

Année 2021

N°: MM0212021

## MEMOIRE DE MASTER

MASTER DE « **Biotechnologie médicale** »

OPTION: «**Biomédicale**»

Intitulé :

### **Evaluation pharmacoéconomique des consultations génétiques dans la prise en charge des enfants atteints de maladies rares.**

Soutenu par :  
**Manal El Hani**

Devant le jury composé de :

**Pr. OUADGHIRI Mouna, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, Présidente**

**Pr. SERRAGUI Samira, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, Encadrante**

**Pr. THIMOU IZGUA Amal, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, Co-encadrante**

**Dr. ZERKAOUI Maria, Hôpital d'Enfants de Rabat, Examinatrice**

## Résumé

**Titre:** Évaluation pharmacoéconomique des consultations génétiques dans la prise en charge des enfants atteints de maladies rares.

**Auteur:** Manal El Hani

**Mots-clés:** Consultations génétiques, maladies rares, pharmacoéconomie, coût médical direct.

Les maladies rares représentent collectivement un enjeu majeur de santé publique mondiale par la gravité de leurs manifestations et le nombre total de personnes qu'elles affligent. Outre le fardeau médical, physique et mental, ces pathologies imposent une charge économique lourde pour les patients, leurs familles et à la société dans son ensemble.

**Objectif:** Cette étude a pour objectif d'estimer le coût médical direct de la prise en charge des enfants atteints de maladies rares au centre de consultations et d'explorations externes de l'Hôpital d'Enfants du Centre Hospitalier Universitaire Ibn Sina de Rabat.

**Méthodologie:** Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive de type pharmaco-économique basée sur les données du centre de consultation durant une période allant du 1er octobre 2019 au 10 septembre 2020. Les données économiques des patients ont été collectées.

**Résultats:** Au total, 83 enfants atteints ont été inclus dans la base de données. Le coût médical direct global de consultations génétiques était estimé à 341 890,50 MAD. Le coût médical direct moyen de la prise en charge était de 4119,16 MAD [14 816 ; 655] incluant le coût de cytogénétique moléculaire avec 5700 MAD [7000 ; 1800], le coût de biologie moléculaire avec 4028,57 MAD [13 500 ; 900], le coût des examens radiologiques avec 2056,61 MAD [5550 ; 81], le coût des examens biologiques avec 1200 MAD [6230 ; 54], le coût de cytogénétique conventionnelle avec 900 MAD et les coûts des consultations pédiatrique et génétique avec 400 MAD et 180 MAD respectivement.

**Conclusion:** Tenant compte du niveau socio-économique bas de la majeure partie des patients et du coût élevé nécessaire pour leur prise en charge, de telles dépenses sont difficiles à supporter pendant de nombreuses années. L'évaluation pharmacoéconomique offre des informations utiles pour fixer les priorités de santé publique.

## Abstract

**Title:** Pharmacoeconomic evaluation of genetic consultations of managing children with rare diseases.

**Author:** Manal El Hani

**Keywords:** Genetic consultations, rare diseases, pharmacoeconomics, direct medical cost

Rare diseases represent collectively a major global public health challenge because of the severity of their manifestations and the total number of people they afflict. In addition to the medical, physical and mental burden, these diseases impose a heavy economic burden on patients, their families and on society as a whole.

**Objectives:** The aim of this study was to estimate the direct medical cost of managing children with rare diseases in the Outpatient Consultation and Exploration Center of the Children's Hospital at the Ibn Sina University Hospital of Rabat.

**Methodology:** This is a retrospective descriptive study of pharmaco-economic type based on a database from the consultations center spread over a year from October 1st, 2019 to September 10, 2020. The economic data of patients were collected.

**Results:** A total of 83 affected children were included in the database. The overall direct medical cost of genetic consultations was estimated at 341 890.50 MAD with an average cost of 4119.16 MAD [14 816; 655] including the cost of molecular cytogenetics with 5700 MAD [7000; 1800], the cost of molecular biology with 4028.57 MAD [13 500 ; 900], the cost of radiological examinations with 2056.61 MAD [5550; 81], the cost of biological examinations with 1200 MAD [6230; 54], the cost of conventional cytogenetics with 900 MAD and the costs of paediatric and genetic consultations with 400 MAD and 180 MAD respectively.

**Conclusion:** Taking into account the low socio-economic level of most patients and the high cost of their care, such expenditure is difficult to sustain for many years. Pharmacoeconomic evaluation provides useful informations for setting public health priorities.

## ملخص

**العنوان:** تقييم الاقتصاد الدوائي للاستشارات الوراثية في رعاية الأطفال المصابين بالأمراض النادرة.

**المؤلف:** منال الهاني.

**الكلمات الأساسية:** الاستشارات الوراثية، الأمراض النادرة، اقتصاديات الدواء، التكلفة الطبية المباشرة.

تشكل الأمراض النادرة مجتمعة تحدياً عالمياً رئيسياً للصحة العامة بسبب شدة مظاهرها وإجمالي عدد الأشخاص المصابين بها. بالإضافة إلى العبء الطبي والجسدي والعقلي، تفرض هذه الأمراض عبئاً اقتصادياً ثقیلاً على المرضى وأسرهم وعلى المجتمع ككل.

**الأهداف:** هدفتنا من هذه الدراسة هو تقييم التكلفة الطبية المباشرة في رعاية الأطفال المصابين بالأمراض النادرة في مركز الفحوصات والكشوفات الخارجية بمستشفى الأطفال التابع للمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط.

**المنهجية:** هذه الدراسة الرجعية الوصفية ارتكزت على قاعدة بيانات مركز الاستشارات الوراثية خلال الفترة الممتدة من 1 أكتوبر 2019 إلى 10 سبتمبر 2020، والتي مكنتنا من جمع المعطيات الاقتصادية الخاصة بالأطفال المعنيين.

**النتائج:** شملت قاعدة البيانات 83 طفلاً مصاباً بمرض نادر. قدرت التكلفة الطبية المباشرة الإجمالية للاستشارات الوراثية بـ 341 890,50 درهم مغربي بمتوسط تكلفة 4119.16 درهم [655؛ 14 816] بما في ذلك تكلفة علم الوراثة الخلوية الجزيئية بـ 5700 درهم [1800؛ 7000] ، تكلفة البيولوجيا الجزيئية بـ 4028.57 درهم [900؛ 13 500] ، تكلفة الفحوصات الإشعاعية 2056.61 درهم [81؛ 5550] ، تكلفة الفحوصات البيولوجية 1200 درهم [54؛ 6230] ، تكلفة الخريطة الصبغية بـ 900 درهم وتكاليف استشارات طب الأطفال والوراثة بـ 400 درهم و180 درهم على التوالي.

**الخلاصة:** أخذاً بعين الاعتبار المستوى السوسيو-اقتصادي المنخفض لغالبية المرضى والتكلفة المرتفعة اللازمة لرعايتهم، فإن هذه النفقات يصعب تحملها لسنوات عديدة. توفر تقييمات الاقتصاد الدوائي معلومات مفيدة لتحديد أولويات الصحة العامة.

## Dédicaces

*Louange à Dieu tout puissant, qui m'a permis de voir ce jour tant attendu.*

*Je dédie ce travail en signe de respect, reconnaissance et remerciement :*

*A mes très chers parents, à la source inépuisable de soutien, courage et persévérance. À ceux qui m'ont tout donné sans compter. À ceux qui ont cru en moi quand j'ai perdu espoir et qui m'ont hissé vers le haut quand j'ai baissé mes bras. Aucune dédicace, aucun hommage, aucun mot, ne saurait exprimer à sa juste valeur tout le respect, toute l'affection et tout l'amour que je vous porte. Vos prières et bénédiction ont été pour moi d'un grand soutien moral tout au long de mes études. Ce modeste travail, qui est avant tout le vôtre, n'est que la consécration de vos grands efforts et vos immenses sacrifices. Sans vous je ne saurais arriver où je suis. J'espère rester toujours digne de votre estime. Que Dieu le tout puissant vous préserve de tout mal, vous comble de santé et vous accorde une longue et heureuse vie.*

*A ma grand-mère **Yemma Alia**, A la plus tendre des grand-mères qui m'a accompagné durant toutes ces années par ses prières, son affection et sa douceur. Puisse Dieu, tout puissant vous comble de santé, de bonheur et vous procure une longue vie.*

*A mes frères **Karim, Youssef et Marouan**, Ces quelques lignes, ne sauraient traduire le profond amour que je vous porte. Votre sincérité, la bonté de vos cœurs, vos encouragements et vos conseils avisés m'ont toujours guidé dans ma vie. Que ce travail soit témoignage de mes sentiments les plus sincères et ma reconnaissance la plus profonde pour l'épaule inconditionnelle que vous représentez pour moi. Que Dieu vous protège et vous réserve le meilleur dans votre vie.*

*A mon adorable sœur **Hiba**, Je te dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection et attachement en te souhaitant beaucoup de joie, de santé et de réussite.*

*À ma famille, Veuillez accepter l'expression de ma profonde gratitude et reconnaissance pour votre soutien, encouragements, et affection. J'espère que vous trouverez à travers ce travail, le témoignage de mes sentiments sincères et de mes vœux de santé et de bonheur. Que Dieu le tout puissant, vous protège et vous garde.*

*À mes amies,*

*À mes enseignants tout au long de mes études,*

*À tous ceux qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail,*

*À vous tous, je vous dis merci et je vous dédie ce modeste travail.*

## Remerciements

*Le présent travail n'aurait pu voir le jour sans la contribution de nombreuses personnes. Je tiens à exprimer ma profonde gratitude en remerciant tous ceux qui m'ont aidée pour mener à bien ce travail.*

*Je tiens à nommer d'abord Monsieur le Professeur **Azzedine IBRAHIMI**, Directeur du Laboratoire de Biotechnologie Médicale. Je suis très reconnaissante pour votre contribution à notre formation, pour vos efforts et encouragements que vous ne cessez de prodiguer à la recherche scientifique. Veuillez trouver ici l'expression de mon grand respect et mes sincères remerciements.*

*Je remercie également Madame le Professeur **Mouna OUADGHIRI**, Professeur de biologie moléculaire à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat. Je vous remercie vivement pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider le jury. Que ce travail soit l'occasion de vous exprimer ma profonde gratitude et ma grande estime.*

*J'exprime mes profondes gratitude et mes remerciements les plus chaleureux à mon encadrante Madame le Professeur **Samira SERRAGUI**, Professeur de Pharmacologie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat. Les mots ne suffisent certainement pas pour exprimer le grand honneur et l'immense plaisir que j'ai eu à travailler sous votre encadrement. Je vous remercie énormément pour la spontanéité avec laquelle vous avez bien voulu m'encadrer et me confier ce travail, de m'avoir à chaque fois réservée un accueil aimable et bienveillant, pour tout ce que vous m'avez appris, pour votre patience et vos efforts inlassables et pour le précieux temps que vous avez consacré à diriger chacune des étapes de ce travail. Votre dévouement au travail et votre dynamisme demeureront pour moi le meilleur exemple. Veuillez trouver, cher Professeur, à travers ce travail, l'expression de ma profonde gratitude et reconnaissance.*

*Je tiens à exprimer ma très grande considération à mon co-encadrante Madame le Professeur **Amal THIMOU IZGUA**, Professeur de Pédiatrie et Chef du Centre de Consultations et d'Explorations Externes de l'Hôpital d'Enfants de Rabat. Je vous remercie infiniment pour le chaleureux accueil au sein de votre service, pour l'énorme contribution que vous m'avez apportée afin de mener à bien ce projet, pour vos conseils pédagogiques et scientifiques,*

*pertinents et bienveillants, pour votre disponibilité et pour la confiance que vous m'avez accordée. Je souhaite que vous trouviez ici l'expression de mon profond respect et de ma grande admiration.*

*Mes vis remerciements s'adressent aussi à Madame le Docteur **Maria ZERKAOUI**, Médecin généticien au centre de consultations et d'explorations externes à l'Hôpital des Enfants du Centre Hospitalier Universitaire Ibn Sina de Rabat. J'ai toujours été impressionnée par la clarté avec laquelle vous me transmettez votre savoir. Merci beaucoup pour votre grande aide, pour votre soutien et pour vos précieux conseils. Que ce travail soit l'occasion de vous exprimer ma profonde gratitude et mon profond respect.*

*Mes remerciements vont également à Madame le Docteur **Wafaa JDIOUI**, Médecin généticien au centre de consultations et d'explorations externes à l'Hôpital des Enfants du Centre Hospitalier Universitaire Ibn Sina de Rabat. Je vous remercie énormément pour votre disponibilité, la qualité de vos explications et conseils scientifiques tout au long de la réalisation de ce travail. Vous m'avez été d'une grande aide. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de ma profonde estime.*

*Je remercie **les membres de jury** pour la spontanéité avec laquelle ils ont accepté de juger le présent travail ainsi que pour l'intérêt qu'ils ont manifesté à son égard. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de mon profond respect.*

*Enfin, je remercie **tous les enseignants de MEDBIOTECH**. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma reconnaissance et ma haute considération.*



## Sommaire

<b>Résumé</b> .....	<b>II</b>
<b>Dédicaces</b> .....	<b>V</b>
<b>Remerciements</b> .....	<b>VII</b>
<b>Sommaire</b> .....	<b>IX</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>XII</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>XIII</b>
<b>Liste des annexes</b> .....	<b>XIV</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>XV</b>

### PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

<b>Introduction générale</b> : .....	<b>2</b>
<b>I. Consultations génétiques des maladies rares</b> : .....	<b>4</b>
1. Définition des maladies rares : .....	4
2. Maladies génétiques rares : .....	5
2.1– Maladies monogéniques : .....	5
2.1.1 –Exemples de maladies monogéniques rares : .....	5
➤ Maladie de Huntington : .....	5
➤ Syndrome de Bloch–Sulzberger : .....	6
➤ Syndrome de Bartter : .....	6
➤ Maladie de Hirschsprung : .....	7
2.2 – Maladies polygéniques : .....	7
2.3 – Anomalies chromosomiques : .....	7
2.3.1 – Anomalies de structure : .....	8
➤ Syndrome Wolf-Hirschhorn : .....	8
➤ Syndrome Williams-Beuren : .....	8
2.3.2– Anomalies de nombre : .....	9
➤ Syndrome de Turner : .....	9
3. Déroulement de la consultation génétique en pédiatrie: .....	9
3.1 – Motifs des consultations de génétique médicale : .....	9
3.2 – Anamnèse et arbre généalogique : .....	10
3.3 – Examen clinique : .....	11
3.4 – Examens paracliniques : .....	12
3.4.1 – Bilan malformatif : .....	12
3.4.2 – Examens complémentaires neurologiques et neurosensoriels : .....	13

3.4.3 – Examens métaboliques :.....	13
3.4.4 – Examens génétiques :.....	13
3.4.4.1– Les principales indications médicales de la recherche des anomalies chromosomiques :.....	17
3.5 – Conseil génétique :.....	18
3.6 – Diagnostic prénatal :.....	18
<b>II. Pharmacoeconomie :.....</b>	<b>19</b>
1. Définition de la pharmacoeconomie :.....	19
2. Applications de la pharmacoeconomie :.....	19
3. Les différentes analyses de l'évaluation pharmacoeconomique :.....	20
3.1 – L'analyse Minimisation des Coûts :.....	21
3.1.1 – Les avantages de l'Analyse Minimisation des Coûts :.....	22
3.1.2 – Les inconvénients de l'Analyse Minimisation des Coûts :.....	22
3.2 – L'Analyse Coût-Bénéfice :.....	22
3.2.1 – Les avantages de l'Analyse Coût-Bénéfice :.....	23
3.2.2 – Les inconvénients de l'Analyse Coût-Bénéfice :.....	23
3.3 – L'Analyse Coût-Efficacité :.....	24
3.3.1 – Les avantages de l'Analyse Coût-Efficacité :.....	26
3.3.2 – Les inconvénients de l'Analyse Coût-Efficacité :.....	26
3.4 – L'Analyse Coût-Utilité :.....	27
3.4.1 – Le QALY :.....	27
3.4.2 – Les avantages de l'Analyse Coût-Utilité :.....	28
3.4.3 – Les inconvénients de l'Analyse Coût-Utilité :.....	29
4. La mesure des coûts :.....	29
4.1 – Les coûts directs :.....	29
4.2 – Les coûts indirects :.....	30
4.3 – Les coûts intangibles :.....	30
5. Les défis de la pharmacoeconomie :.....	30
<b>PARTIE PRATIQUE</b>	
<b>Méthodologie:.....</b>	<b>33</b>
1. Objectif de l'étude :.....	33
2. Nature de l'étude :.....	33
3. Critères d'inclusion :.....	33
4. Critères d'exclusion :.....	33
5. Recueil des données :.....	33
6. Estimation du coût médical direct global:.....	34

6.1 – Frais de consultations pédiatriques : .....	39
6.2 – Frais de consultations génétiques : .....	39
6.3 – Coût des bilans biologiques : .....	39
6.5 – Coût de cytogénétique conventionnelle – Caryotype : .....	35
6.6 – Coût de cytogénétique moléculaire : .....	36
6.7 – Coût de biologie moléculaire : .....	36
7. Lieu de réalisation des examens génétiques : .....	36
8. Les tests génétiques couverts par la couverture sociale : .....	37
9. Analyse statistique : .....	38
<b>Résultats.....</b>	<b>39</b>
1. Population d'étude : .....	39
2. Estimation du coût médical direct global de la prise en charge des patients en consultations de génétique : .....	39
2.1 – Frais de consultations pédiatriques : .....	39
2.2 – Frais de consultations génétiques : .....	39
2.3 – Coût des bilans biologiques : .....	39
2.5 – Coût de cytogénétique conventionnelle – Caryotype : .....	41
2.6 – Coût de cytogénétique moléculaire : .....	42
2.7 – Coût de biologie moléculaire : .....	44
2.8 – Estimation du coût médical direct global de la prise en charge des patients en consultations de génétique: .....	45
2.9 – Répartition du coût médical direct global en fonction des motifs de consultations génétiques : 47	
<b>Discussion : .....</b>	<b>49</b>
<b>Conclusion : .....</b>	<b>56</b>
<b>Références.....</b>	<b>64</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1:</b> Les différents motifs de consultation de génétique médicale.....	10
<b>Tableau 2:</b> Principales techniques utilisées en génétique : principes, indications et limites...14	14
<b>Tableau 3:</b> Exemples des syndromes microdélétionnels diagnostiqués par FISH.....	16
<b>Tableau 4:</b> Recherche d'anomalies chromosomiques – principales indications.....	17
<b>Tableau 5:</b> Les quatre types basiques des analyses pharmacoéconomiques. ....	21
<b>Tableau 6:</b> Les laboratoires effectuant les tests génétiques prescrits aux patients. ....	36
<b>Tableau 7:</b> Les tests génétiques couverts par le RAMED et la mutuelle. ....	37
<b>Tableau 8:</b> Les moyennes des frais des examens biologiques.....	45
<b>Tableau 9:</b> Les moyennes des frais des examens radiologiques.....	46
<b>Tableau 10:</b> Les moyennes des frais des examens de cytogénétique moléculaire.....	43
<b>Tableau 11:</b> Les examens de biologie moléculaire demandés aux patients. ....	44
<b>Tableau 12:</b> Les moyennes des frais des examens de biologie moléculaire.....	45
<b>Tableau 13:</b> Estimation du coût médical direct total et moyen des consultations génétiques.46	46
<b>Tableau 14:</b> Tableau récapitulatif du coût médical direct total et moyen de consultations génétiques. ....	46
<b>Tableau 15:</b> Répartition du coût médical direct total en fonction des motifs de consultation.47	47

