



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

GUIDE MÉTHODOLOGIQUE

Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares

Octobre 2012

Ce guide est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé

Service documentation – information des publics
2, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

1. Introduction.....	4
1.1 Contexte	4
1.2 Objectif d'un PNDS.....	4
1.3 Les documents attendus	4
1.4 Les acteurs	6
2. Processus d'élaboration du PNDS	7
2.1 Cadrage du projet et déclaration d'intention	7
2.2 Rédaction du PNDS et de son argumentaire scientifique.....	8
2.3 Diffusion du PNDS.....	10
3. Financement/conflits d'intérêts	10
4. Actualisation du PNDS	11
Annexe 1. Grille d'évaluation de la qualité méthodologique d'un PNDS	13
Annexe 2. Sources d'informations à consulter	15
Annexe 3. Modèle de présentation de la stratégie de recherche bibliographique et des preuves scientifiques	17
Annexe 4. Modèles de présentation des recommandations, revues systématiques ou études cliniques.....	18
Participants	19
Fiche descriptive	21

1. Introduction

1.1 Contexte

La production de protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS) par les experts des centres de référence maladies rares a été prévue initialement dans le premier plan national maladies rares 2005-2008 et confirmée dans le deuxième plan national maladies rares 2011-2014. L'axe A-3 du plan 2011-2014 prévoit l'élaboration de PNDS par les centres de référence et de compétence, à l'aide d'une méthode proposée par la Haute Autorité de Santé (HAS) :

- reposant « sur la recherche des preuves scientifiques et sur la concertation de tous les acteurs concernés » ;
- prenant en compte les recommandations ou protocoles français ou internationaux existants (adaptés au contexte français le cas échéant).

Ce guide a pour objectif de décrire les principes méthodologiques et le processus d'élaboration d'un PNDS. Il actualise le guide « Méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins et de la liste des actes et prestations par le centre de référence d'une maladie rare » publié par la HAS en mars 2006.

Ce guide s'adresse aux centres de référence et de compétence maladies rares qui souhaitent élaborer un PNDS.

1.2 Objectif d'un PNDS

L'objectif d'un PNDS est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'une maladie rare donnée. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés (voir paragraphe 2.2).

Le PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin-conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint d'une maladie rare. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

1.3 Les documents attendus

Deux types de documents sont attendus : l'argumentaire scientifique et le PNDS.

► L'argumentaire scientifique

Il comporte :

- la stratégie de recherche bibliographique, la liste des participants à l'élaboration du PNDS en mentionnant les éventuels conflits d'intérêts et leur gestion, les modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire (réunion physique, visioconférence ou e-meeting) ;

- l'analyse critique et la synthèse de la littérature (incluant les références des études) : l'analyse de la littérature doit permettre d'étayer le contenu du PNDS et faciliter l'actualisation ;
- la liste des références bibliographiques retenues pour rédiger le PNDS.

L'analyse de la littérature doit s'attacher à :

- décrire le contenu des recommandations ou protocoles de prise en charge français ou internationaux existants en précisant leurs modalités d'élaboration et leurs limites ;
- apporter des informations objectives et structurées sur les points essentiels, notamment sur :
 - les traitements en apportant un éclairage particulier aux médicaments et aux dispositifs médicaux non remboursés ou hors autorisation de mise sur le marché, ceux dont le rapport bénéfice/risque est incertain, ceux particulièrement coûteux ou de diffusion récente,
 - les examens complémentaires, en particulier invasifs ou irradiants (intérêt diagnostique et risques),
 - les éléments de prise en charge, en particulier ceux qui ne font pas consensus parmi les experts de la maladie,
 - les éléments de prise en charge figurant dans les recommandations mais nécessitant une actualisation,
 - tout autre élément autant que de besoin.

► Le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS)

Le PNDS est présenté selon une trame prédéfinie, comportant par ordre au minimum les parties suivantes (voir document « matrice PNDS », téléchargeable sur le site de la HAS) :

- la synthèse destinée au médecin traitant¹ (1 à 2 pages) : résumé de la maladie et de sa prise en charge diagnostique et thérapeutique, signes cliniques devant faire évoquer le diagnostic, place du médecin traitant dans la prise en charge, « ce qu'il faut faire et ne pas faire », contacts utiles (adresses Internet du(des) centre(s) de référence, du(des) association(s) de patients, Orphanet, etc.) ;
- l'introduction (1 page maximum) : elle comporte des informations générales sur la maladie (définition, étiologie, données d'incidence, de prévalence, etc.) ;
- la description des différentes étapes de la prise en charge en précisant pour chaque étape les objectifs, les professionnels impliqués, les modalités de coordination entre ces professionnels et le contenu de la prise en charge :
 - étape de diagnostic et évaluation initiale : éléments faisant suspecter le diagnostic, confirmation du diagnostic, évaluation de la sévérité de la maladie, recherche de comorbidités, évaluation du pronostic, recherche de contre-indications au traitement, annonce du diagnostic et information du patient, conseil génétique, etc.,
 - étape de prise en charge thérapeutique (médicale et paramédicale),
 - étape de suivi,
 - étape de prise en charge des complications ou de certaines situations particulières (grossesse, diagnostic prénatal, diagnostic préimplantatoire, voyages, etc.), le cas échéant ;
- s'ils existent, les arbres décisionnels en vue du diagnostic biologique/génétique (insertion des arbres eux-mêmes ou du lien Internet).

