_reseaux_de_sante.pdf
44. Byrne N, Turner J, Marron R, Lambert DM, Murphy DN, O'Sullivan G, et al. The role of primary care in management of rare diseases in Ireland. *Ir J Med Sci.* août 2020;189(3):771-6.
45. France. Loi n° 75-534 du 30 juin 1975 d'orientation en faveur des personnes handicapées. [consulté le 7 juin 2021]: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000333976>.
46. France. Loi n° 87-517 du 10 juillet 1987 en faveur de l'emploi des travailleurs handicapés. [consulté le 7 juin 2021]: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000512481>.

47. France. Loi n° 2005-102 du 11 février 2005 pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées. [consulté le 7 juin 2021]: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000809647>.
48. Le Cam Y. L'action de la France en Europe et ce que l'Europe peut inspirer à la France, du point de vue des malades. médecine/sciences. mai 2018;34:52-5.
49. France. Ministère des Solidarités et de la Santé. Plan national maladies rares 2005-2008. [consulté le 7 juin 2021]: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_maladies_rares_2005-2008.pdf
50. France. Ministère des Solidarités et de la Santé. Plan national maladies rares 2011-2014. [consulté le 7 juin 2021]: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_maladies_rares_2011-2014.pdf
51. France. Ministère des Solidarités et de la Santé. Plan national maladies rares 2018-2022. [consulté le 7 juin 2021]: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnmr_3_v25-09pdf.pdf
52. OMS - Déclaration d'Alma-Ata sur les soins de santé primaires [Internet]. WHO. World Health Organization; [consulté le 7 juin 2021]. Disponible sur: https://www.who.int/topics/primary_health_care/alma_ata_declaration/fr/
53. World Health Organization - Regional Office for Europe [Internet]. Main terminology. [consulté le 7 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/Health-systems/primary-health-care/main-terminology>
54. Crismer A, Belche J-L, Vennet J-LV der. Les soins de santé primaires, plus que des soins de première ligne. Sante Publique (Bucur). 12 août 2016;Vol. 28(3):375-9.
55. France. Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. [consulté le 7 juin 2021]: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000020879475/>
56. Friedberg MW, Hussey PS, Schneider EC. Primary care: a critical review of the evidence on quality and costs of health care. Health Aff Proj Hope. mai 2010;29(5):766-72.
57. Allen DJ, Heyrman PJ. La définition européenne de la médecine générale – médecine de famille. Wonca Europe. 2002.
58. L. C, P. B, Huez J-F, B. S, Ghasarossian C, Zerbib Y, et al. Définitions et descriptions des compétences en médecine générale. 1 janv 2013;
59. Macinko J, Starfield B, Shi L. The Contribution of Primary Care Systems to Health Outcomes within Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) Countries, 1970–1998. Health Serv Res. juin 2003;38(3):831-65.