## Liste des figures

<b>Figure 1:</b> Plan d'Analyse Coût-Efficacité.....	25
<b>Figure 2:</b> Exemple – Calcul du QALY.....	28
<b>Figure 3:</b> Répartition des patients selon la demande des examens biologiques. ....	40
<b>Figure 4:</b> Répartition des patients selon la demande des examens radiologiques. ....	41
<b>Figure 5:</b> Répartition des patients selon la demande du caryotype. ....	42
<b>Figure 6:</b> Répartition des patients selon la demande des examens de cytogénétique moléculaire.....	43
<b>Figure 7:</b> Répartition des patients selon la demande de réalisation des examens de biologie moléculaire.....	44
<b>Figure 8:</b> Répartition du coût médical direct total en fonction de l'ensemble des dépenses. ..	47

## Liste des annexes

<b>Annexe 1:</b> Fiche d'exploitation .....	58
<b>Annexe 2:</b> Les examens biologiques demandés pour chaque patient. ....	60
<b>Annexe 3:</b> Les explorations radiologiques demandées aux patients.....	62

## Liste des abréviations

- ABCB11** : ATP Binding Cassette Subfamily B Member 11
- ACB** : Analyse Coût-Bénéfice
- ACC** : Analyse Coût-Conséquence
- ACE** : Analyse Coût-Efficacité
- ACER** : Average Cost-Effectiveness Ratio
- ACPA** : Analyse Chromosomique Sur Puce A ADN
- ACU** : Analyse Coût-Utilité
- AMC** : Analyse Minimisation Des Coûts
- AMO** : Assurance Maladie Obligatoire
- CGH-Array** : Comparative Genomic Hybridization-Array
- CNOPS** : Caisse Nationale des Organismes de Prévoyance Sociale
- CNSS** : Caisse Nationale de Sécurité Sociale
- COI** : Coût De La Maladie
- ECG** : Electrocardiogramme
- EEG** : Electroencéphalogramme
- EMG** : Electromyogramme
- ETF** : Echographie Transfontanellaire
- FISH** : Hybridation In Situ En Fluorescence
- FMR** : Fragile X mental retardation
- HBB** : Hemoglobin Subunit Beta
- ICER** : Rapport Coût Efficacité Incrémental
- IRM** : Imagerie Par Résonance Magnétique
- IRM** : Imagerie par résonance magnétique
- MAD** : Dirham Marocain
- MECP2** : Methyl CpG binding protein 2
- MH** : Maladie de Huntington
- MHSCR** : Maladie de Hirschsprung

**MR** : Maladie rare

**NGS** : Séquençage Nouvelle Génération

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PCR** : Réaction De Polymérisation En Chaîne

**PE** : Pharmacoéconomie

**PEA** : Potentiels évoqués auditifs

**PTPN11** : Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 11

**QALY** : Années De Vie Ajustées Sur La Qualité

**RAMED** : Régime d'Assistance Médicale

**RM** : Retard mental

**RPM** : Retard psychomoteur

**RSP** : Retard staturo-pondéral

**SA** : Syndrome d'Angelman

**SB** : Syndrome de Bartter

**SMNt** : Partie télomérique du gène SMN

**SNRPN** : Small Nuclear Ribonucleoprotein Polypeptide N

**SPW** : Syndrome de Prader-Willi

**ST** : Syndrome de Turner

**SWB** : Syndrome de William-Beuren

**SWH** : Syndrome Wolf-Hirschhorn

**TDM** : Tomodensitométrie

**TSA** : Troubles du spectre de l'autisme

**UCG** : Urétrocystographie

**WTP** : Willingness To Pay



# **PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE**

## Introduction générale :

Les maladies rares (MR) sont des affections graves, chroniques, débilitantes, souvent héréditaires et nécessitent des soins lourds, spécialisés et prolongés [1,2]. A travers le monde, elles affligent des millions de personnes et causent des pertes de vie [3]. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), environ 400 millions de personnes sont concernées [4]. Au Maroc, selon les statistiques de l'Alliance des Maladies Rares, 1,5 million de personnes souffrent de l'une de ces maladies [5]. La consanguinité est responsable de l'augmentation du taux des maladies autosomiques récessives rares dans notre pays [6].

La majorité des MR sont d'origine génétique et se manifestent tôt dans la vie [7]. Collectivement, elles affectent des millions d'enfants dans le monde [8]. Ces pathologies sont souvent complexes et ont un impact négatif sur leur développement physique et cognitif, leur qualité de vie ainsi que sur leurs survies [9]. En effet, elles représentent plus de 30 % des décès infantiles et plus de 11 % des hospitalisations pédiatriques aux États-Unis et au Canada [8]. Des efforts combinés sont nécessaires pour réduire la morbidité ou la mortalité périnatale et précoce, et faire face au déclin considérable de la qualité de vie de ces patients [10].

Malgré leur rareté, les MR représentent dans leur ensemble un véritable enjeu de santé publique mondiale. Un grand défi dans la gestion des MR est de trouver le bon diagnostic. Les patients atteints sont parfois diagnostiqués trop tard ou pas du tout [4]. Environ la moitié des personnes atteintes ne reçoivent jamais un diagnostic causal en raison de l'hétérogénéité des maladies et de la pathogénicité inconnue des variants [9]. En plus du diagnostic, il n'existe généralement pas de traitement curatif à court terme à cause du manque de connaissances médicales et scientifiques. Actuellement, 95% des MR sont encore sans traitement spécifique [7].

Durant ces dernières années, il y a eu une augmentation significative du nombre de consultations médicales et d'hospitalisations dues aux maladies génétiques rares. Le diagnostic et le conseil génétique pour les individus atteints et leurs familles impliquent, dans la plupart des cas, des examens de laboratoire dans les domaines de la biochimie, de la cytogénétique et de la génétique moléculaire [11]. Le développement des tests génétiques a

permis le diagnostic de syndromes génétiques et la découverte de nouvelles maladies rares qui touchent particulièrement la population pédiatrique [8].

Ces pathologies, qui accompagnent toute la vie des patients, impliquent un énorme fardeau socio-économique aux patients et à leurs entourages et sont responsables en partie de l'accroissement des dépenses de santé publique [3, 12]. Selon l'étude publiée par la fondation EveryLife pour les maladies rares, le coût économique des MR a atteint près de 1000 milliards de dollars en 2019 aux Etats-Unis [13]. Plusieurs facteurs poussent les coûts des MR à être plus élevés et lourds pour les patients, les familles et la société. La recherche d'un diagnostic précis peut être non seulement chronophage, mais aussi coûteux [14]. Les traitements disponibles sont également chers [7].

Pour les patients et les membres de leur famille, l'impact économique des MR s'étend à la perte de productivité, à la perte de salaire ou à l'incapacité de trouver un travail gérable avec des congés flexibles. De nombreuses personnes ont besoin de soins de soutien étendus à long terme. Généralement, ils ne sont pas couverts par l'assurance-maladie ou les régimes de santé privés. Même pour les personnes et les familles relativement aisées, les dépenses associées à la vie avec une MR peuvent représenter un fardeau important [14].

Compte tenu des restrictions budgétaires de plus en plus considérables et de la demande toujours croissante de soins de santé, il est devenu essentiel de maîtriser les dépenses de santé tout en maximisant l'état de santé de notre population. En rapportant le coût d'actions de santé à leur efficacité, l'évaluation pharmacoéconomique est un outil très intéressant qui permet d'évaluer l'efficacité de stratégies de santé afin d'aider les preneurs de décisions à prendre des décisions rationnelles pour optimiser l'allocation des ressources disponibles et concilier les considérations médicales et économiques des interventions de santé, à priori antagonistes [12].

Face à ces nombreux défis de la prise en charge des patients atteints de maladies rares, l'objectif de notre travail est d'évaluer le volet économique des maladies rares afin d'estimer le coût médical direct des consultations génétiques dans la prise en charge des enfants atteints de maladies rares à l'Hôpital des Enfants du Centre Hospitalier Universitaire Ibn Sina de Rabat.

## **I. Consultations génétiques des maladies rares :**

### **1. Définition des maladies rares :**

Une maladie rare est une maladie qui ne se produit que rarement ou très rarement dans la population générale. Pour être considérée comme rare, une maladie spécifique ne doit pas toucher plus d'un nombre limité de personnes sur l'ensemble de la population [15]. Dans l'Union européenne, une maladie est définie comme rare lorsqu'elle touche moins d'une personne sur 2 000 alors qu'aux États-Unis, lorsqu'elle touche moins de 200 000 personnes [16].

Les maladies rares sont des affections ou des troubles généralement d'origine génétique et souvent de nature chronique, progressive et héréditaire. Environ 80% des maladies rares sont d'origine génétique, tandis que les causes (auto)immunologiques, oncologiques et toxicologiques ne sont trouvées que dans 10%, 4% et 3%, respectivement [7]. A ce jour, nous dénombrons plus de 7000 maladies rares connues et d'autres sont découvertes chaque année [17].

Pour de nombreuses maladies génétiques, des signes peuvent être observés en prénatal, à la naissance ou dans l'enfance. C'est le cas de l'Amyotrophie Spinale Proximale, de la neurofibromatose, de l'Ostéogenèse Imparfait, de la chondrodysplasie ou du syndrome de Rett. D'autres apparaissent à l'âge adulte, comme la maladie de Huntington, la maladie de Crohn, la maladie de Charcot-Marie-Tooth, la sclérose latérale amyotrophique, le sarcome de Kaposi ou le cancer de la thyroïde [18].

Les patients atteints de maladies génétiques rares peuvent parfois présenter des comportements difficiles et éprouver fréquemment des déficiences physiques, mentales et sensorielles, qui peuvent avoir un impact sur le fonctionnement et la participation à la vie quotidienne [19].

Il est important de souligner que le nombre de patients atteints de maladies génétiques varie considérablement d'une maladie à l'autre, et que la plupart des personnes représentées par les statistiques dans ce domaine souffrent de maladies encore plus rares, ne touchant qu'une

personne sur 100 000 ou moins. Il est aussi intéressant de noter que la plupart des cancers, y compris tous les cancers touchant les enfants, sont des maladies rares [20].

## **2. Maladies génétiques rares :**

Les maladies génétiques se produisent à un taux de 40-82 pour 1000 naissances vivantes [21]. Les maladies génétiques rares touchent collectivement une partie importante de la population mondiale [22]. En effet, 80% ou plus des maladies rares ont une cause génétique, elles affectent fréquemment le système nerveux avec une pathologie chronique, progressive et dégénérative qui affecte de manière disproportionnée les enfants [23]. Elles concernent entre 3% et 4 % des naissances [15].

Ces maladies impliquent un ou plusieurs gènes ou anomalies chromosomiques. Elles peuvent être héritées ou provenir d'une mutation génétique de novo ou d'une anomalie chromosomique [15].

### **2.1 – Maladies monogéniques :**

Elles sont considérées comme rares avec seulement 4-5 pour 1000 naissances vivantes. Les maladies monogéniques, également appelées maladies mendéliennes, sont causées par la mutation dans un seul gène [21]. Il peut s'agir d'une mutation à l'état hétérozygote (une seule des deux copies d'un gène est altérée) ou à l'état homozygote (les deux copies d'un gène sont altérées). Ces maladies peuvent être dominantes ou récessives, autosomiques ou liées au chromosome X [24].

#### **2.1.1 – Exemples de maladies monogéniques rares :**

##### **➤ Maladie de Huntington :**

La maladie de Huntington (MH) est une maladie autosomique dominante [25]. Chaque enfant d'un parent atteint de MH a 50% de risque d'hériter la mutation [26]. Elle est due à une mutation du gène *IT15* codant pour la protéine Huntingtine. Ce gène anormal contient, dans sa région 5', une répétition de triplets CAG, qui est le siège de l'anomalie génétique responsable de la maladie [27]. En termes d'acides aminés, cette répétition correspond à une répétition de polyglutamines anormalement longue qui en résulte dans la protéine Huntingtine et provoque une perte neuronale dans le cerveau, en particulier dans les noyaux gris centraux [25]. Les

symptômes et signes de la MH consistent en des troubles moteurs, cognitifs et psychiatriques. D'autres caractéristiques moins connues, mais répandues et souvent débilitantes de la MH comprennent une perte de poids involontaire, des troubles du sommeil et du rythme circadien et un dysfonctionnement du système nerveux autonome [28].

➤ **Syndrome de Bloch–Sulzberger :**

Le syndrome de Bloch-Sulzberger ou Incontinentia Pigmenti est une dysplasie ectodermique multisystémique rare, à transmission dominante liée à X [29]. Il est causé par des mutations dans le gène *IKBKG* (anciennement *NEMO*) sur le locus Xq28. Il a une incidence estimée à 0,7 cas pour 100 000 naissances, environ 80% des patients ont une délétion des exons 4 à 10 [30]. Il est généralement mortel chez les mâles, mais les femelles survivent à cause du mosaïcisme d'inactivation de l'X. Le trouble est généralement identifié par des signes cutanés uniques et par une série de quatre étapes qui émergent tout au long de la première année de vie. Les manifestations du système nerveux central dans les yeux et dans le cerveau causent le plus de handicaps. Des défauts des cheveux, des ongles et des dents se produisent, et il peut y avoir d'autres atteintes systémiques [31].

➤ **Syndrome de Bartter :**

Le syndrome de Bartter (SB) est une tubulopathie héréditaire rare caractérisée par une alcalose métabolique hypokaliémique, une hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire et une pression artérielle normale. Le trouble primaire est une anomalie de réabsorption de sodium responsable d'une perte de sel avec un hyperaldostéronisme [32]. Il existe une variabilité importante dans l'expression clinique de la maladie, qui est génétiquement hétérogène avec 6 gènes différents décrits à ce jour [33].

Cinq types du SB se transmettent sur le mode autosomique récessif. Ils sont dus à des mutations homozygotes ou hétérozygotes composites de six gènes codant des protéines impliquées dans la réabsorption du chlore dans la branche ascendante de l'anse de Henlé: le gène *SLC12A1* (15q15-21), le gène *KCNJI* (11q21-25), le gène *CLCNKB* (1p36), le gène *CLCNKA* (1p36.13), le gène *BSND* (1p31). Le dernier variant se transmet sur le mode récessif lié à X. Il est lié à des mutations hétérozygotes activatrices du gène *MAGED2* [33].

### ➤ **Maladie de Hirschsprung :**

La maladie de Hirschsprung (MHSCR) est un trouble moteur de l'intestin, causé par l'incapacité des cellules de la crête neurale à migrer complètement au cours du développement intestinal pendant la vie fœtale. Le segment aganglionnaire résultant du côlon ne se relâche pas, provoquant une obstruction fonctionnelle [34]. La MHSCR est multifactorielle et survient dans une naissance sur 5 000 et elle est plus fréquente chez les garçons que chez les filles [35].

Plusieurs gènes sont impliqués, en particulier : le Ret proto-oncogène (*RET*), le gène du facteur neurotrophique dérivé des cellules gliales (*GDNF*), le gène récepteur d'endothélines type B (*EDNRB*), le gène d'endothéline 3 (*EDN3*), le gène de l'enzyme 1 de conversion de l'endothéline 1 (*ECE1*) et le gène de la molécule d'adhésion cellulaire L1 (*LICAM*) [36].

### **2.2 – Maladies polygéniques :**

Dans certaines maladies rares, plusieurs gènes peuvent contribuer collectivement aux manifestations de la maladie. Ce sont des maladies polygéniques résultant de mutations moins graves dans plus d'un gène. Ces mutations seules peuvent ne pas affecter un trait, mais ensemble, elles peuvent conduire à des différences phénotypiques significatives [37].

### **2.3 - Anomalies chromosomiques :**

Les anomalies chromosomiques résultent souvent d'erreurs méiotiques et mitotiques [38]. La mise en évidence de la première anomalie chromosomique chez l'homme a été en 1959, la trisomie 21. Depuis, de nombreuses anomalies chromosomiques ont été identifiées dans différents contextes : syndrome malformatif, déficience intellectuelle, fausses couches à répétitions, petite taille, tumeurs [39]. 0,8% des enfants nés vivants présentent des anomalies chromosomiques numériques ou structurelles qui entraînent un phénotype anormal. L'identification de ces anomalies est importante, tant sur le plan clinique que pour un conseil génétique [40].

### **2.3.1 –Anomalies de structure :**

Elles sont la conséquence d'un réarrangement du matériel chromosomique. Si ce réarrangement ne s'accompagne ni de perte ni de gain de matériel génétique, il est dit équilibré et n'a habituellement pas de traduction clinique. Dans le cas contraire, nous parlons d'anomalie déséquilibrée qui s'accompagne le plus souvent de manifestations cliniques. Ces réarrangements peuvent concerner un seul chromosome ou plusieurs [39]. Les anomalies structurelles équilibrées comprennent les translocations, les insertions et les inversions. Les anomalies structurelles déséquilibrées comprennent les délétions, les duplications, les chromosomes marqueurs et en anneau [41].

#### **➤ Syndrome Wolf-Hirschhorn :**

Le syndrome Wolf-Hirschhorn (SWH) est une maladie congénitale rare caractérisée par un phénotype facial distinctif, des convulsions, une déficience intellectuelle et un retard de développement, ainsi qu'une croissance pré et postnatale nécessitant des soins à vie. Le SWH est une maladie génétique rare dont l'incidence est estimée à 1 naissance sur 50 000 et est majoritairement féminine 2:1 [42]. Il est causé par une délétion dans la région p16.3 (4p16.3), qui a une taille variable qui reflète le spectre et la gravité de la maladie. Environ 55% des individus atteints du SWH présentent la délétion 4p16.3 et environ 40 à 45% sont des translocations déséquilibrées. Des réarrangements génomiques complexes tels que le chromosome 4 en anneau peuvent également être présents dans un plus petit nombre de cas [43].

#### **➤ Syndrome Williams-Beuren :**

Le syndrome de Williams et Beuren décrit en 1961, est une pathologie génétique rare qui correspond à une anomalie du développement associant classiquement une dysmorphie du visage assez spécifique, des malformations cardiovasculaires et un profil neuropsychologique particulier. Cette pathologie est généralement découverte suite au bilan malformatif dans le milieu cardio-pédiatrique. La confirmation du diagnostic quant à elle nécessite des analyses génétiques notamment la technique FISH qui permet de découvrir l'anomalie chromosomique [44]. L'incidence est estimée à 1 sur 20 000 naissances vivantes [45].



Le SWB est causé par une microdélétion de 1-2 Mb en 7q11.23, une région qui contient 28 gènes. Environ 90 % des patients SWB ont une microdélétion de 1,55 Mb et 8 % ont une microdélétion de 1,84 Mb. Celles-ci sont considérées comme des microdélétions SWB «typiques». Les microdélétions supérieures à 1,84 Mo ou inférieures à 1,55 Mo sont dites «atypiques», sont souvent associées à des manifestations cliniques atypiques et ne surviennent que dans 2 % des cas [45].

### **2.3.2 – Anomalies de nombre :**

Elles conduisent à un nombre anormal d'un chromosome entier ou d'un ensemble de chromosomes entiers, entraînant respectivement une aneuploïdie ou une polyploïdie [46]. La non-disjonction des chromosomes ou le retard de l'anaphase est la principale cause des anomalies chromosomiques numériques [41].

#### **➤ Syndrome de Turner :**

Le syndrome de Turner (ST) est une maladie rare qui touche environ 50 nouveau-nés sur 100 000 [47]. C'est une maladie chromosomique qui affecte les femmes qui ont un chromosome X intact et l'absence totale ou partielle du deuxième chromosome sexuel. Les principales caractéristiques bien décrites sont une petite taille, un dysfonctionnement ovarien et des comorbidités telles que des malformations cardiaques, des troubles thyroïdiens et rénaux. Le TS est également associé à un phénotype neurocognitif spécifique, qui comprend une fonction intellectuelle et des capacités verbales intactes, mais des faiblesses relatives dans les tâches cognitives visuo-spatiales, exécutives et/ou sociales [48].