Le PNDS est daté.

Il comporte de 10 à 20 pages (hors annexes).

Les annexes comprennent au minimum la liste des participants à l'élaboration du PNDS ainsi que la liste et les coordonnées des centres de référence et de compétence et des associations de

¹ Médecin désigné par le patient auprès de la caisse d'assurance maladie

patients. Elles peuvent également inclure d'autres éléments utiles à la mise en œuvre du protocole (tableaux de synthèse, classifications, exemples de courrier pour le médecin traitant, etc.).

1.4 Les acteurs

► Le(s) coordonnateur(s) du PNDS

L'élaboration du PNDS est sous la responsabilité d'un OU deux coordonnateurs désignés au sein du(des) centre(s) de référence et de compétence, dont au moins un membre d'un centre de référence.

Celui(ceux)-ci a(ont) pour missions de :

- réaliser le cadrage du thème ;
- désigner les rédacteurs (dont il(s) peut(peuvent) faire partie) ;
- constituer le groupe de travail multidisciplinaire ;
- s'assurer que tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêts ;
- assurer la finalisation et la diffusion du PNDS.

► Les rédacteurs du PNDS

Il peut s'agir du(des) coordonnateur(s), d'un ou de plusieurs membres du(des) centre(s) de référence et de compétence, voire d'autres professionnels participant à la prise en charge de la maladie. Le nombre de rédacteurs est compris entre 1 et 5, voire plus en cas de maladie multi-organes.

Les rédacteurs sont chargés de :

- la recherche bibliographique (cf. paragraphe 2.2) ;
- l'analyse et la synthèse de la littérature ;
- la rédaction d'une première version du PNDS avec des propositions de prise en charge ;
- la finalisation du PNDS.

► Le groupe de travail multidisciplinaire

Un groupe de travail multidisciplinaire, comportant 7 à 15 membres (différents du(des) coordonnateur(s) et des rédacteurs)², est constitué par le(s) coordonnateur(s) du PNDS. Il est composé :

- de professionnels de santé (médicaux et paramédicaux) qui interviennent à l'une des étapes de la prise en charge des patients atteints de la maladie rare :
 - ce qui implique d'inclure au minimum des membres des centres de référence et de compétence et en fonction de la maladie tout autre professionnel, libéral ou hospitalier, intervenant habituellement dans la prise en charge
 - au besoin, le(s) coordonnateur(s) fera(ont) appel aux sociétés savantes ou conseils nationaux professionnels concernés pour constituer le groupe de travail,
 - la consultation/participation d'experts européens ou internationaux peut être utile,
 - l'avis d'un médecin généraliste, et/ou d'un pédiatre de ville dans le cas d'une maladie pédiatrique, est impératif, notamment concernant la synthèse destinée au médecin traitant. Cet avis peut être recueilli par courrier,

² Ces effectifs sont donnés à titre indicatif et peuvent être revus en fonction de la prévalence de la maladie, du nombre de centres de référence/compétence et de professions/disciplines impliqués.

- pour des maladies révélées à l'âge pédiatrique, le groupe doit non seulement comporter des professionnels spécialistes de la prise en charge de l'enfant mais également des professionnels spécialistes de l'adulte afin d'organiser le relais pédiatrie-médecine adulte ;
- d'autres professionnels (par exemple, un psychologue) intervenant habituellement dans la prise en charge ;
- de représentants d'associations de patients ou d'usagers ; le cas échéant, en l'absence d'association de patients, de patients eux-mêmes ou de leur entourage.

Les participants doivent être aussi représentatifs que possible de l'ensemble du territoire national.

Le groupe de travail a la charge de discuter, corriger ou valider la première version du PNDS avec les propositions de prise en charge formulées par les rédacteurs (cf. paragraphe 2.2).

2. Processus d'élaboration du PNDS

Le processus décrit ci-dessous peut être adapté en fonction :

- de la prévalence de la maladie et du nombre d'experts ;
- des différents types de professionnels de santé impliqués dans la prise en charge ;
- de l'existence ou l'absence de tests diagnostiques ou de traitements spécifiques justifiant une analyse détaillée dans un argumentaire scientifique ;
- de l'existence ou l'absence de consensus sur certains aspects de sa prise en charge.