60. European Commission [Internet]. State of Health in the EU – Companion Report. 2017. [consulté le 1 juin 2021]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/state/docs/2017_companion_en.pdf
61. Atherton A. Primary care for patients with rare chronic illnesses: An interview study. *Eur J Gen Pract.* janv 1997;3(2):58-61.
62. Phillips WR, Haynes DG. The domain of family practice: scope, role, and function. *Fam Med.* avr 2001;33(4):273-7.
63. McIntyre FL. One in a million: when extraordinary cases occur in an ordinary practice. *J Fam Pract.* janv 1993;36(1):17-8.
64. Bihouee N, Bihouee T, Bonneau D, Kremp O. SFP PC-30 - Les maladies rares vues par les médecins généralistes : enquête dans le Maine et Loire (49). *Arch Pédiatrie.* 1 mai 2014;21(5, Supplement 1):920.
65. Knight AW, Senior TP. The common problem of rare disease in general practice. *Med J Aust.* 17 juill 2006;185(2):82-3.
66. L'Assurance Maladie - ameli.fr [Internet]. Le médecin traitant et le parcours de soins coordonnés. [consulté le 21 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/remboursements/etre-bien-rembourse/medecin-traitant-parcours-soins-coordonnes>
67. Boffin N, Swinnen E, Wens J, Urbina M, Van der Heyden J, Van Casteren V. General Practice Care for Patients with Rare Diseases in Belgium. A Cross-Sectional Survey. *Int J Environ Res Public Health.* 5 juin 2018;15(6).
68. Jo A, Larson S, Carek P, Peabody MR, Peterson LE, Mainous AG. Prevalence and practice for rare diseases in primary care: a national cross-sectional study in the USA. *BMJ Open.* 1 avr 2019;9(4):e027248.
69. Vandeborne L, van Overbeeke E, Dooms M, De Beleyr B, Huys I. Information needs of physicians regarding the diagnosis of rare diseases: a questionnaire-based study in Belgium. *Orphanet J Rare Dis.* 4 mai 2019;14(1):99.
70. Collège de la Médecine générale [Internet]. Maladies rares :mise à disposition de documents ressources pour les médecins généralistes – Enquête sur les maladies rares. [consulté le 9 juin 2021]. Disponible sur: <https://lecmg.fr/wp-content/uploads/2020/10/Resultats-enquete-MG-sur-les-Maladies-rares-2020.pdf>
71. Johnson JK, Farnan JM, Barach P, Hesselink G, Wollersheim H, Pijnenborg L, et al. Searching for the missing pieces between the hospital and primary care: mapping the patient process during care transitions. *BMJ Qual Saf.* déc 2012;21 Suppl 1:i97-105.

72. García-Ribes M, Ejarque I, Arenas E, Martín V. [New challenges: general practitioners faced with « rare diseases »]. *Aten Primaria*. 30 avr 2006;37(7):369-70.
73. France. Haut conseil de la santé publique. Evaluation du plan national maladies rares 2011-2016. Mai 2016. [consulté le 7 juin 2021]: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/hcsp_pnmr2_evaluation.pdf
74. Guével M-R, Pommier J. Recherche par les méthodes mixtes en santé publique : enjeux et illustration. *Sante Publique (Bucur)*. 12 avr 2012;Vol. 24(1):23-38.
75. L'Assurance Maladie - ameli.fr [Internet]. Rééducation du langage oral de l'enfant. [consulté le 21 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/trouble-expression-langage-oral-enfant/traitement>
76. Henderson A, Lynch SA, Wilkinson S, Hunter M. Adults with Down's syndrome: the prevalence of complications and health care in the community. *Br J Gen Pract*. 1 janv 2007;57(534):50-5.
77. Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet] L'offre de soins. Paris : Direction générale de l'offre de soins DGOS. 2021 [consulté le 24 août 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/l-offre-de-soins>
78. Dufour S. L'enquête de terrain en sciences sociales. L'approche monographique et les méthodes qualitatives. 1991;218.
79. Strauss A. La trame de la négociation: sociologie qualitative et interactionnisme, textes réunis par Isabelle BASZANGER. Paris, L'Harmattan. 1992:320.
80. Raina P, O'Donnell M, Schwellnus H, Rosenbaum P, King G, Brehaut J, et al. Caregiving process and caregiver burden: Conceptual models to guide research and practice. *BMC Pediatr*. 14 janv 2004;4(1):1.
81. Aneshensel CS, Pearlin LI, Mullan JT, Zarit SH, Whitlatch CJ. Profiles in Caregiving: The Unexpected Career. Elsevier; 1995. 406 p.
82. Lindgren CL. The Caregiver Career. *Image J Nurs Sch*. 1993;25(3):214-9.
83. Baqué M, Colineaux H, Dreyfus I, Mesthé P, Mazereeuw-Hautier J. Why is it so difficult for GPs to effectively manage patients with rare skin diseases? *Presse Médicale*. 1 déc 2019;48(12):e382-8.
84. NCMN - National Case Management Network [Internet]. Toronto: NCMN. Canadian standards of practice for case management. 2009 [consulté le 19 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.ncmn.ca/resources/documents/english%20standards%20for%20web.pdf>