## **3. Déroulement de la consultation génétique en pédiatrie:**

### **3.1 – Motifs des consultations de génétique médicale :**

Nombreux sont les motifs pour lesquels les patients sont admis aux centres de consultation de génétique médicale pédiatrique. Le tableau 1 représente les différents motifs de consultation en génétique.

**Tableau 1:** Les différents motifs de consultation de génétique médicale.

<b>Motifs de consultation de génétique médicale pédiatrique :</b>
Syndrome polymalformatif – Cardiopathie congénitale – Hypotrophie – Néphrocalcinose – Hyperactivité Glaucome congénital – Hypoacousie – Lentiginose cutanée – Paraparésie spastique Ostéogenèse imparfaite – Alopécie – Microcéphalie et hydrocéphalie – Agénésie de la main droite – Leucodystrophie Hypoglycémie – Retard psychomoteur – Dysmorphie faciale – Myopathie Anomalie du développement sexuel – Mort néonatale – Anémie hémolytique Retard staturo-pondéral – Rétinoblastome – Syndrome de déficit intellectuel Retard de langage – Trouble du spectre de l'autisme – Hypertyrosinémie Retard mental – Epilepsie – Atrésie choanale – Microtie Ictère cholestatique néonatal – Trouble de comportement – Hypertrophie Nanisme – Camptodactylie – Troubles de marche – Ambiguïté sexuelle – Micrognathisme Hypogénitalisme – Strabisme

### **3.2 - Anamnèse et arbre généalogique :**

L'anamnèse est un élément essentiel dans une consultation génétique, elle comprend :

- L'histoire de la grossesse doit être détaillée : recherche de la prise d'un agent tératogène, d'un épisode infectieux, mobilité fœtale, échographies (dates, résultats), accouchement [49].
- L'interrogatoire des deux parents avec réalisation d'un arbre généalogique détaillé sur au minimum trois générations permettant éventuellement d'évaluer le risque de maladies rares monogéniques ou chromosomiques, d'évoquer un mode d'hérédité (Le risque de récurrence des différents syndromes varie en fonction du mode de l'hérédité) et restreindre aussi les cadres diagnostiques [50, 51, 52]. L'existence de plusieurs garçons atteints dans la branche maternelle est évocatrice d'une pathologie liée au chromosome X [51].
- L'histoire familiale contient des informations importantes sur la vie passée et future d'une personne. Les antécédents familiaux peuvent être utilisés comme outil de diagnostic et

aider à orienter les décisions concernant les tests génétiques pour le patient et les membres de la famille à risque [50].

- L'âge maternel avancé est associé à la présence d'un nombre anormal de chromosomes tels que la trisomie 21, 13 et 18. L'âge paternel avancé a été associé à la présence de nouvelles mutations dans des gènes uniques, comme nous l'observons dans les maladies autosomiques dominantes comme l'achondroplasie, le syndrome de Marfan et d'Apert [52].
- La notion de fausses couches spontanées à répétition constitue un argument important en faveur d'une anomalie chromosomique [51].
- La consanguinité est fréquente dans de nombreuses cultures et doit être prise en compte dans l'évaluation d'un patient présentant des symptômes inhabituels ou évoquant une maladie rare. Les personnes issues de cultures au sein desquelles les mariages mixtes restent courants partagent une plus grande proportion de gènes. Une maladie autosomique récessive a plus de chances de survenir dans une famille consanguine en raison de la probabilité accrue qu'une personne possède deux copies de la même mutation dans un gène [51].
- L'âge d'apparition du trouble, la vitesse de progression des symptômes/signes physiques du retard de développement/du comportement anormal sont des points importants. Il existe des syndromes qui présentent des caractéristiques très subtiles au début et sont facilement diagnostiqués lors du suivi du patient, par exemple le syndrome de Noonan [52].
- L'examen des apparentés (clinique, photographies, dossiers médicaux) est souvent nécessaire, en particulier dans les maladies autosomiques dominantes à expressivité variable [49].

### **3.3 - Examen clinique :**

L'exploration d'un patient débute toujours par un temps clinique, permettant d'émettre des hypothèses diagnostiques, de rechercher les critères majeurs (malformations) et les critères

mineurs (variations morphologiques plus mineures) et d'envisager des examens complémentaires [53, 54].

L'examen clinique est réalisé en présence des parents permettant de leur souligner d'éventuelles particularités morphologiques observées. Un temps-clé de l'avis génétique est l'examen morphologique : analyse du crâne (forme, dimensions, fontanelles), de la face (en détaillant l'étage supérieur, moyen et inférieur), les phanères (cheveux/poils rares, hirsutisme), les extrémités (syndactylie, pli palmaire, clinodactylie, arachnodactylie, contractures), les organes génitaux [55]. Les photographies font partie intégrante de cet examen [49].

L'examen neurologique est également un temps fondamental de l'examen [55]. Cet examen recherchant en particulier un déficit moteur ou sensitif, une ataxie, une dystonie ou des troubles du comportement et de la relation, est primordial dans la démarche diagnostique d'un patient présentant une déficience intellectuelle, et contribue au diagnostic étiologique dans presque la moitié des cas [53]. Parfois, un diagnostic précis peut être évoqué d'emblée à partir de l'examen clinique. Dans ce cas une analyse spécifique est possible, si la cause génétique est connue [55].

### **3.4 – Examens paracliniques :**

Les examens paracliniques sont prescrits de façon adaptée à la situation clinique de chaque patient.

#### **3.4.1 – Bilan malformatif :**

Il doit être réalisé de façon systématique lorsqu'il existe une ou plusieurs malformations visibles même mineures (dysmorphie craniofaciale, craniosynostose, anomalies des extrémités, fossette sacrococcygienne, asymétrie corporelle, cyphoscoliose ...) à la recherche de malformations viscérales pouvant orienter le diagnostic [53,56].

Le bilan comporte:

- Une échographie cardiaque;
- Une échographie rénale;

- Une échographie abdominale;
- Un examen ophtalmologique morphologique ;
- Autres examens orientés par la clinique (radiographies du squelette, panoramique dentaire, scanner des rochers...) [53, 56].

### **3.4.2 – Examens complémentaires neurologiques et neurosensoriels :**

Une imagerie cérébrale et un électroencéphalogramme sont le plus souvent proposés [56]. Ils sont extrêmement utiles dans les cas de forme anormale de la tête tels que la craniosynostose, la microcéphalie sévère, la macrocéphalie, ou des syndromes connus pour être associés à des malformations du système nerveux central, par exemple, comme le syndrome acrocalleux et le syndrome de Miller-Dieker [52]. Un bilan complémentaire neurosensoriel est indispensable (acuité visuelle, examen à la lampe à fente et fond d'œil, oculomotricité, audiogramme, potentiels évoqués) [56].

### **3.4.3 – Examens métaboliques :**

L'association traditionnelle entre le laboratoire biochimique et la dysmorphologie s'est produite avec les troubles de stockage tels que les Mucopolysaccharidoses (par exemple, le syndrome de Hurler). La maladie génétique biochimique ne doit pas être écartée du seul fait de la présence de malformations ou d'un aspect dysmorphique [57].

De nombreuses maladies génétiques biochimiques sont présentes à la naissance et perturbent une voie métabolique clé. Selon la maladie, des tests peuvent être développés pour mesurer directement l'activité des protéines, le niveau de métabolites et la taille ou la quantité de protéines. Une variété de technologies telles que la chromatographie liquide à haute performance, la chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse et la spectrométrie de masse en tandem permettent à la fois la détection qualitative et la détermination quantitative des métabolites. De plus, les essais biologiques peuvent utiliser des méthodes de chromatographie fluorométrique, radioisotopique ou en couche mince [50].

### **3.4.4 – Examens génétiques :**

Les tests génétiques diagnostiques sont un domaine en expansion extrêmement rapide englobant un large éventail d'investigations en laboratoire pour analyser les chromosomes, les

acides nucléiques, les protéines et les métabolites utilisés pour détecter les mutations héréditaires ou somatiques, les génotypes ou les phénotypes liés à la maladie et à la santé [58].

Il existe différents scénarios dans lesquels le personnel médical se tournera vers les tests génétiques à la recherche de réponses pour leurs patients, en particulier lorsqu'il existe des problèmes de croissance et de développement précoces tels que des retards de développement, un retard de croissance, une déficience intellectuelle, des caractéristiques dysmorphiques, des malformations multiples, des malformations cardiaques, petite taille et organes génitaux ambigus...etc [59].

Le tableau ci-dessous représente les différentes techniques de génétique utilisées en consultation de génétique médicale [60].

**Tableau 2:** Principales techniques utilisées en génétique : principes, indications et limites.

<b>Techniques :</b>	<b>Principes :</b>	<b>Indications :</b>	<b>Limites :</b>
<b>Caryotype</b>	Visualisation des chromosomes. Recherche d'anomalie de nombre ou de taille.	Recherche d'anomalies chromosomiques équilibrées Diagnostic anténatal Supplanté par l'ACPA dans la plupart des cas	Résolution limitée.
<b>FISH</b>	Visualisation d'une région chromosomique précise Recherche d'une délétion ou duplication de cette région.	Suspicion d'un syndrome microdélétionnel ou d'une micro-duplication précise.	Nécessite une suspicion clinique précise. Résolution limitée.

<b>Techniques :</b>	<b>Principes :</b>	<b>Indications :</b>	<b>Limites :</b>
<b>ACPA ou CGH-array</b>	Fragmentation de l'ADN et dosage quantitatif de chaque fragment. Recherche de micro-duplication chromosomique avec une résolution 100 fois meilleure que le caryotype.	Examen de première intention en cas de déficience intellectuelle ou de syndrome malformatif	Ne détecte pas les anomalies chromosomiques équilibrées
<b>Séquençage</b>	« lecture » d'un gène précis et comparaison à la séquence connue à la recherche d'une mutation causale.	Suspicion d'une maladie génique précise. De plus en plus remplacé par le séquençage haut débit.	Chronophage en cas de pathologie pouvant être due à différents gènes ou en cas de diagnostics différentiels nombreux.
<b>Séquençage haut débit (panel de gènes, exome ou génome)</b>	Séquençage simultané de plusieurs gènes/ de toutes les régions codantes du génome/du génome entier	Pathologie ou cadre syndromique pour lesquels plusieurs gènes sont connus (exemple : déficience intellectuelle isolée, encéphalopathie épileptique...) Ou en l'absence d'orientation diagnostique	Accessibilité parfois limitée Interprétation difficile Identification d'anomalie sans rapport avec l'indication initiale (exome/génome)

Le tableau suivant résume quelques exemples des syndromes microdélétionnels diagnostiqués par FISH (Tableau 3) [61] :

**Tableau 3:** Exemples des syndromes microdélétionnels diagnostiqués par FISH

<b>Syndromes :</b>	<b>Localisation génétique:</b>
<b>1p deletion</b>	1p36
<b>Soto</b>	5q35
<b>Williams-Beuren</b>	7q11.23
<b>WAGR</b>	11p13
<b>Jacobsen</b>	11q24.1-qter
<b>Prader-Willi</b>	15q11-q13 (pat)
<b>Angelman</b>	15q11-q13 (mat)
<b>Rubinstein-Taybi</b>	16p13.3
<b>Smith-Magenis</b>	17p11.2
<b>Miller-Dieker</b>	17p13.3
<b>Alagille</b>	20p12
<b>DiGeorge/Velocardiofacial</b>	22q11.2
<b>Langer-Giedion</b>	8q24.1



### 3.4.4.1 – Les principales indications médicales de la recherche des anomalies chromosomiques :

Le tableau suivant présente les principales indications dans la recherche des anomalies chromosomiques (Tableau 4) [39] :

**Tableau 4:** Recherche d’anomalies chromosomiques – principales indications

Période :	Techniques :	Type d’anomalies :
<b>Prénatal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Syndrome malformatif</li> <li>▪ Dépistage T21 &gt; 1/250</li> <li>▪ Antécédent</li> </ul>	CGH-array Caryotype Caryotype et FISH	Déséquilibrés Déséquilibrés
<b>Nouveau-né</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Syndrome malformatif connu (T21 par exemple)</li> <li>▪ Suspicion d’un syndrome microdélétionnel</li> <li>▪ Syndrome malformatif complexe</li> <li>▪ Ambiguïté sexuelle</li> <li>▪ Mort-né</li> </ul>	Caryotype Caryotype + FISH CGH-array Caryotype CGH-array	Déséquilibrés Déséquilibrés Déséquilibrés Dysgonosomies Déséquilibrés
<b>Enfant</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Déficience intellectuelle</li> <li>▪ Retard de croissance</li> <li>▪ Dysmorphie faciale</li> </ul>	CGH-array Caryotype	Déséquilibrés Déséquilibrés
<b>Adolescent</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Retard de croissance</li> <li>▪ Retard pubertaire</li> </ul>	Caryotype Caryotype	Déséquilibrés Déséquilibrés
<b>Adulte</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anomalie chromosomique familiale</li> <li>▪ Antécédents de morts fœtales ou de malformations récurrentes</li> <li>▪ Antécédents de fausses couches</li> <li>▪ Azoospermie ou oligospermie sévère</li> <li>▪ Aménorrhée ou ménopause précoce</li> <li>▪ Tumeurs solides ou hémopathies</li> </ul>	Caryotype Caryotype Caryotype Caryotype Caryotype ± CGH-array	Équilibrés Équilibrés Équilibrés Équilibrés Équilibrés et déséquilibrés

### **3.5 – Conseil génétique :**

Sheldon Reed a inventé le terme "conseil génétique" en 1947. Depuis lors, le conseil génétique et ses objectifs ont été définis de nombreuses façons [62]. En 2006, une définition de la consultation génétique en tant qu'activité a été produite par le groupe de travail de la Société Nationale des Conseillers Génétiques NSGC:

« La consultation génétique est le processus qui consiste à aider les personnes à comprendre les implications médicales, psychologiques et familiales des contributions génétiques à la maladie et à s'y adapter [63]. »

Le conseil génétique concerne les couples dont l'un des conjoints, voire les deux, est porteur d'un handicap, ceux qui ont un ou plusieurs apparentés plus ou moins éloignés atteints, et évidemment ceux qui, malgré l'absence d'antécédent dans la famille, ont eu un enfant malformé et/ou handicapé, les couples dont les conjoints sont relativement âgés (l'âge avancé de la femme est un facteur de risque pour les anomalies du nombre des chromosomes comme la trisomie 21 et celui de l'homme pour les mutations)[24].

### **3.6 – Diagnostic prénatal :**

Les découvertes et techniques biochimiques, cytogénétiques et moléculaires décrites ci-dessus ont toutes conduit à des programmes de diagnostic et de dépistage très efficaces pour les anomalies chromosomiques, les erreurs innées du métabolisme et maintenant les maladies structurelles chez les enfants. Une méthode majeure de prévention des maladies génétiques rares est le diagnostic prénatal, qui est conçu pour détecter des fœtus anormaux sur le plan chromosomique et génétique dans les grossesses à risque [64].

Le diagnostic prénatal a permis d'identifier les malformations et/ou certains syndromes génétiques chez les fœtus au cours du premier trimestre de la grossesse. Par la suite, en tenant compte de la gravité des troubles, une décision doit être prise quant à l'évolution ultérieure de la grossesse en tenant compte des possibilités de traitement, de l'acceptation par les parents d'un enfant handicapé, mais aussi, dans certains cas, la possibilité d'interrompre la grossesse [65]. Au Maroc, pas de Loi qui régit l'interruption de grossesse sauf si la santé maternelle est mise en jeu.

## **II. Pharmacoéconomie :**

### **1. Définition de la pharmacoéconomie :**

La pharmacoéconomie (PE) est une sous-discipline de l'économie de santé qui applique ses méthodes dans le domaine des médicaments et des produits médicaux [66]. Elle sert à identifier, mesurer et comparer les coûts et les conséquences des produits et services pharmaceutiques. La PE décrit la relation économique qui associe la recherche sur les médicaments, leur production et leur distribution, leur stockage, leur prix et leur utilisation ultérieure par la population [67]. Elle peut aussi être classée comme le domaine d'étude qui évalue le comportement ou le bien-être des individus, des entreprises et des marchés en fonction de la pertinence des produits, des services et des programmes pharmaceutiques [68]. Elle traite également les problèmes de politique de pharmacothérapie, de commercialisation et de remboursement des médicaments. Elle détermine la rentabilité des nouveaux médicaments sur la base de leur prix, de leur efficacité et de leurs bénéfices pour la société [66]. Dans la démarche méthodologique adoptée, trois dimensions sont à considérer pour la compréhension des études pharmaco-économiques : le type d'analyse, le point de vue de l'analyse, le type de coûts et de résultats pris en compte [69].

### **2. Applications de la pharmacoéconomie :**

L'une des principales applications de la pharmacoéconomie en pratique clinique est d'aider à la prise de décision clinique et politique. Grâce à l'application appropriée de la pharmacoéconomie, les praticiens et les administrateurs peuvent prendre des décisions meilleures et plus éclairées concernant les produits et les services qu'ils fournissent [67]. Les données pharmacoéconomiques peuvent être un outil puissant pour soutenir diverses décisions cliniques, allant du niveau du patient au niveau d'un système de santé entier. L'application de la pharmacoéconomie peut également être utile pour prendre une décision concernant le traitement d'un patient individuel. L'application la plus récente des principes et méthodes pharmacoéconomiques a été de justifier la valeur de divers services de santé, notamment les services pharmaceutiques [70].

### 3. Les différentes analyses de l'évaluation pharmacoéconomique :

La tâche fondamentale de l'évaluation pharmacoéconomique consiste à identifier, mesurer, évaluer et comparer les coûts et les résultats des alternatives envisagées [71]. Les principes et les méthodes de l'analyse PE sont universels mais il n'est pas possible de transférer les résultats et les recommandations d'un pays à l'autre en raison des différences des coûts et de contextes épidémiologiques entre les pays [66, 72]. Les deux caractéristiques distinctives de l'évaluation économique sont les suivantes [71] :

- (1) Y a-t-il une comparaison de deux ou plusieurs alternatives ?
- (2) Les coûts et les conséquences des alternatives sont-ils tous les deux examinés ?

Une évaluation pharmacoéconomique complète englobe les deux caractéristiques alors qu'une évaluation pharmacoéconomique partielle n'en aborde qu'une seule. Les évaluations pharmacoéconomiques réalisées dans les établissements de santé actuels peuvent être partielles ou complètes [71].

Les évaluations partielles sont l'Analyse Coût de la Maladie (COI) et l'Analyse Coût-Conséquence (ACC). Il existe essentiellement quatre évaluations pharmacoéconomiques complètes qui sont :

- Analyse Minimisation des Coûts (AMC),
- Analyse Coût-Bénéfice (ACB),
- Analyse Coût-Efficacité (ACE),
- Analyse Coût-Utilité (ACU) (Tableau 5) [73].

**Tableau 5:** Les quatre types basiques des analyses pharmacoéconomiques.

<b>Méthodologie :</b>	<b>Unité de mesure des coûts :</b>	<b>Unité de mesure des résultats :</b>
<b>Analyse Minimisation des Coûts (AMC)</b>	Unité Monétaire	Supposé être équivalent dans des groupes comparables.
<b>Analyse Coût-Bénéfice (ACB)</b>	Unité Monétaire	Unité Monétaire.
<b>Analyse Coût-Efficacité (ACE)</b>	Unité Monétaire	Unités naturelles (années de vie gagnées, pression sanguine en mm Hg, glucose sanguin en mMol/L).
<b>Analyse Coût-Utilité (ACU)</b>	Unité Monétaire	Années de Vies Ajustées sur la Qualité (QALY) ou d'autres utilités.