Le processus d'élaboration comporte plusieurs temps (figure 1) :

- le cadrage du projet et la déclaration d'intention ;
- la rédaction du PNDS et de son argumentaire scientifique comprenant plusieurs étapes ;
 - l'identification des recommandations/protocoles de prise en charge existants, français (dont ceux des centres de référence et de compétence) ou internationaux,
 - la recherche bibliographique ciblée sur certains éléments de la prise en charge,
 - l'analyse critique et la synthèse des données disponibles,
 - la rédaction d'une première version du PNDS avec des propositions de prise en charge,
 - la discussion et la concertation du groupe de travail multidisciplinaire,
 - la finalisation du PNDS ;
- la diffusion du PNDS.

Une grille d'évaluation de la qualité méthodologique du PNDS est proposée en annexe 1. C'est un outil d'aide à l'élaboration du PNDS, auquel peuvent se référer les centres de référence et de compétence tout au long du projet. Cette grille va également servir d'outil d'évaluation de la qualité méthodologique du PNDS.

2.1 Cadrage du projet et déclaration d'intention

Il est réalisé par le(s) coordonnateur(s) du PNDS et a pour but de :

- déterminer le champ du PNDS : objectifs spécifiques, questions incluses et non incluses dans le PNDS, populations étudiées et/ou situations particulières³ (adultes, enfants, femmes enceintes, etc.) ;
- définir les éléments de prise en charge nécessitant une recherche bibliographique spécifique ;
- préciser le(s) centre(s) de référence promoteur(s) du PNDS⁴ ;

³ Si besoin, une affection ou un groupe d'affections peuvent se décliner en plusieurs PNDS distincts : par exemple, un PNDS peut ne concerner que la prise en charge diagnostique et thérapeutique d'une maladie chez l'adulte et un autre PNDS peut ne concerner que la prise en charge diagnostique et thérapeutique chez l'enfant.

⁴ Le(s) centre(s) de référence promoteur(s) assure(nt) l'élaboration et la diffusion du PNDS.

- désigner des rédacteurs et définir la composition du groupe de travail ;
- prévoir les modalités de diffusion ;
- établir un calendrier prévisionnel.

Une fois le cadrage terminé, le coordonnateur du PNDS adresse à la HAS une *déclaration d'intention* d'élaboration d'un PNDS (formulaire disponible en ligne sur le site de la HAS).

2.2 Rédaction du PNDS et de son argumentaire scientifique

► Identification des recommandations/protocoles de prise en charge existants et recherche bibliographique ciblée

La première étape de la rédaction du PNDS comporte l'identification des protocoles de prise en charge existants, français (notamment ceux élaborés par les centres de référence et de compétence) ou internationaux, ainsi que des recommandations françaises ou internationales.

La recherche bibliographique ciblée doit permettre d'identifier les études concernant :

- les dispositifs médicaux ou traitements médicamenteux de la maladie non remboursés ou hors AMM, ceux dont le rapport bénéfice/risque est incertain/discuté, ceux particulièrement coûteux ou de diffusion récente ;
- les examens complémentaires, notamment invasifs ou irradiants (intérêt diagnostique et risques) ;
- les éléments de la prise en charge qui ne font pas consensus ;
- les éléments de la prise en charge figurant dans les recommandations mais nécessitant une actualisation ;
- tout autre élément de la prise en charge autant que de besoin.

L'étape de recherche bibliographique méthodique est primordiale pour la qualité des propositions de prise en charge de la maladie rare.

La stratégie de recherche bibliographique doit être décrite dans l'argumentaire.

La recherche bibliographique comporte :

- les mots clés utilisés, les types de documents recherchés, la période de recherche, les bases de données consultées, les résultats obtenus ;
- les sources (Internet ou autres) utilisées pour la recherche de littérature grise (thèses, congrès, études non publiées, recommandations, rapports etc.).

Les critères de sélection des études doivent être définis et décrits.

Les principales sources d'informations à consulter sont proposées en annexe 2 et un modèle de présentation de la stratégie de recherche bibliographique est proposé en annexe 3.

► Analyse critique et synthèse des données disponibles

Les rédacteurs réalisent une analyse critique et une synthèse de la littérature médicale et scientifique pertinente (recommandations, revues systématiques, méta-analyses, études cliniques) pour les éléments de prise en charge sélectionnés. À cette fin, les rédacteurs peuvent se référer au « Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations » (Anaes, 2000).

L'analyse critique et la synthèse de la littérature figurent dans l'argumentaire scientifique. Les études individuelles sélectionnées sont analysées selon les principes de la lecture critique de la littérature, en s'attachant d'abord à évaluer la méthode employée et les risques de biais méthodologi-

ques, puis leurs résultats. Les études sont, au mieux, présentées sous forme de tableau synthétique (cf. annexe 4).