85. France. Ministère des Solidarités et de la Santé. Plan Alzheimer 2008-2012 [consulté le 19 sept 2021]: https://www.cnsa.fr/documentation/plan_alzheimer_2008-2012-2.pdf
86. Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. Accompagnement à l'autonomie en santé. 2021 [consulté le 20 oct 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/parcours-des-patients-et-des-usagers/accompagnement-a-l-autonomie-en-sante/>
87. AFM-Téléthon [Internet]. 1988 – 2018 : De la création des Référents Parcours de Santé à la reconnaissance d'un modèle d'accompagnement innovant. 2018 [consulté le 20 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.afm-telathon.fr/actualites/1988-2018-creation-referents-parcours-sante-reconnaissance-modele-accompagnement-innovant>
88. « Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Trisomie 21 ». France: Haute Autorité de Santé, 2020. [consulté le 21 oct 2021]: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-01/pnds_trisomie_21.pdf
89. « Syndrome de Prader-Willi - Protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares ». France: Haute Autorité de Santé, mai 2012. [consulté le 21 oct 2021]: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-06/ald_hors_liste_-_pnds_sur_le_syndrome_de_prader-willi.pdf
90. Rapport CNSA version finale - Evaluation de la prise en charge médicale et socio-éducative de patients jeunes, porteurs d'anomalies chromosomiques, présentant un trouble des apprentissages ou une déficience intellectuelle [Internet]. [consulté le 21 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.generation22.fr/wp-content/uploads/2016/08/Rapport-CNSA-1-version-finale.pdf>
91. Dickinson JA. Lesser-spotted zebras: Their care and feeding. *Can Fam Physician*. 1 août 2016;62(8):620-1.
92. Elliott E, Zurynski Y. Rare diseases are a « common » problem for clinicians. *Aust Fam Physician*. sept 2015;44(9):630-3.
93. Cassou M, Mousquès J, Franc C. Exercer en maison de santé pluriprofessionnelle a un effet positif sur les revenus des médecins généralistes. France : Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques; mai 2021. 7 p. Études et Résultats no. 1193.
94. Dudding-Byth T. A powerful team: the family physician advocating for patients with a rare disease. *Aust Fam Physician*. sept 2015;44(9):634-8.
95. Evans WR, Rafi I. Rare diseases in general practice: recognising the zebras among the horses. *Br J Gen Pract*. 1 nov 2016;66(652):550-1.

96. Vries E de, Fransen L, Aker M van den, Meijboom BR. Preventing gatekeeping delays in the diagnosis of rare diseases. *Br J Gen Pract*. 1 mars 2018;68(668):145-6.
97. Crowe A, McAneney H, Morrison PJ, Cupples ME, McKnight AJ. A quick reference guide for rare disease: supporting rare disease management in general practice. *Br J Gen Pract*. 29 avr 2020;70(694):260-1.
98. Genetic and Rare Disease Network. [Internet]. Red Flags for Genetic and Rare Disease [consulté le 1 nov 2021]. Disponible sur: <https://gardn.org.au/health-professionals/red-flags-genetic-rare-disease/>
99. Terry SF, Krokosky A. Rare conditions: where do primary care and genetic diseases intersect? *JAAPA Off J Am Acad Physician Assist*. nov 2010;23(11):63-4.
100. Sévêque M-A. Quelle place pour le médecin généraliste dans la prise en charge des maladies rares? Analyse des attentes de patients atteints de maladies lysosomales. [Thèse d'exercice]. Paris: Université de Paris Descartes; 2014.
101. Brazil K, Sussman J, Bainbridge D, Whelan T. Who Is Responsible? The Role of Family Physicians in the Provision of Supportive Cancer Care. *J Oncol Pract*. janv 2010;6(1):19-24.
102. Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet] Note d'information no DGOS/DIR/PF5/2019/148 du 28 juin 2019 relative aux lignes directrices nationales pour la mise en œuvre d'un outil de gestion des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) au sein des filières de santé, centres de référence, centres de compétences et centres de ressources et de compétences dans le domaine des maladies rares. Paris : Direction générale de l'offre de soins DGOS. 2019 [consulté le 21 oct 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2019/19-07/ste_20190007_0000_0066.pdf
103. Vernant JP. Recommandations pour le troisième plan cancer. Juillet 2013. [consulté le 21 oct 2021]: <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Recommandations-pour-le-3e-plan-cancer.pdf>