### **3.1 – L'analyse Minimisation des Coûts :**

L'analyse Minimisation des Coûts (AMC) est un outil pharmacoéconomique qui mesure les coûts des différentes interventions alternatives [70]. L'AMC est une méthode appliquée lors de la comparaison des interventions ayant à la fois une efficacité et une tolérance égales. Par conséquent, la différence ne concerne que les coûts. L'objectif de cette méthode consiste alors à calculer les coûts et de sélectionner l'intervention la moins coûteuse parmi plusieurs interventions équivalentes. L'emploi de l'AMC est approprié pour comparer deux ou plusieurs agents thérapeutiquement équivalents ou des schémas posologiques alternatifs du même agent [67].

Selon l'OMS, pour effectuer une AMC, il faut identifier, mesurer et ensuite évaluer les coûts suivants [74]:

- Coût d'acquisition du médicament.
- Les coûts de la pharmacie, des soins infirmiers et des médecins (s'ils contribuent de manière significative au coût de l'utilisation du médicament).
- Le coût de l'équipement et des fournitures (p. ex., seringues, aiguilles, ensembles de perfusion, eau stérile pour la dilution).

- Le coût des services de laboratoire (s'il s'agit d'un coût important).
- Les coûts indirects (tels que le temps d'arrêt de travail), mais uniquement s'ils peuvent être mesurés et évalués de manière fiable [74].

### **3.1.1 – Les avantages de l'Analyse Minimisation des Coûts :**

La méthode Analyse Minimisation des Coûts (AMC) facilite la sélection des médicaments les moins coûteux, en outre, c'est la plus simple des quatre types d'analyses pharmacoéconomiques car le but est de mesurer le côté gauche (coût) de l'équation pharmacoéconomique. Parce que l'AMC compare le coût de deux alternatives, elle aide à identifier la méthode/le médicament le moins cher à utiliser, d'où des bénéfices/avantages maximisés, comme elle est surtout utile pour comparer les médicaments génériques et les équivalents thérapeutiques ou les médicaments "me-too" [73].

### **3.1.2 – Les inconvénients de l'Analyse Minimisation des Coûts :**

L'Analyse Minimisation des Coûts (AMC) nécessite un calcul très précis des coûts [66]. En plus, elle ne peut être utilisée que pour comparer deux produits ou plus dont il a été démontré qu'ils sont équivalents en termes de dose et d'effet thérapeutique. Et dans de nombreux cas, il n'y a pas d'équivalence fiable entre deux produits et si l'équivalence thérapeutique ne peut être démontrée, l'AMC est donc inappropriée [73].

### **3.2 – L'Analyse Coût-Bénéfice :**

L'analyse coûts-bénéfice (ACB) est une méthode qui permet l'identification, la mesure et la comparaison des bénéfices et des coûts d'un programme ou d'une alternative de traitement. Les bénéfices réalisés par un programme ou une alternative de traitement sont comparés aux coûts de leur mise en œuvre [75]. Dans l'ACB, les bénéfices d'une intervention sont évalués en termes monétaires; elle attribue donc une valeur monétaire aux intrants (coûts) et aux extrants (bénéfices) des soins de santé [76].

L'ACB doit être utilisée pour comparer des alternatives de traitement dans lesquelles les coûts et les bénéfices n'interviennent pas simultanément. Elle peut également être utilisée pour comparer des programmes ayant des objectifs différents, car tous les bénéfices sont

convertis en valeur monétaire et pour évaluer un seul programme ou pour comparer plusieurs programmes [67].

Ces coûts et bénéfices sont exprimés sous forme de ratio (rapport bénéfice / coût), un bénéfice net ou un coût net. Le décideur clinique choisira le programme ou l'alternative de traitement présentant le bénéfice net le plus élevé ou le rapport bénéfice-coût (B : C) le plus élevé. Si le rapport B:C est supérieur à 1, le programme ou le traitement a de la valeur. Les bénéfices réalisés par le programme ou le traitement alternatif l'emportent sur le coût de leur prestation [75].

### **3.2.1 – Les avantages de l'Analyse Coût-Bénéfice :**

L'Analyse Coût-Bénéfice (ACB) permet de comparer des interventions totalement différentes et puisque les résultats sont exprimés en unités monétaires, il s'agit de la meilleure méthode pour l'allocation des ressources par les décideurs politiques [67]. L'ACB est également considérée une méthode appropriée pour justifier et documenter la valeur d'un service de santé existant ou la valeur potentielle d'un nouveau service [75].

### **3.2.2 – Les inconvénients de l'Analyse Coût-Bénéfice :**

La difficulté de réaliser une Analyse Coûts-Bénéfice (ACB) réside dans le fait d'évaluer les résultats, comme l'allongement de la durée de vie, en termes monétaires [77]. Idéalement, tous les bénéfices et les coûts résultant du programme devraient être inclus. Cela présente des difficultés considérables, surtout du côté bénéfices de l'équation, car de nombreux bénéfices sont soit difficiles à mesurer, soit difficiles à convertir en dollars, soit les deux. Par exemple, les bénéfices liés à la satisfaction des patients à l'égard du système de soins de santé et aux conditions de travail des médecins sont non seulement difficiles à mesurer, mais il est aussi extrêmement difficile de leur attribuer une valeur monétaire. Ce problème a été abordé par de nombreux chercheurs en économie de la santé, mais n'a pas été complètement résolu [78]. L'ACB ne prend souvent pas en compte le gain de qualité de vie (Quality Of Life), bien qu'une méthodologie d'analyse d'utilité, connue sous le nom de «Disposition à Payer» (en Anglais, The Willingness To Pay), permette de quantifier les changements de qualité de vie en évaluant la part du salaire, des économies, etc...Qu'une personne serait prête à payer en échange d'une santé parfaite. Néanmoins, cette forme d'analyse d'utilité n'est pas souvent

utilisée car les personnes disposant d'un revenu plus important sont souvent prêtes à payer proportionnellement plus pour une intervention que les personnes disposant d'un revenu minimal [79].

### **3.3 – L'Analyse Coût-Efficacité :**

L'analyse coût-efficacité (ACE) est une forme d'analyse pharmacoéconomique qui compare les coûts et les résultats (effets) relatifs de deux ou plusieurs plans d'action [75]. L'ACE peut être appliquée aux interventions préventives, diagnostiques, et thérapeutiques [80]. Elle se distingue de l'Analyse Coût-Bénéfice, qui attribue une valeur monétaire à la mesure de l'effet [75]. Dans cette analyse, les résultats sont mesurés en unités naturelles, le choix des unités de mesure dépend du domaine clinique étudié. Par exemple, dans le cas d'une thérapie qui sauve des vies, comme les traitements de l'insuffisance rénale chronique, la mesure d'efficacité la plus appropriée serait les années de vie gagnées. Par contre, dans un domaine comme l'asthme, la mesure la plus appropriée peut être les "jours sans asthme" ou les "jours sans symptômes" [81]. L'ACE est souvent utilisée dans le domaine des services de santé, où il peut être inapproprié de monétiser l'effet sur la santé [75].

Généralement, l'ACE est exprimée sous forme d'un ratio où le dénominateur est le gain de santé résultant d'une mesure (Années de vie, Naissances prématurées évitées, etc...) et le numérateur est le coût associé au gain de santé. La mesure de résultat la plus couramment utilisée est l'Année de Vie Ajustée sur la Qualité (QALY). Les résultats de l'ACE sont également exprimés sous forme d'un rapport - soit un Rapport Coût-Efficacité Moyen (ACER), soit un Rapport Coût-Efficacité Incrémental (ICER) [82].

Un ACER représente le coût total d'un programme ou d'une alternative de traitement divisé par son résultat clinique pour donner un ratio représentant le coût en dollars par résultat clinique spécifique obtenu indépendamment des comparateurs [82].

Souvent, l'efficacité clinique est obtenue à un coût élevé. L'ICER peut être utilisée pour déterminer le coût et l'efficacité additionnels obtenus lorsqu'une alternative de traitement est comparée à la meilleure alternative de traitement suivante. Ainsi, au lieu de comparer les ACER de chaque alternative thérapeutique, le coût additionnel qu'une alternative

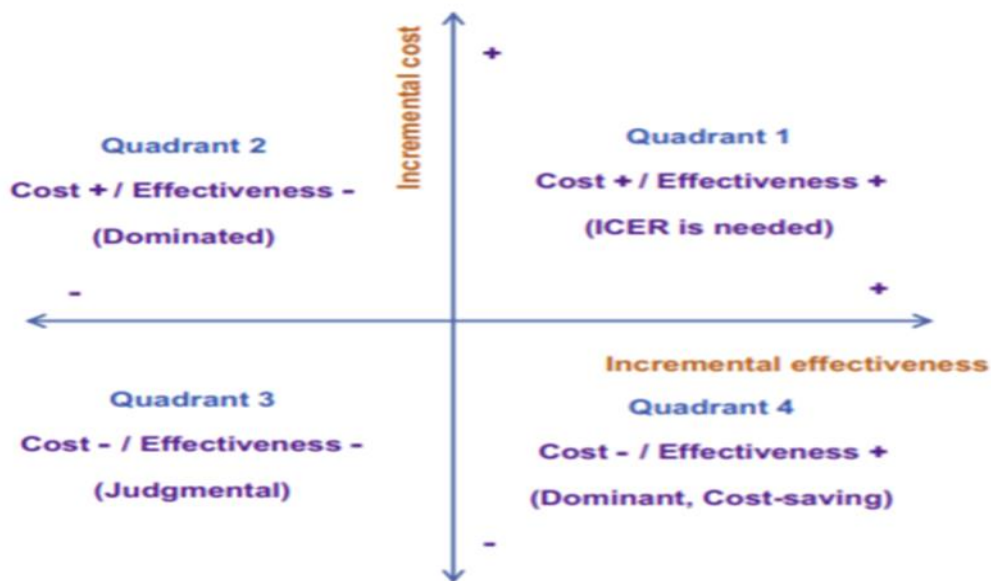


thérapeutique impose par rapport à un autre traitement est comparé à l'effet, au bénéfice ou au résultat supplémentaire qu'elle procure [75].

L'ICER peut être résumé comme suit :

$$ICER = \frac{Coût_a(\$) - Coût_b(\$)}{Effet_a(\%) - Effet_b(\%)}$$

Ainsi, l'ICER doit être interprété correctement dans de telles situations. Par conséquent, une présentation graphique des résultats de l'ICER, connue sous le nom de "Plan d'Analyse Coût-Efficacité (plan CEA)", pourrait faciliter l'interprétation des résultats [83].



**Figure 1:** Plan d'Analyse Coût-Efficacité.

Un Plan d'ACE fournit la relation entre le coût comparatif et le résultat de santé (Figure 1). L'axe des X indique le résultat de santé (également appelé efficacité incrémentale), tandis que l'axe Y indique le coût différentiel. Le plan de l'ACE est divisé en quatre quadrants [83].

- Le quadrant 1 présente de meilleurs résultats de santé et un coût total plus élevé pour une nouvelle intervention par rapport à un comparateur. Il est nécessaire de calculer un ICER dans ce quadrant pour déterminer combien les organismes de santé doivent dépenser pour un résultat de santé supplémentaire obtenu. Le seuil de l'ICER ou le

seuil de la Disposition à Payer de la compagnie d'assurance maladie doit être comparé à l'ICER calculé. La plupart des ACE se situent dans le quadrant 1 [83].

- Le quadrant 2 correspond à des résultats de santé moins bons et à un coût total plus élevé d'une nouvelle intervention. L'intervention qui se trouve dans le quadrant 2 ne devrait pas être prise en compte pour la couverture parce qu'elle perd des résultats de santé et augmente le coût total du traitement. L'intervention du quadrant 2 est appelée "intervention dominée" et est donc clairement rejetée [83].
- Le quadrant 3 correspond à des résultats de santé moins bons mais à un coût total moins élevé d'une nouvelle intervention. L'intervention qui se situe dans le quadrant 3 est discutable [83].
- Le quadrant 4 correspond à de meilleurs résultats en matière de santé et à un coût total inférieur pour une nouvelle intervention. L'intervention qui se situe dans le quadrant 4 devrait être prise en compte pour la couverture santé parce qu'elle permet d'obtenir certains résultats de santé et de réduire le coût total du traitement. L'intervention du quadrant 4 est appelée "intervention dominante" et est donc clairement acceptée [83].

### **3.3.1 – Les avantages de l'Analyse Coût-Efficacité :**

L'analyse Coût-Efficacité est plus facile à produire puisqu'elle utilise des critères d'évaluation clinique communs aux études. L'ACE requiert aussi moins de ressources puisque le résultat sanitaire est généralement déjà mesuré dans le cadre de la composante efficacité de l'étude. L'ACE a tendance à être plus facile à interpréter pour les cliniciens car elle utilise des paramètres cliniques familiers [76]. Les résultats sont plus faciles à quantifier par rapport à une ACU ou une ACB et les cliniciens sont habitués à mesurer ces types de résultats de santé, car ces résultats sont régulièrement recueillis dans les essais cliniques et dans la pratique clinique [84].

### **3.3.2 – Les inconvénients de l'Analyse Coût-Efficacité :**

L'inconvénient majeur est l'incapacité à fournir des comparaisons entre maladies; par conséquent, elle ne peut pas mesurer le coût d'opportunité de la mise en œuvre d'une intervention plutôt qu'un autre choix. En raison de la rareté inhérente des ressources de soins de santé, le "coût d'opportunité" correspond à la perte des avantages pour la santé qui auraient

été créés si les ressources avaient été utilisées dans un autre secteur de soins de santé. L'incapacité à mesurer le coût d'opportunité pose un problème aux décideurs politiques qui doivent prendre des décisions appropriées concernant l'allocation efficace des ressources [76].

Un autre inconvénient de l'ACE est de définir le paramètre d'efficacité le plus important à rapporter. La mesure appropriée devrait refléter l'objectif de l'analyse et tenir compte des unités qui amélioreraient la prise de décision politique. Dans les cas où il existe un ensemble de mesures de résultats potentiels, les décideurs politiques préféreraient que l'Analyse Coût-Efficacité rende compte de plusieurs points finaux différents [76].

### **3.4 – L'Analyse Coût-Utilité :**

L'Analyse Coût-Utilité (ACU) est un type d'évaluation dans lequel des médicaments/interventions avec différents résultats peuvent être comparés [67]. L'ACU est un cas particulier de l'Analyse Coût-Efficacité (ACE), dans l'ACU, le numérateur du Rapport Coût-Efficacité Incremental (ICER) est une mesure du coût (similaire à d'autres formes d'ACE) alors que le dénominateur est mesuré généralement à l'aide d'une mesure appelée Année de Vie Pondérée par la Qualité (QALY) [78].

L'ACU sert de cadre général pour la réalisation d'évaluations économiques et d'outil pratique pour les décideurs qui doivent prendre des décisions de remboursement pour des technologies de santé très différentes. En fait, de nombreux décideurs politiques et organismes de remboursement préfèrent ou exigent une ACU lorsqu'ils demandent un dossier de remboursement à un fabricant [78].

#### **3.4.1 – Le QALY :**

Le QALY est défini comme le produit de l'espérance de vie du patient et de la qualité de vie au cours des années restantes [76]. La qualité de vie dans le calcul du QALY est un nombre compris entre 0 et 1 reflétant les préférences concernant un état de santé spécifique dans un groupe de personnes. Les nombres sont calculés en utilisant des instruments génériques d'utilité pour la santé tels que l'EuroQoL et le SF-6D (basé sur le SF-36) [85].

Le QALY permet de combiner les données de morbidité et de mortalité. Il représente le nombre d'années complètes en pleine santé qui sont évaluées de manière équivalente au

nombre d'années vécues. Par exemple, une année complète de santé chez un patient sans maladie équivaut à 1,0 QALY, tandis qu'une année passée avec une maladie spécifique pourrait être évaluée de manière nettement inférieure, peut-être à 0,5 QALY, selon la maladie [67].

Un exemple de mesure de QALY pour deux approches thérapeutiques différentes est donné dans la figure suivante :

<p><b>With treatment X</b>            Estimated survival = 10 years            Estimated quality of life            (relative to 'perfect health') = 0.7            QALYs = (10 X 0.7) = 7.0</p>	<p><b>Without treatment X</b>            Estimated survival = 5 years            Estimated quality of life            (relative to 'perfect health') = 0.5            QALYs = (5 X 0.5) = 2.5</p>
<p>QALY gain from treatment X = 7 - 2.5 = 4.5 QALYs</p>	
<p>If the cost of treatment X is £18,000 then the cost per QALY is £4,000 per QALY            (£18,000 divided between 4.5 additional QALY's)</p>	

**Figure 2:** Exemple – Calcul du QALY.

### 3.4.2 – Les avantages de l'Analyse Coût-Utilité :

L'avantage des Analyses Coût-Utilité est qu'elles permettent de comparer différentes interventions dans de nombreux états pathologiques afin de déterminer les interventions qui apportent le plus grand gain pour une dépense donnée [77]. Le QALY peut servir de mesure commune pour comparer les avantages de technologies de soins de santé très différentes (par exemple, la pharmacothérapie de la migraine par rapport à l'angioplastie). Ainsi, l'un des principaux avantages de l'ACU est que l'ICER peut théoriquement être considéré comme une mesure commune à partir de laquelle on peut comparer la valeur relative d'une technologie de santé (p. ex., un médicament) avec une technologie de santé complètement différente (p. ex., un vaccin) [78].

L'ACU est considérée la méthode la plus appropriée pour comparer des programmes et alternatives de traitement qui prolongent la vie et ont des effets secondaires graves (par

exemple, la chimiothérapie contre le cancer), et ceux qui produisent une réduction de morbidité plutôt que de la mortalité (par exemple, le traitement médical de l'arthrite) [67].

### **3.4.3 – Les inconvénients de l'Analyse Coût-Utilité :**

L'ACU est employée moins fréquemment que d'autres méthodes d'évaluation économique en raison de l'absence d'accord sur la mesure des utilités, la difficulté de comparer les QALYs (Années de Vie Pondérées par la Qualité) entre les patients et les populations et de la difficulté à quantifier les préférences des patients [67].

## **4 – La mesure des coûts :**

L'estimation du coût est un élément essentiel de toutes les évaluations d'impact économique d'une intervention médicale et elle est similaire pour les différentes méthodes d'analyse médicoéconomique [86].

Les coûts impliqués dans l'évaluation pharmacoéconomique peuvent être principalement divisés en coût financier (coût obligatoire) et en coût économique (ressource pour laquelle aucun paiement obligatoire n'est effectué) [82].

La première étape de toute analyse des coûts consiste à identifier les différents coûts. Il s'agit des coûts directs, indirects et intangibles [75].

### **4.1 – Les coûts directs :**

Les coûts directs sont tous les coûts des ressources utilisées qui sont attribuables à une intervention de soins de santé et peuvent être divisés en coûts médicaux directs et en coûts non médicaux directs [87].

- Les coûts médicaux directs : Ce sont ce qui est payé pour les ressources et les services de santé spécialisés. Ils comprennent les salaires des médecins, le coût d'acquisition des médicaments, les consommables associés à l'administration des médicaments, le temps passé par le personnel à la préparation et à l'administration des médicaments, les frais de laboratoire pour le contrôle de l'efficacité et des effets indésirables des médicaments [88].

- Les coûts non médicaux directs : Il s'agit des coûts nécessaires pour permettre à une personne de recevoir des soins médicaux, tels que l'hébergement, un régime alimentaire spécial et le transport ; du temps de travail perdu (important pour les employeurs), comme dans le cas de l'otite moyenne aiguë chez les patients pédiatriques dont les parents professionnels ont perdu du temps de travail pendant le traitement de leur enfant [88].

#### **4.2 – Les coûts indirects :**

Il s'agit non seulement du patient lui-même, mais aussi de sa famille et de la société dans son ensemble [89]. Par exemple, il peut s'agir d'une perte de revenus, la perte de productivité, la perte de temps libre, due à la maladie, et les frais de déplacement à l'hôpital, etc... [75].