► Rédaction d'une première version du PNDS avec des propositions de prise en charge

Les rédacteurs du PNDS rédigent une première version du PNDS avec des propositions de prise en charge en se basant sur :

- les protocoles de prise en charge existants, les recommandations françaises ou internationales ;
- les études cliniques retenues ;
- leur expérience.

Les rédacteurs doivent clairement identifier dans le PNDS les médicaments ne disposant pas d'une autorisation de mise sur le marché.

Pour les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM :

- le PNDS doit mentionner que l'indication (ou les conditions d'utilisation) est(sont) hors AMM. La prescription de la spécialité est possible⁵, en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, si l'indication (ou les conditions d'utilisation) a(ont) fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ou si le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient. Dans ce cas :
 - le patient doit être informé du caractère hors AMM de la prescription, « de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus et des contraintes et bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament », des conditions de prise en charge par l'Assurance maladie,
 - la mention « Prescription hors autorisation de mise sur le marché » doit figurer sur l'ordonnance,
 - la prescription doit être motivée dans le dossier médical du patient ;
- l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) peut s'appuyer sur le PNDS pour élaborer une RTU de la spécialité dans l'indication hors AMM, s'il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée⁶.

La spécialité peut faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'Assurance maladie dans l'indication hors AMM, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis de la HAS, à condition qu'elle ait fait l'objet au préalable d'une RTU et que son utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation⁷.

Les actes, produits ou prestations non remboursés doivent également être signalés dans le PNDS. Les produits ou prestations non remboursés peuvent également faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'Assurance maladie, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis ou recommandation de la HAS et consultation de l'ANSM, s'il n'existe pas d'alternative appropriée et à condition que leur utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation⁸.

⁵ Article L. 5121-12-1 du Code de la santé publique

⁶ Article L. 5121-12-1 du Code de la santé publique

⁷ Article L. 162-17-2-1 du Code de la sécurité sociale (CSS)

⁸ Article L. 162-17-2-1 du Code de la sécurité sociale (CSS)

► Discussion et concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Au cours d'une (ou plusieurs) réunion(s) physique(s) (ou par visioconférence ou par e-meeting) animée(s) par le(s) coordonnateur(s), les experts discutent de chacune des propositions formulées par les rédacteurs, les amendent éventuellement ; ils peuvent également se mettre d'accord sur de nouvelles propositions de prise en charge.

Lorsque certains éléments de la prise en charge ne font pas l'objet d'un consensus au sein du groupe de travail, le contenu des discussions sur ce point et les positions divergentes doivent figurer dans l'argumentaire.

Si certains experts ne peuvent se déplacer ou participer à une visioconférence ou à un e-meeting, leur avis peut être recueilli par courrier avant la réunion. Néanmoins, cette modalité ne doit concerner que quelques membres du groupe car il est nécessaire que les propositions de prise en charge fassent l'objet d'une discussion.

► Finalisation du PNDS

À l'issue de la(des) réunion(s), le(s) coordonnateur(s) et les rédacteurs du PNDS intègrent les modifications, finalisent le PNDS puis adressent le PNDS à la HAS.

2.3 Diffusion du PNDS

Le PNDS est mis en ligne sur le site de la HAS sans apposition du logo de la HAS.

Le centre de référence met en ligne sur son site le PNDS et son argumentaire et en informe :

- les partenaires professionnels : les centres de compétence, les éventuels autres centres de référence concernés, les membres du groupe de travail, le cas échéant les collègues de bonne pratique ou sociétés savantes concernés par le thème ;
- les associations de patients ;
- les partenaires institutionnels : Orphanet, les caisses d'assurance maladie (Cnamts, RSI, MSA) et le ministère de la Santé.

Le PNDS peut faire l'objet de publications dans des revues, de présentations dans des congrès ou de toutes autres modalités visant à le faire connaître par l'ensemble des professionnels et des patients concernés.

Le PNDS peut faire l'objet d'une traduction et d'une diffusion en anglais.

3. Financement/conflits d'intérêts

Le financement du PNDS doit être indépendant des industriels dont l'activité entre dans le champ de la santé.

Tous les participants à l'élaboration du PNDS (coordonnateur(s), rédacteurs, membres du groupe de travail multidisciplinaire) doivent remplir une déclaration d'intérêts (formulaire disponible en ligne sur le site de la HAS).

Les déclarations d'intérêts doivent être analysées et prises en compte par les centres de référence/compétence, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (guide disponible en ligne sur le site de la HAS).

Les déclarations d'intérêts sont mises en ligne et consultables sur le site Internet du centre de référence.