ANNEXES

ANNEXE 1. Guide d'entretien professionnels de terrain

Professionnels de terrain

1) Se présenter, présenter le projet

2) Activité

- Pour commencer, pouvez-vous vous présenter ?
 - pouvez-vous décrire votre parcours professionnel et votre métier : quelles sont vos missions ?
 - pouvez-vous décrire la structure dans laquelle vous travaillez actuellement ?
 - Depuis quand travaillez-vous dans cette structure ?
- Concernant les enfants /ado atteints de T21 que vous prenez en charge
 - Quel est le profil des enfants que vous accueillez sur le plan médical (physique, intellectuel, cognitif), en termes de scolarisation (niveau scolaire)
 - Quelle est la situation familiale des enfants/ado atteints de T21 ? (fratrie, situation matrimoniale des parents (famille mono parentale ou pas par exemple), situation socio-économique des parents, lieu de résidence)
 - les enfants /ado atteints de T21 sont-ils actuellement tous pris en charge dans une structure médico-sociale ?
 - Quelle proportion n'est pas prise en charge ?
 - Savez-vous pourquoi ?

3) Coordination

- Comment se situe votre intervention par rapport à celle des autres professionnels du secteur médical et médico-social (en amont, en aval) ?

- Selon vous, comment fonctionne la coordination avec les professionnels de santé et médico-sociaux dans le cadre de la prise en charge de la T21 ?
 - Quelles en sont les conséquences pour les enfants ? Pour les familles ? Pour les professionnels eux-mêmes ?
 - Quels seraient les éléments à mettre en place pour améliorer cette coordination ?
- Quels sont vos liens avec les associations et quel est l'impact des différentes associations sur votre travail ?

4) Guidelines / parcours

- Existe-t-il des recommandations concernant le processus d'orientation des enfants/ado atteints de trisomie ?
- En pratique, comment se fait le processus d'orientation des enfants atteints de T21 ?
 - Quelles sont les conditions d'orientation ?
 - Quels vont être les déterminants du choix de l'orientation ?
- Quel est le parcours type de ces enfants, existe-il un parcours type selon un profil type ?
- Quel est le rôle des parents dans ce processus d'orientation ?
 - Comment les parents peuvent-ils s'informer sur le sujet ?

5) Structures/aides financières

- Comment percevez-vous les structures existantes pour la prise en charge des enfants T21 ?
 - sont-elles suffisantes en nombre ?
 - sont-elles adaptées ou pas par rapport aux spécificités de la maladie ? Si non pourquoi ?
 - sont-elles trop ou pas assez spécialisées ?

- Comment percevez-vous les aides financières existantes pour la prise en charge des enfants T21 ?
 - sont-elles suffisantes ?
 - sont-elles facilement accessibles et adaptées aux besoins des familles/des enfants ?

6) Ressenti général

- Quel est votre ressenti concernant la prise en charge médico-sociale des enfants atteints de T21 ?
- Quelles sont selon vous les principales difficultés associées à la prise en charge médico-sociale des enfants/ado atteints de T21 ?
 - Comment expliquez-vous ces difficultés ?
- Quels sont les progrès réalisés jusqu'à présent ?
 - Quels sont les progrès à réaliser dans ce domaine ?

ARS

1) Se présenter, présenter le projet

2) Activité

- Pour commencer, pouvez-vous vous présenter ?
- Pouvez-vous décrire votre parcours professionnel et votre métier ? Quelles sont vos missions ?
- Pouvez-vous décrire la structure dans laquelle vous travaillez actuellement ? Son rôle ?
- Depuis quand travaillez-vous dans cette structure ?

Avez-vous l'occasion d'être en contact avec des enfants/familles ? Dans ce cas,

-Quel est le profil de ces enfants sur le plan médical (physique, intellectuel, cognitif), en termes de scolarisation (niveau scolaire)

-Quelle est la situation familiale des enfants/ado atteints de T21 ? (fratrie, situation matrimoniale des parents (famille mono parentale ou pas par ex), situation socio-économique des parents, lieu de résidence)

-les enfants/ado atteints de t21 avec lesquels vous êtes en contact sont-ils actuellement tous pris en charge dans une structure médico-sociale ?