#### **4.3 – Les coûts intangibles :**

Il s'agit des coûts liés à la douleur et à la souffrance du patient, à l'inquiétude et à la détresse des membres de la famille du patient, à l'effet sur la qualité de vie et à la perception de la santé. Par exemple, les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de cancer ou de maladies en phase terminale dont la qualité de vie est affectée par les effets indésirables du traitement médicamenteux [88].

L'importance de ces coûts intangibles peut être appréhendée par des questionnaires de qualité de vie. Mais leur nature subjective rend leur monétarisation difficile et aléatoire. En pratique, ces coûts sont difficilement «mesurables». Ils sont implicitement quantifiés par la mesure de l'utilité pour le patient (en termes d'unité de santé) ou par l'approche de «Disposition à Payer» (WTP) en termes monétaires. La «disposition à payer» vise à évaluer la charge économique d'une maladie en termes de somme qu'un groupe d'individus serait prêt à payer pour réduire le risque de cette maladie. C'est pourquoi les coûts intangibles sont souvent exclus d'une analyse pharmacoéconomique [89].

### **5 – Les défis de la pharmacoéconomie :**

Les défis majeurs de la pharmacoéconomie sont d'établir des lignes directrices ou des normes de pratique ainsi que de créer un cadre de producteurs et de consommateurs de travaux

pharmacoeconomiques bien formés en plus de la formation continue sur les caractéristiques pertinentes de cette discipline pour les praticiens, les fonctionnaires, les cadres du secteur privé. Un autre défi est le financement stable pour soutenir la recherche appliquée en pharmacoeconomie [78], et un manque d'appréciation complète de l'importance potentielle et de l'application des études pharmacoeconomiques [82].

# **PARTIE PRATIQUE**



## **Méthodologie :**

### **1. Objectif de l'étude :**

L'objectif de notre présente étude est d'estimer le coût médical direct de la prise en charge des enfants atteints de maladies rares en consultation de génétique au centre de consultations et d'explorations externes à l'Hôpital des Enfants du Centre Hospitalier Universitaire Ibn Sina de Rabat.

### **2. Nature de l'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive de type pharmacoéconomique basée sur la base de données du centre de consultations. Les données qui y figurent sont extraites à partir des dossiers médicaux des enfants atteints de maladies rares ayant bénéficié de consultations de génétique au sein du centre de consultations et d'explorations externes de l'Hôpital des Enfants du Centre Hospitalier Universitaire Ibn Sina de Rabat.

### **3. Critères d'inclusion :**

Seuls étaient retenus dans notre étude, les patients:

- Présentant une maladie rare,
- Ayant un âge inférieur à 18 ans,
- De sexe féminin, masculin ou indéterminé,
- Nécessitant une consultation génétique.

### **4. Critères d'exclusion :**

Ont été exclus de notre étude tous les patients ayant un âge supérieur à 18 ans.

### **5. Recueil des données :**

L'exploitation de la base de données a été faite à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie (Voir annexe 1) et les factures fournies par le Bureau d'Admission et de Facturation du Centre Hospitalier Universitaire Ibn Sina de Rabat.

La fiche destinée à la collecte des données comprend plusieurs items qui se répartissent de la façon suivante :

- 1<sup>ère</sup> partie réservée aux caractéristiques socio-démographiques : l'âge à la consultation, le sexe, les motifs de consultations de génétique, la couverture sociale et la consanguinité.
- 2<sup>ème</sup> partie réservée aux examens réalisés dans le cadre de consultations génétiques: les examens biologiques (Bilan thyroïdien, chromatographie des acides aminés, dosage de l'ammoniémie, dosage de l'acide lactique...Etc), les examens radiologiques, la cytogénétique conventionnelle, la cytogénétique moléculaire et la biologie moléculaire.

## **6. Estimation du coût médical direct global:**

Le coût médical direct global de la prise en charge en consultations de génétique sera composé de :

### **6.1 – Frais de consultations pédiatriques :**

Les patients reçus en consultations génétiques médicales du centre de consultations et d'explorations externes sont référés essentiellement par un médecin référent qui est généralement un pédiatre lorsqu'il n'arrive pas à identifier la pathologie du patient.

Le prix de consultation pédiatrique relevant du ministère de la santé publique a été fixé par un arrêté conjoint du ministre de la santé et du ministre des finances et de la privatisation à 100 MAD.

Le nombre de consultations pédiatriques variaient en fonction du type de la maladie, de la complexité de la maladie...etc.

Le coût total des consultations pédiatriques sera établi comme suit : Prix de consultation pédiatrique × Moyenne de consultations pédiatriques × Nombre total des patients.

## **6.2 – Frais de consultations génétiques :**

Le prix de la consultation génétique chez un médecin généticien relevant du ministère de la santé publique a été fixé par un arrêté conjoint du ministre de la santé et du ministre des finances et de la privatisation à 60 MAD.

Le coût total des consultations génétiques sera calculé comme suit : Prix de consultation en génétique médicale pédiatrique × Moyenne de consultations génétiques × Nombre total des patients.

## **6.3 – Coût des bilans biologiques :**

Les bilans biologiques ont été demandés aussi bien par le pédiatre que par le médecin généticien et ces bilans n'ont pas été demandés pour tous les patients, ils dépendent de la situation clinique de chaque patient. Différentes analyses biologiques ont été indiquées (Voir annexe 2).

Le coût total des bilans biologiques est la somme des coûts de tous les bilans biologiques effectués par chaque patient.

## **6.4 – Coût des examens radiologiques :**

Les examens radiologiques étaient également demandés par le pédiatre et par le médecin généticien et ces explorations ont été variables en fonction de la situation particulière de chaque patient (Voir annexe 3).

Le coût total des examens radiologiques est la somme de toutes les explorations radiologiques demandées aux patients.

## **6.5 – Coût de cytogénétique conventionnelle – caryotype :**

Le prix du caryotype relevant du ministère de la santé publique a été fixé par un arrêté conjoint du ministre de la santé et du ministre des finances et de la privatisation à 900 MAD.

Le coût total de la cytogénétique conventionnelle sera calculé comme suit : Prix du caryotype × Nombre des patients pour lesquels le médecin généticien a demandé un caryotype.

## 6.6 – Coût de cytogénétique moléculaire :

Le coût total de la cytogénétique moléculaire est la somme des coûts des techniques demandées aux patients.

## 6.7 – Coût de biologie moléculaire :

Le coût total de biologie moléculaire est la somme des coûts de toutes les techniques indiquées aux patients qui en nécessitent.

Tous les coûts sont calculés en terme de devise Marocaine (MAD).

## 7. Lieu de réalisation des examens génétiques :

Les tests génétiques ont été demandés uniquement par le médecin généticien. Seules les consultations génétiques sont réalisées au centre de consultations et d'explorations externes de l'Hôpital des Enfants du Centre Hospitalier Universitaire Ibn Sina de Rabat. Les tests génétiques prescrits aux patients ont été effectués à l'extérieur. Le tableau 6 présente les différents laboratoires où ces examens génétiques sont réalisés.

**Tableau 6:** Les laboratoires effectuant les tests génétiques prescrits aux patients.

Tests génétiques :	Laboratoires :
<b>Caryotype</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Institut National d'Hygiène de Rabat.</li></ul>
<b>FISH</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Institut National d'Hygiène de Rabat.</li></ul>
<b>CGH-Array</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Laboratoire privé avec sous-traitance à l'étranger.</li><li>▪ Non disponible au Maroc.</li></ul>
<b>Séquençage Sanger <i>HBB</i></b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Institut National d'Hygiène de Rabat.</li></ul>
<b>Séquençage Sanger <i>PTPN11</i></b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Institut National d'Hygiène de Rabat.</li></ul>

Tests génétiques :	Laboratoires :
Séquençage Sanger <i>MECP2</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Institut National d'Hygiène de Rabat / Laboratoire privé.</li> </ul>
Méthyl PCR <i>SNRPN</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Institut National d'Hygiène de Rabat.</li> </ul>
Méthyl PCR <i>FMR</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Laboratoire privé avec sous-traitance à l'étranger.</li> <li>▪ Non disponible au Maroc.</li> </ul>
PCR digestion enzymatique du gène <i>SMN</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Institut National d'Hygiène de Rabat.</li> </ul>
Séquençage Haut Débit <i>ABCB11</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Laboratoire en France</li> </ul>

### 8. Les tests génétiques couverts par la couverture sociale :

Le tableau ci-dessous indique les tests qui sont couverts ou non par le RAMED et la mutuelle (Tableau 7).

**Tableau 7** : Les tests génétiques couverts par le RAMED et la mutuelle.

Tests génétiques :	RAMED	Mutuelle
Caryotype	Couvert	Couvert
FISH	Couvert	Non couvert
CGH-Array	Non couvert	Non couvert
Séquençage Sanger <i>HBB</i>	Couvert	Non couvert
Séquençage Sanger <i>PTPN11</i>	Couvert	Non couvert
Séquençage Sanger <i>MECP2</i>	Couvert	Non couvert
Méthyl PCR <i>SNRPN</i>	Couvert	Non couvert
Méthyl PCR <i>FMR</i>	Couvert	Non couvert

Tests génétiques :	RAMED	Mutuelle
PCR digestion enzymatique du gène <i>SMN</i>	Couvert	Non couvert
Séquençage Haut Débit <i>ABCB11</i>	Non couvert	Non couvert

### 9. Analyse statistique :

L'analyse statistique des données a été réalisée avec le logiciel de traitement statistique SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), et les résultats ont été présentés sous forme de graphiques et de tableaux avec calculs des pourcentages relatifs aux différents paramètres de l'étude.

## Résultats :

### 1. Population d'étude :

La base de données comporte 83 enfants atteints de maladies rares ayant bénéficié de consultations génétiques médicales d'une période allant du 1er octobre 2019 au 10 septembre 2020.

### 2. Estimation du coût médical direct global de la prise en charge des patients en consultations de génétique :

#### 2.1 – Frais de consultations pédiatriques :

Les parents se présentent avec leurs enfants atteints de maladies rares à la consultation pédiatrique pour la surveillance de leur pathologie, le suivi de leur développement physiologique et psychomoteur, ainsi que le diagnostic et l'évaluation de l'état de santé avant d'envisager un traitement.

La moyenne de consultations pédiatriques de nos patients est estimée à quatre consultations.

Le coût total des consultations pédiatriques est :  $4 \times 100 \text{ MAD} \times 83 \text{ patients} = 33\,200 \text{ MAD}$

#### 2.2 – Frais de consultations génétiques :

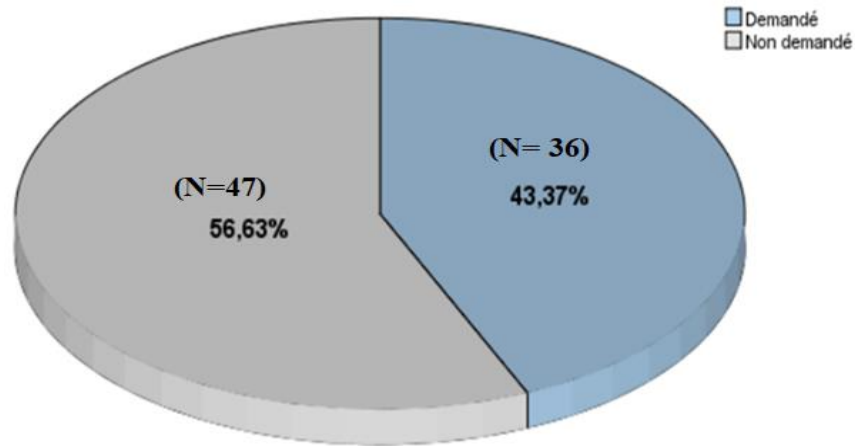
Le nombre de consultations réalisées au centre de consultation génétique afin d'aboutir au diagnostic de la pathologie est estimé à une moyenne de 3 consultations.

Le coût de consultations génétiques est calculé comme suit :  $3 \times 60 \text{ MAD} \times 83 \text{ patients} = 14940 \text{ MAD}$ .

#### 2.3 – Coût des bilans biologiques :

Dans le but d'établir un bilan de santé précis, des examens biologiques ont été demandés pour les patients.

Parmi les 83 cas étudiés, les médecins ont demandé des bilans biologiques pour 43,37% patients alors que 56,63% n'ont pas nécessité un bilan biologique, ce qui est illustré dans la figure 3.



**Figure 3:** Répartition des patients selon la demande des examens biologiques.

Le coût total des examens biologiques est estimé à 43 200 MAD. Les coûts chez les patients variaient entre 54 et 6230 MAD avec une moyenne de 1200 MAD  $\pm$ 1310 (Tableau 8).

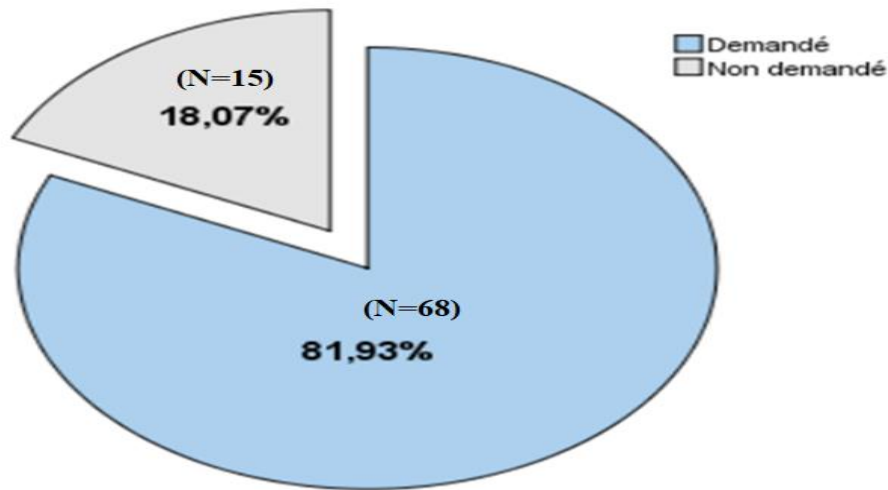
**Tableau 8:** Les moyennes des frais des examens biologiques.

	Nombre de patients	Coût total (MAD)	Coût moyen $\pm$ ET (MAD)	Maximum (MAD)	Minimum (MAD)
Bilan Biologique	36	43 201	1200 $\pm$ 1310	6230	54

#### 2.4 – Coût des explorations radiologiques :

Les explorations radiologiques ont été effectuées pour 81,93% des patients alors que 18,07% des patients n'ont pas nécessité des explorations radiologiques (Figure 4).





**Figure 4:** Répartition des patients selon la demande des examens radiologiques.

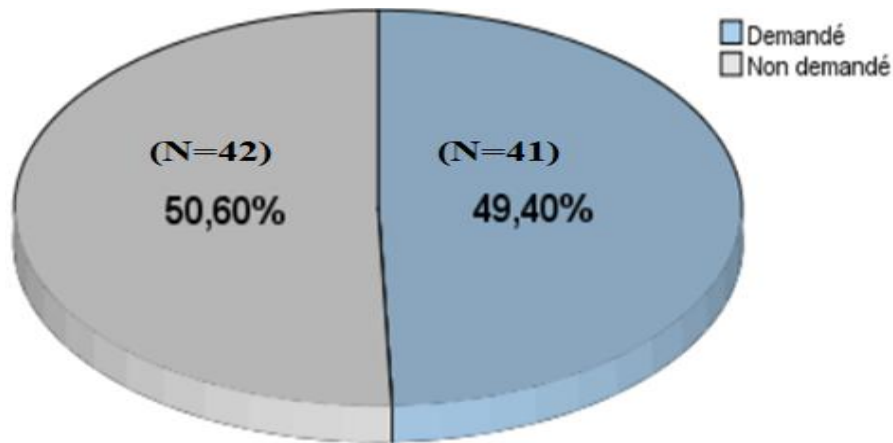
Le coût total des explorations radiologiques est estimé à 139 849,50 MAD. Les coûts chez les patients étaient compris entre 81 MAD et 5550 MAD avec une moyenne de 2056,61 MAD (Tableau 9).

**Tableau 9:** Les moyennes des frais des examens radiologiques.

	Nombre des patients	Coût total (MAD)	Coût moyen $\pm$ ET (MAD)	Maximum (MAD)	Minimum (MAD)
Explorations radiologiques	68	139849,50	2056,61 $\pm$ 1643,16	5550	81

### 2.5 – Coût de cytogénétique conventionnelle – Caryotype :

Les données recueillies montrent que le caryotype a été demandé pour 41 patients, c'est ce qui est illustré dans la figure 5.



**Figure 5:** Répartition des patients selon la demande du caryotype.

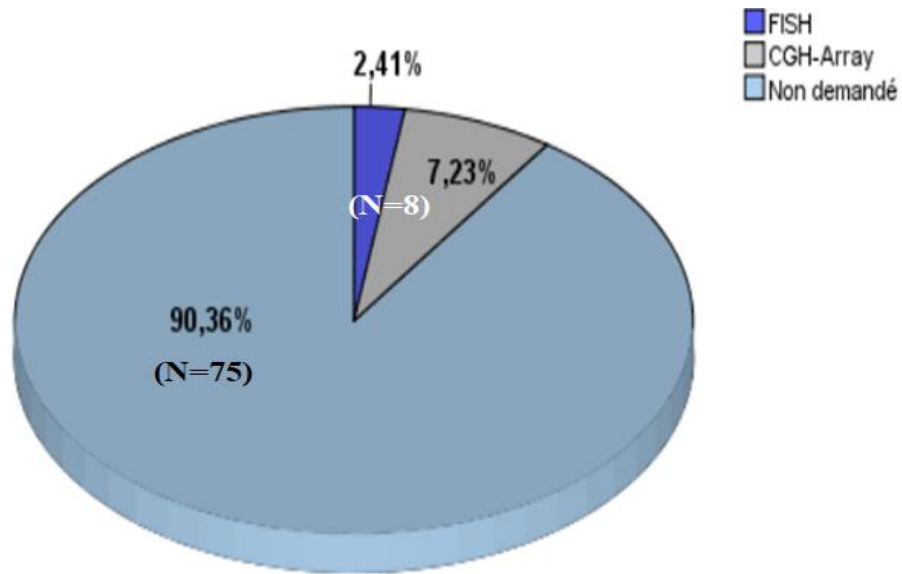
Donc, le coût total de la cytogénétique conventionnelle est le suivant :  $900 \text{ MAD} \times 41 \text{ patients} = 36\,900 \text{ MAD}$ .

### **2.6 – Coût de cytogénétique moléculaire :**

Face à la suspicion de quelques syndromes tels que le syndrome X-fragile et le syndrome de délétion 22q11 chez quelques patients, des examens de cytogénétique moléculaire ont été demandés.

Les examens de cytogénétique moléculaire ont été indiqués pour 8 patients (9,64%) (Figure 6) dont :

- 2 analyses réalisées par la technique FISH.
- 6 analyses réalisées par la technique CGH-Array.



**Figure 6:** Répartition des patients selon la demande des examens de cytogénétique moléculaire.

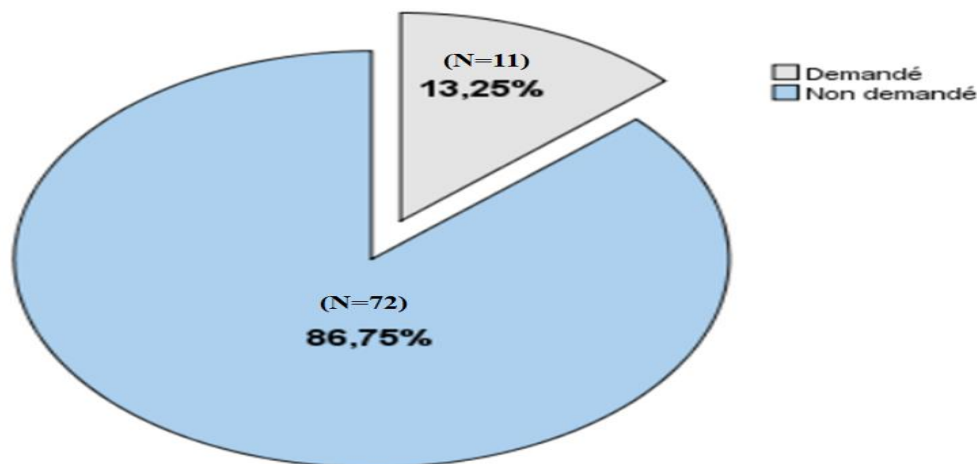
Le coût total des examens de la cytogénétique moléculaire a été estimé à 45 600 MAD et le coût moyen était de 5700 MAD  $\pm$  2407,13 (Tableau 10).