4. Actualisation du PNDS

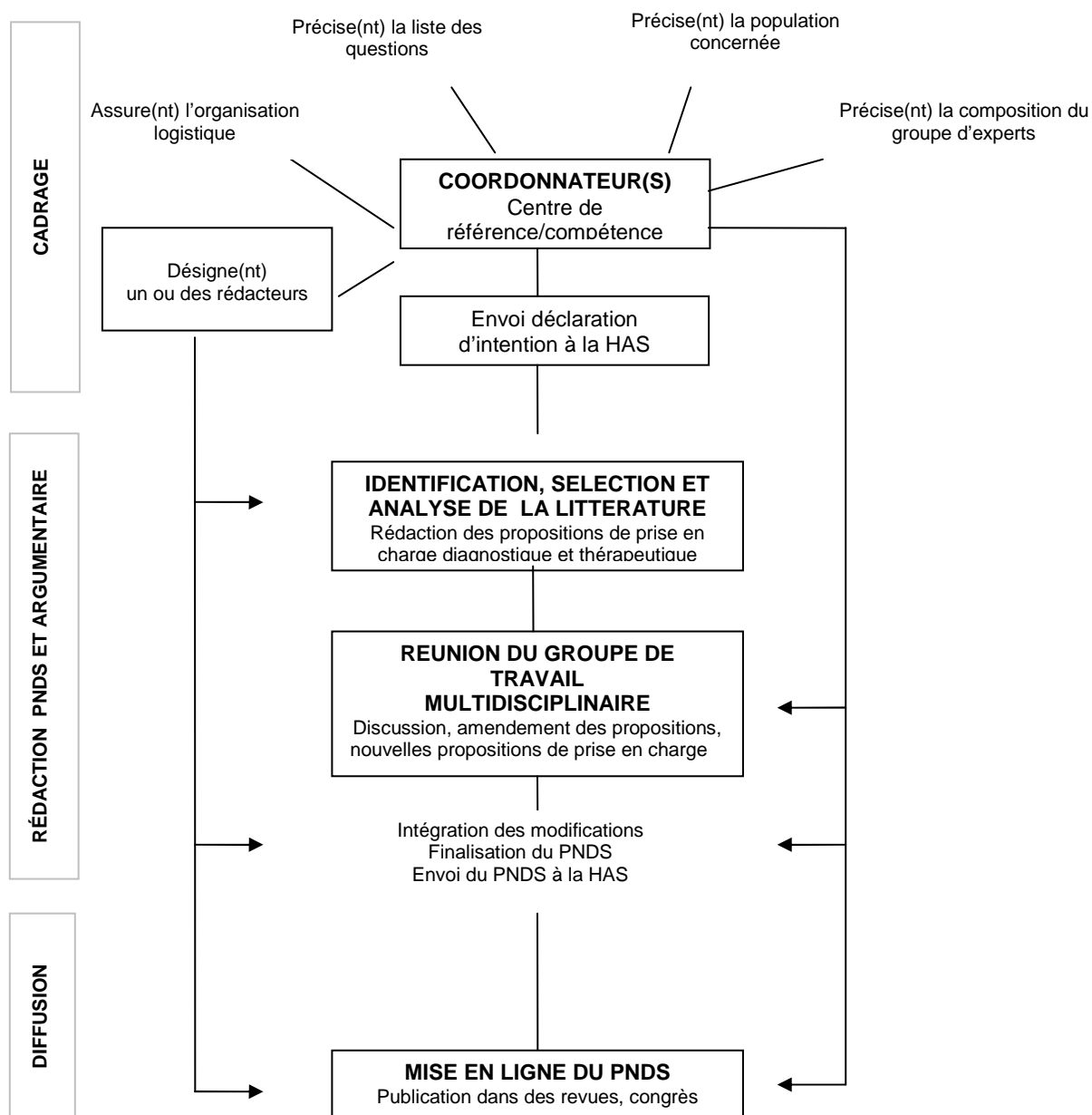
Le PNDS est actualisé en fonction de la veille scientifique et réglementaire réalisée par les centres de référence et de compétence, les filières maladies rares, les associations de patients.

L'opportunité d'une actualisation du PNDS devrait être évaluée au minimum tous les 5 ans.

L'actualisation du PNDS doit suivre les mêmes principes d'élaboration et les documents produits sont les mêmes (PNDS et argumentaire scientifique).

La nouvelle version du PNDS doit être parfaitement identifiée, datée et diffusée.