→Quelle proportion n'est pas prise en charge ?

→Savez-vous pourquoi ?

3) Coordination

- Comment fonctionne la coordination avec les professionnels de santé dans le cadre de la prise en charge de la t21 et du handicap de manière plus générale ?
 - Quelles en sont les conséquences pour les enfants ? Pour les familles ? Pour les professionnels eux même ?
 - Quels seraient les éléments à mettre en place pour l'améliorer ?
 - Quel est le rôle de l'ARS dans cette coordination (son amélioration) ?

- Quels sont vos liens avec les associations et quel est l'impact des différentes associations sur votre travail ?
-sur cette coordination ?

4) Guidelines / parcours

- Comment se fait le processus d'orientation des enfants atteints de trisomie 21/de handicap ?
- Existe-t-il des recommandations concernant le processus d'orientation des enfants/ado atteints de trisomie 21 ?
- En pratique, comment se fait le processus d'orientation des enfants atteints de t21 ?
 - Quelles sont les conditions d'orientation ?
 - Quels vont être les déterminants du choix de l'orientation ?
- Quel est le parcours type de ces enfants, existe-il un parcours type selon un profil type ?
- Quel est le rôle des parents dans ce processus d'orientation ?
 - Comment les parents peuvent-ils s'informer sur le sujet ?
- **Quel rôle spécifique l'ARS a-t-elle dans les politiques de prise en charge des enfants/ado atteints de T21 ?**

5) Structures/aides financières

- Comment percevez-vous les structures existantes pour la prise en charge des enfants T21 ?
 - sont-elles suffisantes en nombre ?
 - sont-elles adaptées ou pas par rapport aux spécificités de la maladie ? Si non pourquoi ?
 - sont-elles trop ou pas assez spécialisées ?
- Comment percevez-vous les aides financières existantes pour la prise en charge des enfants T21 ?
 - sont-elles suffisantes ?

- sont-elles facilement accessibles et adaptées aux besoins des familles/des enfants ?

6) Ressenti général

- Quel est votre ressenti concernant la prise en charge médico-sociale des enfants atteints de trisomie 21 ?
- Quelles sont selon vous les principales difficultés associées à la prise en charge médico-sociale des enfants/ado atteints de T21 ?
 - comment expliquez-vous ces difficultés ?
- Quels sont les progrès réalisés jusqu'à présent ?
 - Quels sont les progrès à réaliser dans ce domaine ?

ANNEXE 3. Grille d'entretien étude 3.

Question de recherche : Quelle place occupe le médecin généraliste au sein du parcours de soins du patient porteur de maladies rares ?

1) Thématique diagnostic et rôle du med ge dans le diagnostic

Pouvez-vous me raconter comment s'est passé/se passe le diagnostic de la pathologie ?

- personnes impliquées (familles, professionnels de santé, médecin généraliste)
- outils/examens réalisés
- délai

2) Thématique suivi

Pouvez-vous me raconter comment se passe le suivi du patient actuellement ? Comment se passe la prise en charge du patient ?

- personnes impliquées (spécialistes/paramed/médecin généraliste)
- coordination
- lieu de prise en charge
- lien avec CR et CC

3) Thématique place du MG

Quel est le rôle du médecin généraliste ?

- attentes envers le médecin généraliste
- « Si vous deviez définir un référent médical, qui cela serait ? »**

4) Thématique connaissances/ compétences et intérêt pour la pathologie

Etes-vous à l'aise avec votre niveau connaissance sur la pathologie/des professionnels intervenant dans la prise en charge ?

Comment estimez-vous votre niveau de connaissances sur la pathologie et sa prise en charge ?

Celles des autres personnes intervenant dans la prise en charge ?

Selon vous, quelle est l'importance d'avoir des connaissances sur la pathologie pour la prise en charge (pour vous/pour les autres personnes impliquées) ?