**Tableau 6:** Les moyennes des frais des examens de cytogénétique moléculaire.

Cytogénétique moléculaire	Prix des analyses (MAD)	Nombre des patients	Coût (MAD)	Coût total(MAD)	Moyenne $\pm$ Ecart-type
FISH	1800	2	3600	45 600	5700 $\pm$ 2407,13
CGH-Array	7000	6	42 000		

## 2.7 - Coût de biologie moléculaire :

Pour confirmer certaines maladies d'origine génétique, des examens de biologie moléculaire ont été demandés pour 11 patients (13,5%) (Figure 7).



**Figure 7:** Répartition des patients selon la demande de réalisation des examens de biologie moléculaire.

Le tableau suivant représente les différentes analyses qui ont été demandées (Tableau 11).

**Tableau 7:** Les examens de biologie moléculaire demandés aux patients.

Biologie moléculaire	Syndrome recherché
Séquençage Sanger <i>HBB</i>	Béta-thalassémie
Séquençage Sanger <i>PTPN11</i>	Syndrome de Noonan
Méthyl PCR <i>SNRPN</i>	- Syndrome Prader Willi - Syndrome Angelman
PCR-digestion enzymatique de l'exon 7 <i>SMNt</i>	Amyotrophie Spinale
Séquençage de Sanger <i>MECP2</i>	Syndrome de Rett
Séquençage Haut Débit <i>ABCB11</i>	Maladie de Byler
Méthyl PCR <i>FMR</i>	Syndrome X-fragile

Le coût total des examens de biologie moléculaire était estimé à 28 200 MAD. Le coût des examens de biologie moléculaire des patients variaient entre 900 MAD et 13500 MAD avec une moyenne de 4028,57 MAD (Tableau 12).

**Tableau 8:** Les moyennes des frais des examens de biologie moléculaire.

Biologie moléculaire	Prix de l'analyse (MAD)	Nombre des patients	Coûts (MAD)	Coût total (MAD)	Coût moyen $\pm$ Ecart-type
Séquençage Sanger <i>HBB</i>	1800	1	1800	<b>28 200</b>	<b>4028,57<math>\pm</math>44 62,70</b>
Séquençage Sanger <i>PTPN11</i>	1800	3	5400		
Méthyl PCR <i>SNRPN</i>	900	2	1800		
PCR-digestion enzymatique de l'exon 7 <i>SMNt</i>	900	1	900		
Séquençage de Sanger <i>MECP2</i>	1800	2	3600		
Séquençage Haut Débit <i>ABCB11</i>	13500	1	13500		
Méthyl PCR <i>FMR</i>	1200	1	1200		

## 2.8 - Estimation du coût médical direct global de la prise en charge des patients en consultations de génétique:

Le coût médical direct global de consultations génétiques de notre population d'étude qui est constituée de 83 patients est estimé à **341 890, 50MAD** avec un coût moyen de **4119,16MAD** pour chaque patient, avec un coût minimal de **655MAD** et un coût maximal de **14 816MAD** (Tableau 13).

**Tableau 9:** Estimation du coût médical direct total et moyen des consultations génétiques.

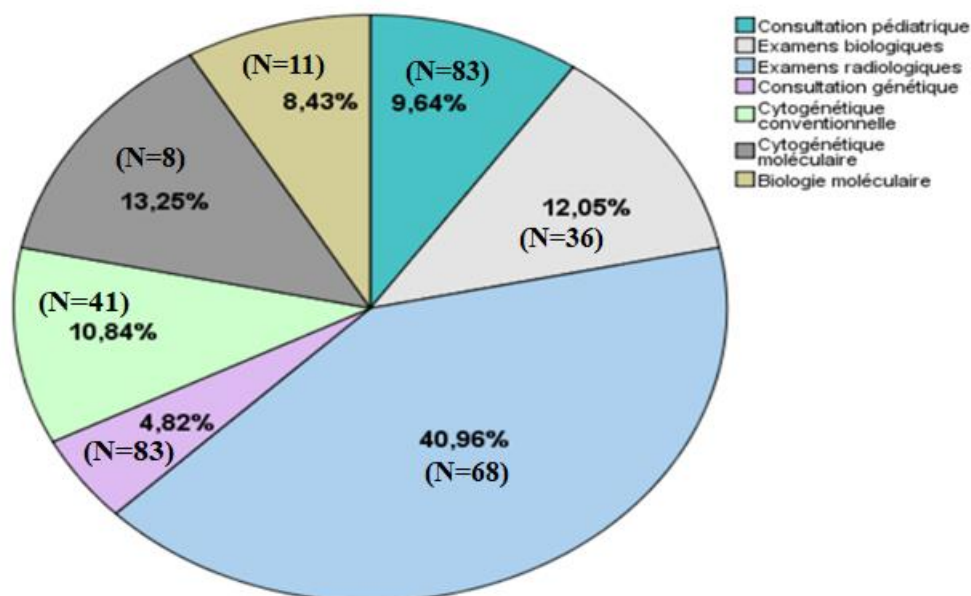
	<b>Coût total (MAD)</b>	<b>Coût moyen (MAD)</b>	<b>Coût maximal (MAD)</b>	<b>Coût minimal (MAD)</b>
<b>Coût Médical Direct Global de Consultations Génétiques</b>	341 890,5	4119,5	14 816	655

Le tableau suivant représente un récapitulatif du coût médical direct total et moyen de consultations génétiques (Tableau 14).

**Tableau 10:** Tableau récapitulatif du coût médical direct total et moyen de consultations génétiques.

		<b>Coût total (MAD)</b>	<b>Coût moyen (MAD)</b>
<b>COÛT MEDICAL DIRECT GLOBAL</b>	<b>Coût des consultations pédiatriques</b>	33 200	400
	<b>Coût des consultations génétiques</b>	14 940	180
	<b>Coût des examens biologiques</b>	43 201	1200
	<b>Coût des examens radiologiques</b>	139 849,50	2056,61
	<b>Coût de cytogénétique conventionnelle</b>	36 900	900
	<b>Coût de cytogénétique moléculaire</b>	45 600	5700
	<b>Coût de biologie moléculaire</b>	28 200	4028,57
	<b>Total</b>	341 890,50	4119,16

Les coûts liés aux examens radiologiques qui ont été demandé pour 68 patients ont représenté la majorité des dépenses avec 40,96% du coût médical direct global suivis par les coûts de cytogénétique moléculaire qui ont été demandé pour 8 patients avec 13,5% et les coûts des examens biologiques qui ont été demandé pour 36 patients avec 12,05% (Figure 8).



**Figure 8:** Répartition du coût médical direct total en fonction de l'ensemble des dépenses.

## 2.9 – Répartition du coût médical direct global en fonction des motifs de consultations génétiques :

Nous constatons d'après le tableau ci-dessous que l'ictère cholestatique néonatal était le motif qui représente le coût par patient le plus élevé avec 14 816 MAD suivi par le retard mental et l'épilepsie avec 8355,5 MAD et les motifs (retard psychomoteur, l'épilepsie, les troubles de comportement et la dysmorphie faciale) avec 8286 MAD (Tableau 15).

**Tableau 11:** Répartition du coût médical direct total en fonction des motifs de consultation.

Motifs de consultations génétiques :	Nombre de patients :	Coût (MAD) :	Coût par patient (MAD) :
Ictère cholestatique néonatal	1	14 816	14 816
Retard mental + Epilepsie	2	16 711	8355,5
RPM + Epilepsie+ Troubles de comportement+ Dysmorphie faciale	1	8286	8286

<b>Motifs de consultations génétiques :</b>	<b>Nombre de patients :</b>	<b>Coût (MAD) :</b>	<b>Coût par patient (MAD) :</b>
Retard mental (RM)	5	40 467	8093,4
Retard psychomoteur (RPM)	8	55 097	6887,15
Troubles du spectre de l'autisme (TSA)	3	17 753	5917,68
Dysmorphie faciale	12	42 534	3544,5
Retard staturo-pondéral (RSP)	6	15 639,5	2606,59
Malformations	5	10 987,5	2197,5
Anémie hémolytique	1	2725	2725
RPM + Dysmorphie faciale	2	4816	2408
RSP + Dysmorphie faciale	3	7844	2614,68
Dysmorphie faciale + Malformation + RSP	1	3105	3105
RPM + Epilepsie + Dysmorphie faciale	1	1855	1855
Dysmorphie faciale + Malformation	2	4031	2015,5
RPM + RM + Epilepsie + Dysmorphie faciale	1	1556	1556
Retard de langage + RSP	1	2821	2821
RSP + Malformation	1	2357	2357
RPM + RSP	2	7222	3611
RSP + RPM+ Retard de langage	1	1705	1705
RPM + Epilepsie	3	13 067	4355,68
RPM + Malformation	2	4510	2255
Rétinoblastome+ RPM	1	656	656
TSA + 2 Malformations + RPM	1	2050	2050
RM + RPM	2	10 104	5052
Syndrome polymalformatif + RPM	1	3494,5	3494,5
Epilepsie	1	2731	2731
Syndrome polymalformatif	4	16 536	4134
TSA	3	17 753	5917,68
TSA + Retard de langage	1	1555	1555
Rétinoblastome	1	655	655
Hypertyrosinémie	1	2829	2829
Néphrocalcinose	1	655	655
Troubles de marche	3	14 843	4947,68
Hypoglycémie	1	3916	3916
Retard de langage	1	1961	1961
<b>TOTAL</b>	<b>83</b>	<b>341 890,5</b>	



## Discussion :

Le centre de consultations et d'explorations externes à l'Hôpital des Enfants du Centre Hospitalier Universitaire Ibn Sina de Rabat fournit aux patients un bon accompagnement en répondant à leurs interrogations liées à leur pathologie, à son diagnostic, à son risque de transmission et à sa prise en charge...etc, néanmoins, le côté économique des consultations génétiques doit également être pris en considération. Dans notre étude, le coût médical direct total de la prise en charge des patients en consultations de génétique a été estimé à 341890,5MAD avec un coût moyen estimé à 4119,6MAD par patient. Le coût maximal qui était lié au motif de l'ictère cholestatique néonatal était dû au coût élevé du Séquençage Haut Débit *ABCB11* pour la suspicion de la maladie de Byler en plus des autres explorations demandées. L'étude des différents paramètres du coût médical direct total a trouvé que le coût des explorations radiologiques a représenté la majorité du coût total suivi par les coûts de cytogénétique moléculaire et ensuite les coûts des bilans biologiques. Ce coût élevé des explorations radiologiques et des bilans biologiques se justifie premièrement par le fait qu'ils sont moins coûteux que les autres tests génétiques et la majorité sont remboursés par la couverture sociale, alors, les médecins les prescrivent aux patients en premier lieu devant la présence des signes pour trouver un diagnostic et éviter les coûts onéreux des tests génétiques ou bien pour mieux les orienter avant de préciser un examen génétique. Dans une étude publiée par F. Rossi et al. en 2019 pour évaluer quand la radiologie, en particulier l'échographie, joue un rôle primordial dans la voie diagnostique d'une maladie rare, les résultats ont montré qu'au total, 16 % des maladies rares peuvent être diagnostiquées pour la première fois par imagerie médicale et au total 64% des maladies musculosquelettiques rares sélectionnées ont pu être diagnostiquées par IRM, 53% par CT, 64% par radiographies, 25% avec une échographie et 3 % avec une TEP. Les auteurs ont trouvé que l'imagerie médicale joue un rôle important et primordial dans la voie diagnostique et ont conclu que bien que les progrès de la génétique moléculaire se soient améliorés, la sélection des patients pour subir des tests génétiques coûteux est souvent basée sur des données d'imagerie clinique [90]. Une autre étude publiée par M. Bekiesińska-Figatowska en 2015, a trouvé que l'importance de l'imagerie est très grande pour les maladies rares, à la fois pendant le processus du diagnostic d'une maladie rare suspectée et dans les situations où, cliniquement, une telle suspicion n'avait

pas encore été émise, mais compte tenu des symptômes cliniques, le patient est déjà orienté vers l'imagerie. La riche documentation a montré que de multiples examens radiologiques de différentes parties du corps sont utilisés pour établir le diagnostic et des exemples de maladies rares ont été finalement diagnostiqués grâce à la suggestion d'un rapport d'IRM [91]. Deuxièmement, les patients qui ont nécessité des examens radiologiques et biologiques étaient nombreux contrairement aux examens de cytogénétique moléculaire et de biologie moléculaire qui ont été indiqués pour seulement quelques patients. Le coût moyen des examens radiologiques et biologiques étaient 2056,61MAD et 1200MAD alors que les coûts moyens de cytogénétique moléculaire et de biologie moléculaire étaient de 5700MAD et 4028,57MAD ce qui révèle que même si les tests génétiques ont été demandés pour peu de patients, les coûts engendrés étaient plus onéreux. Le coût élevé des tests génétiques s'explique par leur réalisation que dans très peu de laboratoires et dans seulement quelques villes au Maroc et encore plus grave, il y a des tests qui ne sont tout simplement pas disponibles au Maroc et lorsque c'est possible de les réaliser à l'étranger, les tests coûtent excessivement cher comme la CGH-Array dont le coût varie entre 7000MAD et 8000MAD. C'est pour cela, instaurer les tests génétiques dans notre pays comme c'est le cas dans les pays développés à savoir le caryotype, la CGH-Array et la Méthyl PCR *FMR* qui sont des tests demandés très fréquemment pour les retards mentaux, les dysmorphies, troubles du spectre autistique...etc est fondamental afin de poser pas mal de diagnostic ainsi que réduire l'errance diagnostique des patients. La majorité des tests génétiques ont été couverts par le RAMED. L'accessibilité de ces tests dans un pays à ressources limitées s'explique par les efforts du ministère de la santé Marocain qui a alloué un budget substantiel pour les patients atteints de maladies rares. Pour la mutuelle, seulement le caryotype est remboursé, des efforts doivent être fournis par les organismes concernés pour englober plus de tests génétiques. Concernant les coûts des consultations génétique et pédiatrique, ils ont représenté des coûts élevés car les maladies rares sont des maladies complexes et les patients atteints nécessitent de nombreuses consultations pour une meilleure prise en charge. Nous notons également que le Maroc n'a pas encore mis en place un dépistage néonatal systématique pour les nouveau-nés. Selon Dr. Khadija Al Moussayer, Présidente de l'Alliance des Maladies Rares au Maroc, le dépistage néonatal systématique est une priorité absolue, car il permet d'éviter le handicap définitif et irréversible avec peu de moyens [92]. Donc, instaurer le dépistage néonatal dès la naissance

des pathologies rares à savoir la surdité, l'hypothyroïdie, l'hyperplasie congénitale des surrénales... surtout que ce sont des pathologies traitables, est très important pour commencer le traitement afin d'alléger la souffrance des familles, ce qui va permettre d'éviter les odyssées diagnostiques et les dépenses qui lui y sont liées. Une étude publiée par C. Michaels-Igbokwe et al. en 2020 pour décrire l'odyssée diagnostique d'une cohorte d'enfants cherchant à obtenir le diagnostic d'une maladie génétique rare en termes de délai entre la consultation initiale et la dernière visite ou la réception du diagnostic, le nombre de tests par patient et les types de tests reçus a trouvé que sur 299 patients, 90 ont reçu un diagnostic au cours de la période de l'examen. Les patients ont subi en moyenne 5,4 tests chacun ; 236 patients ont reçu une Analyse Chromosomique par Microarray AMC; 172 patients ont reçu un test monogénique et 34 ont reçu des panels de gènes ; 167 ont subi une imagerie/étude de l'activité électrique [93]. Une autre étude publiée par N. Dragojlovic et al. en 2019 pour décrire la trajectoire des coûts du parcours de soins diagnostiques standard pour les enfants suspectés de troubles génétiques en Colombie-Britannique, Canada, a trouvé que les coûts directs ont culminé au cours de la première année de l'odyssée diagnostique des patients, avec une moyenne de 2 257 \$ CA par patient (intervalle de confiance à 95 % [IC] 2 074 \$ CA, 2 441 \$ CA) pour les tests diagnostiques et 631 \$ CA (IC à 95 % 543 \$ CA, 727 \$ CA ) pour des consultations spécialisées. Au cours des années suivantes, les coûts directs se sont accumulés à un taux constant, avec un coût annuel par patient estimé à 511 \$ CA (IC à 95 % 473 \$ CA, 551 \$ CA) pour les tests diagnostiques et à 334 \$ CA (IC à 95 % 295 \$ CA, 369 \$ CA) pour consultations [94]. Selon une autre étude publiée par Bick, D. et al. en 2019, a trouvé que les stratégies standards de dépistage génétique impliquent le plus souvent une série de tests dont la réalisation peut prendre des semaines, voire des mois. L'évaluation diagnostique implique généralement des consultations de spécialistes qui se répètent énormément, des tests de laboratoire nombreux et répétés, les examens d'imagerie. La durée de l'odyssée diagnostique pour les maladies rares varie de 5 à 7 ans et, pour beaucoup, elle est finalement décevante lorsqu'un diagnostic n'est pas posé. La durée de l'odyssée diagnostique est étroitement liée aux coûts des soins de santé [95]. Face au long parcours du diagnostic entraînant des conséquences psychologiques, sociales et surtout économiques, plusieurs patients démunis n'arrivent pas à supporter et poursuivre le diagnostic à cause de l'insuffisance des moyens financiers d'où le réel besoin des systèmes de prise en charge de ces patients et des actions de

solidarité pour soulager les patients ainsi que leurs familles. Selon une étude d'Alerte Hollande & Chevalier publiée en 2019 ont déclaré que raccourcir le chemin vers le diagnostic pour les patients atteints de maladies rares peut non seulement améliorer la santé des patients, mais aussi réduire considérablement les coûts globaux des soins de santé à long terme [96]. Une étude publiée par Imperial College Health Partners en 2018 a indiqué que sur une période de 10 ans, un patient atteint d'une maladie rare non diagnostiquée coûte plus de 100 % de plus que le patient moyen. Cela était dû en partie à une augmentation significative des visites ambulatoires par rapport au patient moyen. (Le différentiel de coût s'est accru chez les patients pédiatriques.) [97]. En présence d'un patient chez lequel un diagnostic précis est suspecté et que celui-ci peut être confirmé par un test ciblé et simple à réaliser et disponible en routine comme dans le cas de l'achondroplasie (maladie squelettique avec nanisme), le syndrome de Hurler (maladie métabolique avec surcharge), le syndrome d'Apert (syndrome avec crâniosténose). Pour ces maladies citées, il existe des tests ciblés par séquençage classique qui concerne un exon particulier du gène impliqué, d'où l'intérêt des consultations de génétique au cours de laquelle le généticien pourra désigner le test approprié pour chaque patient et proposer d'autres alternatives en fonction de la disponibilité des tests génétiques dans notre pays. Dans les cas où le tableau clinique n'oriente pas les médecins généticiens vers un diagnostic en particulier ou dans le cas où le patient a un diagnostic et que la maladie est génétiquement hétérogène, les médecins généticiens doivent alors séquencer plusieurs gènes pour arriver à un résultat d'où la nécessité d'introduire des techniques de Séquençage de Nouvelle Génération qui représentent un outil précoce pour faire un diagnostic rapide et prévenir les complications liées au retard du diagnostic, ce qui va permettre en plus d'éviter les coûts liés à l'errance diagnostique. Une étude publiée par Gonzaludo, N., et al. en 2018 a indiqué que les enfants qui présentent cliniquement des indications de maladies génétiques ont un impact économique important sur le système de santé. Les preuves s'accumulent que les techniques de Séquençage de Nouvelle Génération veulent mettre fin à l'odyssée du diagnostic pour certains patients atteints de maladies rares et que l'incorporation des méthodologies de test complètes peut entraîner des économies de coûts [98]. Selon une étude microcosting publiée par Sabatini LM et al. en 2016 a montré qu'un parcours de soins par Séquençage de Nouvelle Génération, dans lequel le NGS est effectué lorsqu'une maladie génétique est initialement suspectée, peut constituer une approche efficace et économique

pour parvenir à un diagnostic, permettant d'économiser des coûts de santé [99]. Suite aux coûts élevés, le développement des stratégies pour une meilleure gouvernance de ces coûts est une nécessité. La création des associations, la mobilisation sociale et le développement du partenariat, notamment avec les acteurs du secteur privé sont primordiaux pour encourager les patients atteints de maladies rares à influencer les pouvoirs publics afin de rendre le diagnostic disponible pour les personnes concernées.