Figure 1. Déroulement chronologique de l'élaboration d'un PNDS



Annexe 1. Grille d'évaluation de la qualité méthodologique d'un PNDS

Critères	Évaluation
Le(s) centre(s) de référence promoteur(s) est(sont) clairement identifié(s)	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Commentaire :
Un(des) coordonateur(s) a(ont) été désigné(s) au sein du(des) centre(s) de référence (CR) ou de compétence (CC)	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Commentaire :
Des rédacteurs ont été désignés	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Commentaire :
Le groupe de travail comporte :	
- des membres du(des) CR et des CC	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Commentaire :
- des représentants des différents professionnels médicaux et paramédicaux concernés par la prise en charge de la maladie	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Commentaire :
- un(des) représentant(s) d'associations de patients, le cas échéant des patients (si pas d'association)	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Commentaire :
Les membres du groupe de travail sont représentatifs de l'ensemble du territoire national	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Commentaire :
Le(s) coordonnateur(s), les rédacteurs ainsi que chaque membre du groupe de travail ont rempli une déclaration d'intérêts	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Commentaire :
La gestion des liens d'intérêts est conforme au « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » de la HAS	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Commentaire :
Le groupe de travail s'est réuni physiquement ou par visioconférence ou par e-meeting	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Commentaire :
L'avis d'un médecin généraliste a été recueilli	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Commentaire :
L'argumentaire scientifique comporte :	
- la description de la méthode d'élaboration du PNDS et la stratégie de recherche bibliographique	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Commentaire :
- la liste des participants à l'élaboration du PNDS	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Commentaire :
- le champ du PNDS (questions incluses et non incluses, populations étudiées)	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Commentaire :
- la liste des éléments de la prise en charge faisant l'objet d'une analyse critique	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Commentaire :
- la description du contenu des recommandations ou protocoles existants, de	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Commentaire :

Critères	Évaluation
leurs modalités d'élaboration et de leurs limites éventuelles, au mieux sous forme de tableau	
- la description des études retenues, de leur méthode, des résultats, des biais éventuels, au mieux sous forme de tableau	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Commentaire :
- le cas échéant, le contenu des discussions pour les propositions de prise en charge non consensuelles au sein du groupe de travail	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Commentaire :
- la liste des références bibliographiques retenues	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Commentaire :
Le PNDS comporte :	
- une synthèse destinée au médecin traitant	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Commentaire :
- une courte introduction (définition, étiologie, données d'incidence/de prévalence, etc.)	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Commentaire :
- les objectifs de chaque étape de la prise en charge (diagnostic et évaluation initiale, prise en charge thérapeutique, suivi)	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Commentaire :
- les professionnels impliqués à chaque étape de la prise en charge et leurs modalités de coordination	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Commentaire :
- la description des différents étapes de la prise en charge	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Commentaire :
- s'ils existent, les arbres décisionnels en vue du diagnostic génétique (insertion des arbres eux-mêmes ou des liens Internet)	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Commentaire :
- la liste des participants à l'élaboration du PNDS	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Commentaire :
- la liste et les coordonnées des CR, des CC et de l'(des) association(s) de patients (en annexe)	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Commentaire :
Le PNDS est daté	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Commentaire :
Le financement du PNDS est indépendant des industries dont l'activité entre dans le champ de la santé	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Commentaire :
Les modalités de diffusion du PNDS sont prévues	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Commentaire :

Annexe 2. Sources d'informations à consulter

1. Bases de données

Au minimum, l'interrogation de la base bibliographique **Medline** (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>) et du portail des maladies rares **Orphanet** (<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=FR>) est incontournable.

En fonction du sujet, il peut être intéressant de compléter cette recherche en interrogeant d'autres bases de données (liste donnée à titre indicatif) :

- Pascal (payant) : pour la littérature francophone
- Banque de données en santé publique (BDSP, gratuit) : Pour la littérature francophone en santé publique (<http://www.bdsp.ehesp.fr/Base/QbeA.asp>)
- Embase (payant) : pour la littérature sur les traitements médicamenteux
- Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM, gratuit) : Pour les maladies génétiques (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>)
- Rare Diseases Database (<http://www.rarediseases.org/search/rdbsearch.html>)
- Genatlas (<http://www.genatlas.org>)
- GeneTests (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/?db=GeneTests>)

2. Sites Internet

Les sites Internet des institutions gouvernementales, des agences d'évaluation nationales et internationales, des sociétés savantes nationales ou internationales permettent de trouver des documents pertinents qui sont très rarement référencés dans les bases de données bibliographiques (guides de bonnes pratiques, rapports d'évaluations technologiques, revues systématiques...).

La rédaction du document prendra vraisemblablement plusieurs mois, il peut donc être nécessaire de réaliser une veille sur les sites pertinents par rapport au sujet.