- médecin généraliste

Comment complétez-vous vos connaissances sur la pathologie et sa prise en charge ?

- formation, associations, orphanel, patient, CR, professionnels de santé etc)
- patient expert ?

5) Thématique ressenti suivi

***D'une manière générale, quel ressenti avez-vous concernant la prise en charge du patient ?
(facilités, difficultés) ?***

- comment vous sentez-vous ? accompagné/seul
- qu'est ce qui suffisant/manquant ? (aides, informations)
- confiance en vous-même pour la prise en charge/envers les autres

Title: The place of the general practitioner within the care pathway of patients with rare diseases: example of patients from the AnDDI-Rares network

Keywords: primary care, general practitioner, rare diseases, patient care management, case management

Abstract: The management of patients with rare diseases (RD) presents many challenges including diagnosis, care coordination and orientation in the health system. The general practitioner (GP) is a central actor in the management of patients, but he is not always the referring physician for patients with RD.

The aim of this work was therefore to determine the place of the GP within the care pathway of patients with RD with the example of the patients from the AnDDI-Rares network (national network for rare diseases dedicated to diseases with somatic and cognitive developmental anomalies).

Our work is composed of three studies: the first two studies aimed to describe the care pathway of patients in the AnDDI-Rares network. The first study was quantitative and was based on data from patients with Prader-Willi syndrome from the CNSA study.

The second study was a mixed study with an explanatory sequential design. The quantitative part used the analysis of data from patients with Down's syndrome from the CNSA study and was completed by a qualitative study with professionals from the medico-social sector. The third study aimed to identify the place of the GP within this care pathway. It was based on a qualitative study with monographs of patients with RD and professionals involved in their care.

The trajectory of patients with RD with developmental anomalies and intellectual disabilities is a complicated and problematic trajectory. The ideal place of the GP within this trajectory is to be alongside the patient and his family by keeping a holistic approach and by providing adapted medical, social or psychological support. He will be all the more a privileged actor in the care process that he will be involved in the care coordination with the other actors.

Titre : La place du médecin généraliste au sein du parcours de soins des patients porteurs de maladies rares : exemple des patients de la filière AnDDI-Rares

Mots clés : soins primaires, médecin généraliste, maladies rares, gestion des soins aux patients, prise en charge personnalisée du patient

Résumé :

La prise en charge des patients porteurs de maladies rares (MR) présente de nombreux défis incluant la recherche diagnostique, la coordination des soins et l'orientation au sein du système de soins. Le médecin généraliste (MG) est l'acteur central de la prise en charge des patients mais il n'est pas toujours le médecin référent des patients porteurs de MR.

L'objectif de ce travail était donc de déterminer la place du MG au sein du parcours de soins des patients porteurs de MR en prenant l'exemple des patients de la filière AnDDI-Rares (filiale de santé nationale maladies rares dédiée aux maladies avec anomalies du développement somatique et cognitif).

Notre travail de thèse était composé de trois études : les deux premières études avaient pour objectif de décrire le parcours de soins des patients de la filière AnDDI-Rares. La première d'entre elles était quantitative et a été réalisée à partir des données des patients porteurs du syndrome de Prader-Willi de l'étude CNSA ;

la deuxième était une étude mixte de type séquentiel explicatif. La partie quantitative correspondait à l'analyse des données des patients porteurs de trisomie 21 de l'étude CNSA et a été complétée par une étude qualitative auprès de professionnels du secteur médico-social. La troisième étude avait pour objectif d'identifier la place occupée par le MG au sein de ce parcours de soins. Elle a été réalisée à partir d'une étude qualitative par monographies auprès de patients de la filière et des professionnels intervenant dans leur parcours.

La trajectoire des patients porteurs de MR avec anomalies du développement et déficience intellectuelle est une trajectoire complexe et problématique. La place idéale du MG au sein de cette trajectoire se trouve aux côtés du patient et de sa famille, en les considérant dans leur globalité et en leur apportant un soutien médical, social et psychologique adapté. Il sera d'autant plus un acteur privilégié dans le processus de soins qu'il sera impliqué dans la coordination des soins avec les autres acteurs.