Les coûts élevés des maladies rares ne s'agissent pas uniquement d'un défi national, mais ils représentent un défi de santé publique à l'échelle mondiale. Une étude publiée récemment par la Fondation EveryLife pour les maladies rares aux Etats-Unis pour l'évaluation du fardeau économique total de 379 maladies rares durant 2019, le coût économique estimé par cette étude a atteint près de 1 000 milliards de dollars, dont 418 milliards de dollars (43%) pour les coûts médicaux directs, 437 milliards de dollars (45%) pour les coûts indirects et 111 milliards de dollars (12%) pour les coûts non médicaux [13]. Les principaux coûts médicaux directs incluaient :

- Les soins hospitaliers (143 milliards de dollars).
- Les soins ambulatoires (62 milliards de dollars).
- Les coûts d'administration des médicaments en ambulatoire (49 milliards de dollars).
- Les médicaments sur ordonnance (48 milliards de dollars) [13].

Ce coût élevé a également été rapporté par une autre étude menée par la Mutualité chrétienne, les Mutualités libres et Solidaris suite à une collaboration dans le cadre du projet EMRaDi - Euregio Meuse-Rhine Rare Diseases, au cours de la période 2013 -2016 pour l'analyse de la consommation et des dépenses de soins des patients atteints de maladies rares dans les provinces de Limbourg et de Liège, les données de cette étude qui comprend 1.248 individus touchés par une maladie rare ont démontré que les dépenses de soins des patients souffrant d'une maladie rare ont atteint un total moyen/an de 29 071,51€ contre 2707,18€ pour la moyenne belge, ce qui signifie des coûts 10 fois plus élevés que la moyenne belge. Et après l'intervention de l'Assurance Obligatoire, les patients déboursent eux-mêmes 1.108€/an pour leurs soins contre 360,53€, donc 3 fois plus que la moyenne belge [100]. Les différents coûts comprenaient:

- Les dépenses ambulatoires :
- Les honoraires des médecins [Dépenses à charge de l'assurance obligatoire (AO) et dépenses à charge des patients (ou parts personnelles (PP)) (1.451,66€ (AO) et 181,54€ (PP))
- Les prestations pharmaceutiques (50,74% des dépenses totales de soins de santé, soit 14 749,89€ contre 16.72% des dépenses de la moyenne de population belge, soit 452,59€).
- Les honoraires des praticiens de l'art infirmier (1.405,36€ (AO) et 4,51€ (PP))
- Les autres dépenses ambulatoires (3.307,02€ (AO) et 326,04€ (PP))
- Les prestations hospitalières (26.30% des dépenses totales de soins de santé, 471,86€ (PP) et 7.173,64€ (AO) contre 96,87€ (PP) et 610,75€ (AO) de la moyenne de la population belge.) [100].

Une autre étude publiée par A. R. Sequeira et al. en 2021 afin d'évaluer l'impact économique des maladies rares et en explorant les facteurs potentiels associés à la charge sociétale des maladies rares, a tiré ses conclusions d'un examen systématique et d'une méta-analyse de 19 études publiées sur le fardeau économique des MR. Les résultats ont montré que dans l'ensemble des maladies rares prises en compte, les coûts médicaux directs moyens (16 513 €) représentent la majorité des coûts directs (principalement dus aux coûts des médicaments), suivis par les coûts médicaux directs informels moyens (15 557 €) et les coûts directs moyens des soins de santé formels (4579 €). Les maladies respiratoires ont représenté la charge la plus importante et le deuxième coût médical direct le plus élevé, tandis que les maladies musculosquelettiques rares ont représenté le deuxième coût le plus faible [7]. Une autre étude publiée par A. Tisdale et al. en 2021 pour quantifier les personnes atteintes de maladies rares et leurs coûts médicaux directs pour 14 maladies rares dans quatre systèmes de santé par rapport aux patients atteints de maladies non rares du même âge, les résultats ont montré que les coûts des soins de santé pour les personnes atteintes d'une maladie rare ont été sous-estimés et sont trois à cinq fois plus élevés que les coûts pour les personnes sans maladie rare. L'équipe a déterminé les coûts médicaux approximatifs en examinant les données du système de santé du NCATS et d'Eversana. Selon Eversana, qui comprenait des estimations de payeurs commerciaux et d'assurance sur près de 15 ans, les coûts par patient et par an allaient de 8 812

\$ à 140 044 \$ pour les patients atteints de maladies rares, contre 5 862 \$ pour ceux sans maladie rare. Les données du NCATS, qui s'appuyaient principalement sur des estimations provenant des informations de Florida Medicaid sur cinq ans, indiquaient des coûts PPPY allant de 4 859 \$ à 18 994 \$ pour les patients atteints de maladies rares contre 2 211 \$ pour ceux sans maladie rare [101]. En Chine, une étude publiée par Cai X. et al. en 2019 afin de fournir une analyse opportune de la charge économique de 23 maladies rares à Shanghai, a montré que le coût médical direct moyen est estimé à 9588 yens (1521 \$US) pour les patients hospitalisés et à 1060 yens (168 \$US) pour les patients externes, soit plus de 15 millions de yens (~2,4 millions de \$US) par an au total [102]. Une autre étude publiée par A.T. G. Chiu et al. en 2018 afin d'identifier la charge de soins des patients hospitalisés des maladies rares à Hong Kong. 467 maladies rares ont été étudiées avec un total de 330 091 jours d'hospitalisation ce qui place le coût total d'hospitalisation estimé pour la population atteinte de maladies rares à 1 594 339 530 HKD \$, soit 4,3 % du coût total d'hospitalisation en 2015-2016 [103]. La mesure effective des coûts est complexe. Les résultats trouvés dans les études citées au-dessus ne sont pas comparables au présent travail puisque nous n'avons évalué que les principaux coûts médicaux directs liés à la prise en charge en consultations génétiques. Nous pouvons considérer que le coût médical direct global de notre étude est sous-estimé puisque comme dans toute étude rétrospective, ce présent travail avait des contraintes. Il y a des coûts médicaux directs que nous n'avons pas pu inclure dans notre étude comme les coûts des consultations chez différents spécialistes comme les cardiologues, les neurologues... Les prix des analyses médicales entre les laboratoires privés et publics sont variables, et nous n'avons pas eu un contact avec les patients pour avoir les prix exacts, les limites ont été également liées à des données manquantes dans les bilans biologiques. Notre présente étude a porté uniquement sur les coûts médicaux directs, qui ne constituent qu'une partie des coûts de ces maladies. Il existe également des coûts non médicaux directs comme le transport des personnes, les services sociaux...etc. À cela, s'ajoute les coûts indirects, soit la perte de productivité et les coûts intangibles comme la douleur et souffrance du patient qui sont difficiles à mesurer mais qui augmentent les coûts de santé.

## Conclusion :

Le retour aux consultations génétiques est certes très important dans la prise en charge des enfants atteints de maladies rares en offrant un bon suivi et un bon examen clinique qui oriente vers des syndromes précis, ce qui permet de cibler les examens complémentaires et génétiques appropriés afin d'éviter les explorations onéreuses et inutiles.

Cependant, nous avons constaté que le coût médical direct moyen de la prise en charge des patients en consultation de génétique augmente fortement suite aux prix élevés des examens génétiques, d'où le réel besoin de l'amélioration des stratégies pour une meilleure gouvernance de ces coûts afin de soulager les patients qui ne peuvent pas supporter ces coûts pour de nombreuses années.

La prise en charge des maladies rares constitue une problématique de santé publique du fait qu'elle n'est pas bien structurée, ces pathologies même s'elles sont rares, elles sont coûteuses et handicapantes sur le plan familial, social et même pour la prise en charge médicale et nécessitent toute l'attention pour améliorer leur prise en charge pour éviter l'errance diagnostique et également les coûts injustifiés ou surajoutés.

Nous notons que pour être efficace et venir en aide à l'économie de santé, il faudrait commencer par l'instauration des tests génétiques afin de poser des diagnostics car plus nous aurons du diagnostic dans notre pays, plus nous aurons des associations qui vont cibler des spectres de pathologies, donc nous aurons des prises en charge plus adaptées, il faudrait également mettre en place le dépistage néonatal des pathologies rares pour commencer le traitement à un stade précoce afin d'alléger la souffrance des familles.

Les évaluations pharmacoéconomiques sont très importantes pour établir des procédures de prises en charge bien codifiées de chaque pathologie génétique rare. Même les médecins qui prennent en charge les patients sauront quelles sont les procédures diagnostiques les mieux indiquées dans chaque situation et réduire ainsi le nombre d'investigations chez ces patients.

Au Maroc, il existe un manque de données décrivant le véritable fardeau économique des maladies rares. De telles estimations sont essentielles pour faire avancer le débat sur l'établissement des priorités autour des maladies rares dans notre pays afin de mieux allouer



les ressources et de trouver des moyens d'améliorer les coûts individuels et sociétaux. Tel sera l'objectif de notre projet de Doctorat.



• Signes cliniques majeurs :

• Examens paracliniques (contributifs au diagnostic) :

• Explorations génétiques :

Caryotype : Non

Oui  normal  anormal  résultat :

Cytogénétique moléculaire :

Non

Oui  normal  anormal  résultat :

Biologie moléculaire classique :

Non

Oui  normal  anormal  résultat :

NGS : Non

Oui  normal  anormal  résultat :

• Conseil génétique : Oui

Non

• Statut : Perdu de vue  en cours d'exploration  diagnostic établi

Diagnostic retenu :

**Annexe 2 : Les examens biologiques demandés pour chaque patient.**

<b>Numéro d'observation :</b>	<b>Bilans biologiques :</b>	<b>Coût (MAD)</b>
<b>1</b>	Profil EP mère +Profil EP père +Profil EP patient	<b>270</b>
<b>2</b>	NFS + Ionogramme sanguin	<b>216</b>
<b>3</b>	AlphaFP + ASAT + succinylate urinaire	<b>324</b>
<b>4</b>	AC anti-TG + AC anti-endomysium	<b>540</b>
<b>5</b>	AC anti-TG + AC anti-endomysium +Bilan standard + Test à l'insuline	<b>1589,5</b>
<b>6</b>	GAJ avec HbA1c	<b>117</b>
<b>7</b>	Calcémie + dosage de la PTH	<b>387</b>
<b>8</b>	Médullogramme	<b>120</b>
<b>9</b>	Sérologie toxoplasmose + rubéole	<b>495</b>
<b>10</b>	Sérologie toxoplasmose + rubéole + CMV	<b>855</b>
<b>11</b>	Bilan lipidique	<b>87</b>
<b>12</b>	NFS + VS + Ferritine + Urée +Créatinine + ASAT + ALAT + TSH + FSH + IGF1I + AC anti- TG	<b>1638</b>
<b>13</b>	Dosage de vitamine B12 + cuivre + vitamine E + CPK	<b>1405</b>
<b>14</b>	Bilan thyroïdien + Chromatographie des acides aminés(CAA)	<b>1905</b>
<b>15</b>	Urée + créatinine	<b>54</b>
<b>16</b>	PKU + Dosage de l'acide lactique + Ammoniémie	<b>830</b>
<b>17</b>	Bilan thyroïdien	<b>405</b>
<b>18</b>	Cytolyse hépatique + Gamma GT + AlphaFP	<b>360</b>
<b>19</b>	Sérologie : CMV + HIV+ HVA+ HVB +HVC+ EBV VS + Dosage de l'acide lactique + Ammoniémie + Bilan phosphocalcique + dosage de la PTH	<b>2727</b>
<b>20</b>	Dosage de l'acide lactique + Ammoniémie + Phénylalanémie	<b>830</b>
<b>21</b>	Bilan thyroïdien + CAA+ Acylcarnitine + Ammoniémie + dosage de l'acide lactique + Créatinine	<b>3192</b>
<b>22</b>	Bilan thyroïdien + CAA+ Ammoniémie + Dosage de l'acide lactique + Pyruvates + Dosage des Acides Organiques + Biopsie musculaire	<b>3125</b>
<b>23</b>	TSH + Dosage de l'acide lactique + Ammoniémie + créatinine + CAA	<b>1932</b>
<b>24</b>	TSH	<b>225</b>
<b>25</b>	Dosage de l'insuline et peptide C + Acylcarnitine + dosage des acides organiques urinaires + dosage de l'acide lactique + Ammoniémie + Dosage de GH + Test au glucagon	<b>3260</b>
<b>26</b>	CPK + Oligosaccharides + dosage de l'acide lactique + Ammoniémie + Arylsulfatase A et B + CAA + Chromatographie des Acides Organiques + ACTH + Cortisol + TSH	<b>6230</b>

<b>Numéro d'observation :</b>	<b>Bilans biologiques :</b>	<b>Coût(MAD)</b>
<b>27</b>	TSH	<b>225</b>
<b>28</b>	CPK + LDH	<b>145</b>
<b>29</b>	Bilan métabolique	<b>2040</b>
<b>30</b>	NFS + Ionogramme + Ferritine + AAN	<b>576</b>
<b>31</b>	Bilan thyroïdien + Dosage de GH	<b>805</b>
<b>32</b>	Sérologie toxoplasmose + rubéole + CMV + syphilis	<b>918</b>
<b>33</b>	Thrombopénie + CRP	<b>126</b>
<b>34</b>	Ammoniémie + Dosage de l'acide lactique + CAA + Acylcarnitine	<b>2760</b>
<b>35</b>	PTH + Bilan phosphocalcique	<b>828</b>
<b>36</b>	GAG urinaires + Auto-anticorps + enzymes musculaires + bilan standard	<b>1659,5</b>

**Annexe 3 : Les explorations radiologiques demandées aux patients.**

<b>Explorations radiologiques :</b>	<b>Nombre des patients:</b>	<b>Coût (MAD) :</b>
Echographie Abdominale	17	5100
Echographie Rénale	3	900
Echographie Abdomino-Rénale	3	900
Echographie Abdomino-Pelvienne	2	800
Echocœur	4	2000
Echographie De La Loge Thymique	1	450
TDM Cérébrale	16	12 000
TDM Abdominale	1	1550
TDM Des Rochers	1	1500
IRM Cérébral	22	77 000
IRM Cérébro-Médullaire	2	8000
IRM Pelvienne	1	3000
Radio Des Mains Et Pieds	1	112,5
Radio Du Rachis	2	1140
Radio Du Squelette	1	900
Radio Des 2 Mains	1	112,5
Radio Du Bassin	1	112,5
Radio Du Carpe Et Du Tarse	1	400
Radio Du Rachis Cervical	1	75
Radio Des Membres Inférieurs	1	750
Age Osseux	7	787,5
Potentiels Evoqués Auditifs (PEA)	7	567
Echographie Transfontanellaire (ETF)	8	1600
Audiométrie	1	250
Electromyogramme (EMG)	4	1200
Urétrocystographie (UCG)	1	322,5
Potentiels Evoqués Visuels (PEV)	2	560

<b>Explorations radiologiques :</b>	<b>Nombre des patients :</b>	<b>Coût (MAD) :</b>
Électroencéphalogramme (EEG)	17	5100
Echocardiographie Transthoracique (ETT)	25	12 500
Examen Ophtalmologique	1	60
Electrocardiogramme (ECG)	1	100

## Références :

1. D. Karpman, P. Höglund. (2017). Orphan drug policies and use in pediatric nephrology. *Pediatric Nephrology*.
2. N. Lannoy, MF. Vincent, F. Lohest, C. Hermans. (2018). Quels sont les défis pour la prise en charge des maladies rares : états des lieux en Europe et en Belgique. Louvainmedical.
3. L. Luzzatto, C.E.M. Hollak, T.M. Cox, A. Schieppati, C. Licht, H. Kääriäinen, ... ,G. Remuzzi. (2015). *Rare diseases and effective treatments: are we delivering? The Lancet*, 385(9970), 750–752. doi:10.1016/s0140-6736(15)60297-5
4. J. Schaaf , M. Sedlmayr, J. Schaefer and H. Storf. (2020). Diagnosis of Rare Diseases: a scoping review of clinical decision support systems. *Orphanet Journal of Rare Diseases*
5. A. Belouas, Maladies rares : 1,5 million de Marocains atteints. (2019). Disponible sur :<https://www.lavieeco.com/societe/maladies-rares-15-million-de-marocains-atteints/>
6. I.C. Jaouad, S.C. Elalaoui, A. Sbiti, F. Elkerh, L. Belmahi, & A. Sefiani. (2009). Consanguineous Marriages In Morocco And The Consequence For The Incidence Of Autosomal Recessive Disorders. *Journal Of Biosocial Science*, 41(05), 575. Doi:10.1017/S0021932009003393
7. A. RitaSequeira, E. Mentzakis, O. Archangelidi, F. Paolucci. (2021). The economic and health impact of rare diseases: A meta-analysis. *Health Policy and Technology*.
8. K. Belhassan, J.L.Granadillo. (2021). Current approaches to genetic testing in pediatric disease. *Biochemical and Molecular Basis of Pediatric Disease (Fifth Edition)*
9. S. Pollard, D. Weymann, J. Dunne, F. Mayanloo, J. Buckell, J. Buchanan, ... D.A. Regier. (2021). Toward the diagnosis of rare childhood genetic diseases: what do parents value most? *European Journal of Human Genetics*. doi:10.1038/s41431-021-00882-1
10. S.Baldovino, A.M.Moliner, D. Taruscio, E. Daina, D. Roccatello. (2016). Rare Diseases in Europe: from a Wide to a Local Perspective. *Isr Med Assoc J*
11. Rosane Paixão Schlatter Ursula MatteCarisi Anne Polanczyk Patrícia Koehler Santos Patricia Ashton-Prolla. (2015). Costs of genetic testing: Supporting Brazilian Public Policies for the incorporating of molecular diagnostic technologies. *Human and Medical Genetics Genet. Mol. Biol.* 38 (3). Sept 2015. <https://doi.org/10.1590/S1415-475738320140204>
12. M. Hiligsmann, J-Y. Reginster. (2012). Un monde médical et économique en pleine évolution : maladies complexes et intérêt de l'évaluation économique des technologies de santé. *Rev Med Liège*