Sites à consulter en priorité :

- Haute Autorité de Santé <http://www.has-sante.fr>
- Afssaps <http://www.afssaps.fr/>
- CISMeF <http://www.cismef.org/>
- NGC (National Guideline Clearinghouse) <http://www.guideline.gov/>
- Cochrane Library
http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/cochrane_search_fs.html
- Guidelines Finder (National Library for Health)
<http://www.library.nhs.uk/guidelinesfinder/>
- CRD databases <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
- Bibliothèque médicale Lemanissier <http://www.bmlweb.org/consensus.html>

Autres sites:

- National Institute for Health and Clinical Excellence
<http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=home>
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé
http://kce.fgov.be/index_fr.aspx?SGREF=3439
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network <http://www.sign.ac.uk/index.html>
- CMA Infobase http://www.cma.ca/index.cfm/ci_id/54316/la_id/1.htm
- ETSAD (l'évaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision)
<http://etsad.fhf.fr/etsad/index.php>
- Tripdatabase <http://www.tripdatabase.com/index.html>

- Expertise collective de l'Inserm
<http://www.inserm.fr/fr/questionsdesante/mediatheque/expertises/>
- New Zealand Guidelines Group <http://www.nzgg.org.nz/index.cfm>
- National Health and Medical Research Council
<http://www.nhmrc.gov.au/publications/index.htm>
- Agency for Healthcare Research and Quality <http://www.ahrq.gov/>
- Institute for Clinical Systems Improvement <http://www.icsi.org/>
- Clinical Knowledge Summaries <http://cks.library.nhs.uk/home>
- Guidelines and Protocols Advisory Committee
<http://www.health.gov.bc.ca/gpac/index.html>
- Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
<http://www.aetmis.gouv.qc.ca/site/index.php?accueil>
- Adelaide Health Technology Assessment <http://www.adelaide.edu.au/ahta/>
- New Zealand Health Technology Assessment <http://nzhta.chmeds.ac.nz/>
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<http://www.cadth.ca/index.php/fr/>
- Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques
<http://cedit.aphp.fr/index.html>
- European Network of Centres of Expertise for Dysmorphology
[\(http://www.dyscerne.org/\)](http://www.dyscerne.org/)

3. Autres sources d'informations

Il ne faut pas oublier que les références citées dans les articles analysés peuvent contenir des références pertinentes non identifiées lors de l'interrogation des autres sources d'informations.

Annexe 3. Modèle de présentation de la stratégie de recherche bibliographique et des preuves scientifiques

Sources consultées	Bases de données : Sites Internet :
Période de recherche	
Langues retenues	
Mots clés utilisés	
Nombre d'études recensées	
Nombre d'études retenues	

Annexe 4. Modèles de présentation des recommandations, revues systématiques ou études cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Auteur Année {Ref} Pays						

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Auteur Année {Ref} Pays						

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Auteur Année {Ref} Pays						

Participants

Les déclarations d'intérêts des experts ayant participé à l'une ou plusieurs réunions de travail sont consultables sur le site de la HAS (www.has-sante.fr).

Organismes professionnels et associations de patients et d'usagers

Les organismes professionnels et associations d'usagers suivants ont été sollicités pour l'élaboration de ce guide méthodologique :

- centres de référence maladies rares (n = 131)
- Alliance Maladies rares
- Association française des myopathes

Groupe de travail

Dr Valérie Lindecker, chef de projet, HAS, Saint-Denis

Dr Michel Laurence, chef du service des bonnes pratiques professionnelles, HAS, Saint-Denis

Dr Philippe Blanchard, chef de projet, HAS, Saint-Denis

M. Emmanuel Nouyrigat chef de projet, HAS, Saint-Denis

Mme Karine Petitprez, chef de projet, HAS, Saint-Denis

Groupe de lecture

Centres de référence maladies rares

Pr David Adams, centre de référence des neuropathies amyloïdes familiales et autres neuropathies périphériques, Le Kremlin-Bicêtre

Dr Rémi Bellance, centre de référence des maladies neuromusculaires et neurologiques rares, Fort-de-France

Dr Aurelia Bertholet-Thomas, centre de référence des maladies rénales rares et des maladies héréditaires du métabolisme, Bron

Pr Damien Bonnet, Centre de référence des malformations cardiaques complexes, Paris

Dr Laurence Bouillet, centre de référence des angioœdèmes non histaminiques, Grenoble

Dr Philippe Charron, centre de référence des maladies cardiaques héréditaires, Paris

Pr Philippe Chevalier, centre de référence des troubles du rythme cardiaque d'origine génétique, Bron

Dr Celia Cretolle, centre de référence des malformations ano-rectales et pelviennes rares, Paris

Pr Pascale de Lonlay, centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, Paris

Pr Vincent Des Portes, centre de référence des déficiences intellectuelles de causes rares, Bron

Dr Maryse Etienne-Julan, centre de référence de la drépanocytose, Pointe-à-Pitre

Dr Michael Frank, centre de référence des maladies vasculaires rares, Paris

Dr Bogdan Hermeziu, centre de référence des atrésies des voies biliaires de l'enfant, Le Kremlin-Bicêtre

Pr Philippe Labrune, centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme hépatique, Clamart