13. EveryLife Foundation for Rare diseases. (2021). The National Economic Burden of Rare Disease Study, Disponible sur : <https://everylifefoundation.org/burden-study/>
14. Rare Diseases and Orphan Products: Accelerating Research and Development. Profile of Rare Diseases. Institute of Medicine (US) Committee on Accelerating Rare Diseases Research and Orphan Product Development; Field MJ, Boat TF, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2010.
15. M. Yaneva – Deliverska. Rare Diseases And Genetic Discrimination. (2011). Journal of IMAB - Annual Proceeding (Scientific Papers).
16. Genetic And Rare Diseases Information Center. (2021). FAQ sur les maladies rares.
17. C. F. Wright, D.R. FitzPatrick, & H. V. Firth. (2018). Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children. *Nature Reviews Genetics*, 19(5), 253–268. doi:10.1038/nrg.2017.116
18. Orphanet : sur les maladies rares, Internet (2017) cité le 25 février 2017. Disponible depuis [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education\\_AboutRareDiseases.php?lng=FR](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=FR)
19. M.V. Vettore, A.C. Borges-Oliveira, H.V. Prado, G.Lamarca, & J. Owens. (2020). Rare genetic diseases affecting skeletal development and oral health disparities among children and adolescents: a pathway analysis. *International Dental Journal*. doi:10.1111/idj.12583
20. EURORDIS (European Organization for Rare Diseases), “Rare Diseases: understanding this Public Health Priority”, November 2005.
21. A. Venugopal, M. Chandran, N. Eruppakotte, S. Kizhakkilach, S.C. Breezevilla & B. Vellingiri. (2018). Monogenic diseases in India. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 776, 23–31. doi:10.1016/j.mrrev.2018.03.003
22. R.E. Pogue, D.P. Cavalcanti, S. Shanker, R.V. Andrade, L.R. Aguiar, J.L. Carvalho & F.F. Costa. (2018). Rare genetic diseases: update on diagnosis, treatment and online resources. *Drug Discovery Today*, 23(1), 187–195. doi:10.1016/j.drudis.2017.11.002
23. C.E. Lee, K.S. Singleton, M. Wallin & V. Faundez. (2020). Rare Genetic Diseases: Nature’s Experiments on Human Development. *iScience*, 23(5), 101123. doi:10.1016/j.isci.2020.101123
24. M. L. Briard. (2007). Conseil génétique. *EMC - Obstétrique*, 2(2), 1–18. doi:10.1016/s0246-0335(07)41562-9
25. G. P. Sprenger, R. AC Roos, E. van Zwet, R. H. Reijntjes, W. P. Achterberg, S. T. de Bot. (2021). The prevalence of pain in Huntington's disease in a large worldwide cohort. *Parkinsonism & Related Disorders*
26. P. C. Nopoulos, Huntington disease : a single-gene degenerative disorder of the striatum, 2016. *Dialogues Clin Neurosci*.
27. E. Roze, S. Betuing, C. Deyts, M. Vidailhet, & J. Caboche. (2008). Physiopathologie de la maladie de Huntington : état des connaissances. *Revue Neurologique*, 164(12), 977–994. doi:10.1016/j.neurol.2008.03.006

28. R. AC Roos. (2010). Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet J Rare Dis*.
29. P.Dubois, T.Chapron, A.Affortit-Demoge, G.Martin, G.Caputo, F.Metge-Galatoire. (2020). Incontinentia Pigmenti : à propos d'un cas de jumelles homozygotes avec atteinte oculaire fortement inégale, *Journal Français d'Ophtalmologie*
30. F. Cammarata-Scalisi, F. Fusco, & M.V. Ursini. (2019). Incontinentia Pigmenti. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*. doi:10.1016/j.adengl.2019.03.009
31. C. Greene-Roethke. (2017). Incontinentia Pigmenti: A Summary Review of This Rare Ectodermal Dysplasia With Neurologic Manifestations, Including Treatment Protocols. *Journal of Pediatric Health Care*, 31(6), e45–e52. doi:10.1016/j.pedhc.2017.07.003
32. H.Aloulou, S.Ben Ameer, I.Zouch, A.Ben Thabet, R. Vargas Poussou, S.Abelhakk, T.Kammoun, M.Hachicha. (2009). Bartter syndrome in children: A study of three cases. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*.
33. M.Konrad , T. Nijenhuis , G. Ariceta , A. Bertholet-Thomas , L. A. Calo , G. Capasso , F. Emma , K. P. Schlingmann , M. Singh , F. Trepiccione , S. B. Walsh , K. Whitton, R. Vargas-Poussou and D. Bockenhauer. (2021). Diagnosis and management of Bartter syndrome: executive summary of the consensus and recommendations from the European Rare Kidney Disease Reference Network Working Group for Tubular Disorders. *Kidney International*
34. D. E Wesson, M. Esperanza Lopez. (2021). Congenital aganglionic megacolon (Hirschsprung disease). *Uptodate*.
35. J. Kessmann. (2006). Hirschsprung's Disease: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*.
36. Orphanet- Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins. Maladie de Hirschsprung, disponible : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=388&lng=FR](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=388&lng=FR)
37. A. Ralston. (2008) Gene interaction and disease. *Nature Education* 1(1):16
38. T.O. Yahaya, E. O. Oladele, D. Anyebe ,C. Obi ,MDA. Bunza ,R. Sulaiman &U. U. Liman. (2021), Chromosomal abnormalities predisposing to infertility, testing, and management: a narrative review, *Bulletin du Centre National de la Recherche*.
39. S. Dimassi, M. Tilla, & D. Sanlaville. (2017). Anomalies chromosomiques. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, 30(5-6), 249–270. doi:10.1016/j.jpp.2017.09.007
40. F. H. Sharkey. (2005). Chromosome analysis: what and when to request. *Archives of Disease in Childhood*, 90(12), 1264–1269. doi:10.1136/adc.2004.068668
41. R. Kalkan. (2017). The Use of Molecular Cytogenetic Techniques for the Identification of Chromosomal Abnormalities, *IntechOpen*, DOI: 10.5772/67415.
42. S. Berrocoso, I. Amayra, E. Lazaro, O. Martínez, J. F. López-Paz, M. Garcia, M. Perez, M. Al Rachaida, A.A. Rodriguez, P. M. Luna, P. Pérez-Núñez, R.Blanco & J.

- Nevado. (2020). Coping with Wolf-Hirschhorn syndrome: quality of life and psychosocial features of family carers. *Orphanet Journal of Rare Diseases*
43. T. Corrêa, R. Mergener, J.C.L. Leite, M. F. Galera, L.M. Moreira, J.E. Vargas, & M. Riegel. (2018). Cytogenomic Integrative Network Analysis of the Critical Region Associated with Wolf-Hirschhorn Syndrome. *BioMed Research International*, 2018, 1–10. doi:10.1155/2018/5436187
  44. M. Rchachi et al. (2017). Association syndrome de Williams et insuffisance surrénalienne. *Pan African Medical Journal*. [doi: 10.11604/pamj.2017.27.10.8177]
  45. R.S. Honjo, R.L. Dutra, E.A. Furusawa, E.A. Zanardo, L.S. Costa, L.D Kulikowski, ..., C.A. Kim. (2015). Williams-Beuren Syndrome: A Clinical Study of 55 Brazilian Patients and the Diagnostic Use of MLPA. *BioMed Research International*, 2015, 1–6. doi:10.1155/2015/903175
  46. N. Aygun. (2017). Acquired Chromosomal Abnormalities and Their Potential Formation Mechanisms in Solid Tumours. *IntechOpen*
  47. B. Donadille & S. Christin-Maitre. (2021). Heart and Turner syndrome. *Annales d'Endocrinologie*, 82(3-4), 135–140. doi:10.1016/j.ando.2020.12.004
  48. ID. Noordman, JA. van der Velden, HJ. Timmers, N.Reisch, A.Richter-Unruh, C. Pienkowski, ..., HL. Claahsen-van der Grinten. (2021). Statut socio-économique chez les patients atteints du syndrome de Turner. *Psychoneuroendocrinologie complète*, 5, 100030. doi:10.1016/j.cpne.2021.100030
  49. V. Cormier-Daire. (2001). Approche clinique de l'enfant dysmorphique. *Archives de Pédiatrie*, 8, 382–384. Doi:10.1016/s0929-693x(01)80083-x
  50. Genetic Alliance; The New York-Mid-Atlantic Consortium for Genetic and Newborn Screening Services. Washington (DC): Genetic Alliance; 2009 Jul 8.
  51. D. J. Wattendorf, D.W. Hadley. (2005). Family History: The Three-Generation Pedigree. *Am Fam Physician*.
  52. R.D. Puri, I.C. Verma. (2004). Dysmorphism diagnosis. *The Indian Journal of Pediatrics*, 71(6), 535–539. doi:10.1007/bf02724297
  53. D. Héron, A. Jacquette. (2009). Comment explorer une déficience intellectuelle chez l'adulte ? DOI : 10.1684/nro.2009.0111
  54. M. Dure-Molla, P.Garrec. (2004). DYSMORPHIC PATIENTS: A REVIEW OF MINOR CLINICAL SIGNS LEADING TO A DIAGNOSIS. *J Dentofacial Anom Orthod*. DOI: 10.1051/odfen/2013403-2
  55. S.Whalen, S. Viaux-Savelon, A. Pham, D. Héron & D. Mitanchez. (2018). Consultation de génétique en néonatalogie. *Contraste*, 47(1), 133. doi:10.3917/cont.047.0133
  56. A. Goldenberg, P. Saugier-veber. (2006). Retards mentaux d'origine génétique. *EMC - Psychiatrie*, 3(1), 1–11. doi:10.1016/s0246-1072(06)41363-8

57. A. GW Hunter. (2002). Medical genetics: 2. The diagnostic approach to the child with dysmorphic signs. *Canadian Medical Association Journal*.
58. M.Claustres, V. Kosich, E.Dequeker, C.Fowler, J. Y. Hehir-Kwa , C. Miller ,C. Oosterwijk ,B. Peterlin ,C. Ravenswaaij-Arts, U.Zimmermann, O. Zuffardi, R.J. Hastings & D. E Barton. (2014). Recommendations for reporting results of diagnostic genetic testing (biochemical, cytogenetic and molecular genetic). *European Journal of Human Genetics*.
59. S.Z. Berisha, S. Shetty, T.W. Prior & A.L. Mitchell. (2020). Cytogenetic and molecular diagnostic testing associated with prenatal and postnatal birth defects. *Birth Defects Research*, 112(4), 293–306. doi:10.1002/bdr2.1648
60. C. Angelini, H. Margot, D. Lacombe & M. Legendre. (2019). Rôle du généticien dans un parcours de soins en pédiatrie. *Perfectionnement En Pédiatrie*, 2(3), 217–223. doi:10.1016/j.perped.2019.07.012
61. Han Wook Yoo. (2010). Genetic testing in clinical pediatric practice. *Korean Journal of Pediatrics*. DOI : 10.3345/kjp.2010.53.3.273
62. R.G. Resta. (2006). Defining and redefining the scope and goals of genetic counseling. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 142C(4), 269–275. doi:10.1002/ajmg.c.30093
63. R.Resta, B.B. Biesecker, R.L. Bennett, S. Blum, S. Estabrooks Hahn, M.N. Strecker & J.L. Williams. (2006). A New Definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force Report. *Journal of Genetic Counseling*, 15(2), 77–83. doi:10.1007/s10897-005-9014-3
64. D.L. Rimoin & K. Hirschhorn. (2004). A History of Medical Genetics in Pediatrics. *Pediatric Research*.
65. S. Agnieszka, R. Celêzak, K. Pesz, J. Gil, M. M. Ssiadek. (2007). Prenatal diagnosis - principles of diagnostic procedures and genetic counseling. *Folia Histochemica Et Cytobiologica*.
66. ZI. Ivanova, YY. Ivanov. (2019). Pharmacoeconomics of bron-chial asthma. *Folia Med (Plovdiv)*;61(2): 163-71.doi: 10.2478/folmed-2018-0070.
67. S. Kumar, A. Baldi. (2013). *Pharmacoeconomics : Principles, Methods and Economic Evaluation of Drug Therapies*. PhTechMed.
68. M. Rai, & R. Goyal. (2018). Pharmacoeconomics in Healthcare. *Pharmaceutical Medicine and Translational Clinical Research*, 465–472. doi:10.1016/b978-0-12-802103-3.00034-1
69. MC. Woronoff-Lemsi, S. Limat, MC. Husson. (2000). Approche pharmaco-économique : évaluation pharmaco-médico-économique de stratégies thérapeutiques : éléments de méthodologie.
70. D. Bhowmik, S.Duraivel, A.N. Rajalakshmi and K.P. Sampath Kumar. (2018). Pharmacoeconomics- A Review. *Elixir International Journal*.

71. L. Sanchez Trask, (2011). *Pharmacoeconomics: principles, methods, and applications*. The McGraw-Hill Companies, Inc.
72. Études de l'OCDE sur les politiques de santé : Obtenir un meilleur rapport qualité-prix dans les soins de santé. (2009).
73. S. Chaudhry. (2020). Quantifying Pharmacoeconomics. *J Pharm Biol Sci*;8(1):32-37
74. WHO, 2008, Session 6. Evaluating the Cost of Pharmaceuticals, Drug and Therapeutics Committee Training Course.
75. S.Scaria, R. Raju, S.Joseph, A. Mohan, A.A. Nair. (2015). Pharmacoeconomics: Principles, Methods and Indian Scenario. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*
76. L. Rudmik, & M. Drummond. (2013). Health economic evaluation: Important principles and methodology. *The Laryngoscope*, 123(6), 1341–1347. doi:10.1002/lary.23943
77. A.M. Higgins & A.H. Harris. (2012). Health Economic Methods: Cost-Minimization, Cost-Effectiveness, Cost-Utility, and Cost-Benefit Evaluations. *Critical Care Clinics*, 28(1), 11–24. doi:10.1016/j.ccc.2011.10.002
78. D. Priya, S.Purohit, B.L. Pandey, P.Upadhyay. (2015). A Brief Description of Pharmacoeconomics. *American Journal Of Pharmacy and Health Research*.
79. G.C. Brown, M.M. Brown. (2016). Value-Based Medicine and Pharmacoeconomics. DOI: 10.1159/000431205
80. C.R. Shi, & V.E. Nambudiri. (2017). Research Techniques Made Simple: Cost-Effectiveness Analysis. *Journal of Investigative Dermatology*, 137(7), e143–e147. doi:10.1016/j.jid.2017.03.004.
81. Drummond, M. (2006). Pharmacoeconomics: friend or foe? *Annals of the Rheumatic Diseases*, 65(suppl\_3), iii44–iii47. doi:10.1136/ard.2006.058602.
82. G. Sri lakshmi, K. Sai Shankar, D.P. Kumar, P. Venkateswara Rao. (2018). Pharmacoeconomics: An Overview. *Universal Journal Of Pharmacy*.
83. P. Dilokthornsakul, D. Thomas, L. Brown, & N. Chaiyakunapruk. (2019). Interpreting Pharmacoeconomic Findings. *Clinical Pharmacy Education, Practice and Research*, 277–287. doi:10.1016/b978-0-12-814276-9.00019-2
84. Karen L. Rascati. *Essentials Of Pharmacoeconomics*. Second Edition.
85. J. Visser, E. Oei, & M. Hunink. (2017). Using Cost-Effectiveness Analysis to Measure Value in Musculoskeletal Imaging. *Seminars in Musculoskeletal Radiology*, 21(01), 037–042. doi:10.1055/s-0036-1597254
86. A. Belii, S. Cobâletchi, V. Casian, N. Belii, G. Severin, I. Chesov, & E. Bubulici. (2012). Les aspects pharmacoéconomiques dans la gestion de la douleur périopératoire. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 31(1), 60–66. doi:10.1016/j.annfar.2011.09.008.

87. S. Kodera, A. Kiyosue, J. Ando, H. Akazawa, H. Morita, M. Watanabe, & I. Komuro. (2017). Cost-Effectiveness Analysis of Cardiovascular Disease Treatment in Japan. *International Heart Journal*, 58(6), 847–852. doi:10.1536/ihj.17-365
88. U.Kulkarni, K. Dalvi, V. Moghe, Y A Deshmukh. (2009). Pharmacoeconomics: An emerging branch in health sciences for decision making. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* 3(8):362-367
89. B. Delatte, A. Masson, M. Floris, A. Nayer, O. Pirson, M-A. Domken, V. Dubois, B. Gillain, L. Mallet, J. Detraux. (2007). Pharmacoeconomie et Antipsychotiques, Supplément à *Neurone*; Vol 12 ( N°2).
90. F.Rossi, C. Martinoli, G. Murialdo, A. Schenone, M. Grandis, D. Ferone, and A. Stefano Tagliafico. (2019). The primary role of radiological imaging in the diagnosis of rare musculoskeletal diseases. Emphasis on ultrasound. *Journal of Ultrasonography*.
91. M. Bekiesińska-Figatowska. (2015). Imaging In The Diagnosis Of Rare Diseases. *Developmental Period Medicine*.
92. Oussama Abaouss. (2021). Maladies rares : la société civile appelle à reprendre les efforts interrompus
93. C. Michaels-Igbokwe, B. McInnes, K.V. MacDonald, G.R. Currie, F. Omar, B. Shewchuk, ... D.A. Marshall. (2020). (Un)standardized testing: the diagnostic odyssey of children with rare genetic disorders in Alberta, Canada. *Genetics in Medicine*. doi:10.1038/s41436-020-00975-0
94. N. Dragojlovic, C.D.M. van Karnebeek, A. Ghani, D. Genereaux, E. Kim, ... L.D. Lynd. (2019). The cost trajectory of the diagnostic care pathway for children with suspected genetic disorders. *Genetics in Medicine*. doi:10.1038/s41436-019-0635-6
95. D.Bick, M. Jones, S.L. Taylor, R.J. Taft & J.Belmont. (2019). Case for genome sequencing in infants and children with rare, undiagnosed or genetic diseases. *Journal of Medical Genetics*, jmedgenet–2019–106111. doi:10.1136/jmedgenet-2019-106111
96. A.Hollande & Chevalier. (2019). Sequence of Events: Genetic Testing Offers Significant Promise, But Coverage and Access Limited
97. Imperial College Health Partner. A preliminary assessment of the potential impact of rare diseases on the NHS Mendelian Report on Initial Findings, November 2018.
98. N.Gonzaludo, J.W. Belmont, V.G. Gainullin, & R.J. Taft. (2018). Estimating the burden and economic impact of pediatric genetic disease. *Genetics in Medicine*. doi:10.1038/s41436-018-0398-5
99. LM. Sabatini, C. Mathews, D. Ptak, S. Doshi, K. Tynan, MR. Hegde, TL. Burke, AD. Bossler. (2016). Genomic sequencing procedure microcosting analysis and health economic cost impact analysis: a report of the Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagn*;18:319–28.
100. Mutualité chrétienne, Solidaris et les Mutualités Libres, Analyse de la consommation et des dépenses de soins des personnes atteintes de maladies rares.

- (2020). Disponible sur : [https://www.mloz.be/sites/default/files/publications/o-cm-info\\_282-soins\\_de\\_sante-fr.pdf](https://www.mloz.be/sites/default/files/publications/o-cm-info_282-soins_de_sante-fr.pdf)
101. A.Tisdale, CM. Cutillo, R. Nathan, et al. (2021). L'initiative IDeaS : étude pilote pour évaluer l'impact des maladies rares sur les patients et les systèmes de santé. *Orphanet J Rare Dis* 16, 429.<https://doi.org/10.1186/s13023-021-02061-3>
  102. X.Cai, H. Yang, G.Z. Genchev, H. Lu, & G. Yu. (2019). Analysis of economic burden and its associated factors of twenty-three rare diseases in Shanghai. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14(1). doi:10.1186/s13023-019-1168-4
  103. A.T.G. Chiu, C.C.Y. Chung, W.H.S. Wong, S.L. Lee, & B.H.Y. Chung. (2018). Healthcare burden of rare diseases in Hong Kong – adopting ORPHAcodes in ICD-10 based healthcare administrative datasets. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 13(1). doi:10.1186/s13023-018-0892-5