Pr Didier Lacombe, centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs, Bordeaux

Pr Pierre Landrieu, centre de référence des pathologies neurovasculaires malformatives, Le Kremlin-Bicêtre

Dr Martine Le Merrer, centre de référence des maladies osseuses constitutionnelles, Paris

Pr Sylvie Manouvrier, centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs, Lille

Dr Sandrine Marlin, centre de référence des surdités congénitales et d'origine génétique, Paris

Dr Saddek Mohand-Said, centre de référence des dystrophies rétinienne d'origine génétique, Paris

Dr Paquita Nurden, centre de référence des thrombopathies constitutionnelles, Pessac

Pr Véronique Paquis-Flucklinger, centre de référence des maladies mitochondriales, Nice

Dr Anne Pavy-Le Traon, centre de référence de l'atrophie multisystématisée, Toulouse

Pr Philippe Pellerin, centre de référence des malformations cranio-maxillo-faciales rares, Lille

Pr Yann Pereon, centre de référence des

maladies neuromusculaires, Nantes

Dr Rony Sfeir, centre de référence des affections congénitales et malformatives de l'œsophage, Lille

Pr Marc Tardieu, centre de référence des maladies inflammatoires du cerveau, Le Kremlin-Bicêtre

Pr Abdellatif Tazi, centre de référence de l'histiocytose langerhansienne, Paris

Pr André Thevenon, centre de référence des maladies neuromusculaires, Lille

Dr Elisabeth Thibaud, centre de référence des pathologies gynécologiques rares, Paris

Dr Isabelle Thuret, centre de référence des thalassémies, Marseille

Pr Christine Tranchant, centre de référence des maladies neuromusculaires, Strasbourg

Dr Thi-Tuyet-Ha Trang, centre de référence du syndrome d'Ondine, Paris

Pr Pierre Wolkenstein, centre de référence des neurofibromatoses, Créteil

Autres relecteurs

Mme Joelle André-Vert, chef de projet, HAS, Saint-Denis

Dr Hervé Berche, médecin généraliste, Compiègne, membre de la commission ALD et qualité du parcours de soins de la HAS

Dr Muriel Dhenain, chef de projet, HAS, Saint-Denis

Dr Nathalie Dumarcet, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Saint-Denis

Dr Joelle Favre-Bonte, chef de projet, HAS, Saint-Denis

Dr Marie-Claude Hittinger-Le Gros, chef de projet, HAS, Saint-Denis

M. Jean-Michel Lardry, masseur-kinésithérapeute, Dijon, membre de la commission ALD et qualité du parcours de soins de la HAS

Pr Michel Leporrier, hématologue, Caen, vice-président de la commission ALD et qualité du parcours de soins de la HAS

Dr Claudie Locquet, chef de projet, HAS, Saint-Denis

M. Cédric Paindavoine, chef de projet, HAS, Saint-Denis

Dr Christine Revel-Delhom, chef de projet, HAS, Saint-Denis

Autres personnes consultées dans le cadre de ce projet

Ce guide méthodologique a été présenté au groupe de travail « Information et outils d'amélioration de la prise en charge des patients », mis en place par le comité de suivi du plan maladies rares et présidé par le Pr Brigitte Chabrol.

Fiche descriptive

Titre	Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares
Objectifs	Ce guide a pour objectif de décrire les principes méthodologiques et le processus d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). Il actualise le guide « Méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins et de la liste des actes et prestations par le centre de référence d'une maladie rare » publié par la HAS en mars 2006.
Patients ou usagers concernés	Patients atteints d'une maladie rare et leur entourage
Professionnels concernés	Professionnels des centres de référence et de compétence maladies rares
Demandeur	Direction générale de la santé (DGS) et Direction générale de l'offre de soins (DGOS) dans le cadre du plan national maladies rares 2011-2014
Promoteur	Haute Autorité de Santé (HAS), service des bonnes pratiques professionnelles
Financement	Fonds publics
Pilotage du projet	Coordination : Dr Michel Laurence, chef de service, et Dr Valérie Lindecker-Cournil, chef de projet, service des bonnes pratiques professionnelles de la HAS Secrétariat : Mlle Jessica Layouni
Auteur de l'argumentaire	Dr Valérie Lindecker-Cournil, chef de projet, service des bonnes pratiques professionnelles de la HAS
Participants	Centres de référence maladies rares, associations de patients sollicitées, groupe de travail et groupe de lecture : cf. liste des participants.
Conflits d'intérêts	Absence de conflits d'intérêts des membres du groupe de travail
Validation	Validation par le Collège de la HAS en octobre 2012
Documents d'accompagnement	Grille d'évaluation de la qualité méthodologique d'un PNDS et autres documents relatifs à l'élaboration des PNDS téléchargeables sur www.has-sante.fr



Toutes les publications de l'HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr