



Sous le haut patronage de
Monsieur Emmanuel Macron
Président de la République

MaladiesRares

CONFÉRENCE DE L'ALLIANCE
MALADIES RARES EDITION 2018

CARE'18

UN DIAGNOSTIC POUR TOUS !



12 NOVEMBRE - CITE INTERNATIONALE UNIVERSITAIRE DE PARIS

SOMMAIRE :

| | |
|--|-----|
| Allocutions d'ouverture..... | 3 |
| L'accès au diagnostic dans les maladies rares, état des lieux européen et perspectives..... | 8 |
| Faire des maladies rares une priorité nationale, quels enjeux pour l'accès au diagnostic ?..... | 12 |
| ATELIERS THÉMATIQUES | |
| Atelier 1 – Dépistage néonatal et maladies rares..... | 23 |
| Atelier 2 – Médecine génomique et maladies rares..... | 41 |
| Atelier 3 – Dépistage prénatal, dépistage préimplantatoire et maladies rares..... | 65 |
| Atelier 4 – Errance diagnostique dans les maladies rares..... | 80 |
| Atelier 5 – Impasse diagnostique dans les maladies rares..... | 95 |
| Quelle feuille de route pour répondre à l'accès au diagnostic pour tous dans les maladies rares ?..... | 108 |
| Conclusion..... | 113 |



MaladiesRares

Allocutions d'ouverture

CARE
'18

Nathalie TRICLIN-CONSEIL
Présidente de l'Alliance Maladies Rares

J'ai l'honneur et le grand plaisir de vous accueillir ce matin pour CARE'18. Cet événement, organisé tous les deux ans par l'Alliance Maladies Rares, a pour but de défendre les intérêts des malades et des familles mais aussi d'interpeller et d'alerter pour favoriser l'émergence de solutions collectives aux multiples défis que posent les maladies rares. Il a pour ambition de veiller à l'implication et à la mobilisation de chaque partie prenante dans le domaine des maladies rares (pouvoirs publics, professionnels de santé, représentants de malades), afin de créer les conditions de l'impérative co-construction de nos politiques. Cette co-construction a toujours été la force de notre combat.

L'Alliance, collectif de plus de 220 associations de malades, est le porte-voix de plus de 3 millions de personnes. Vous le savez, c'est l'union des militants associatifs qui ont créé ou structuré des associations, qui se battent au jour le jour pour leurs maladies et qui veulent quelque chose de plus fort, de plus grand. Ils ont rejoint l'Alliance pour porter une cause qui les transcende : celle des maladies rares. Notre combat vise à permettre l'accès à un diagnostic et à un traitement pour tous, pour que chacun puisse vivre et être un citoyen comme tout le monde.

C'est mon combat associatif, comme c'est celui des 220 présidents et présidentes qui composent notre collectif et qui ont œuvré pour que CARE'18 ait lieu. Je profite de cette tribune pour les remercier publiquement et saluer le travail extraordinaire mené par les associations au quotidien.

Cela fait maintenant 15 ans que notre collectif s'est fixé pour objectifs d'unir, de témoigner, d'initier des dynamiques, de construire et de mettre les forces en action en y entraînant tous les acteurs. CARE'18, c'est aussi ce symbole, cette démonstration.

Cet événement, qui bénéficie du haut patronage de Monsieur Emmanuel Macron, Président de la République, mettra cette année en lumière le problème de l'accès au diagnostic, véritable fléau dans le domaine des maladies rares. Comme vous le savez, la rareté des maladies impose aux malades des conditions anormales au niveau médical, scientifique mais aussi social. Ceux-ci doivent en effet affronter au quotidien des défis et des difficultés dans tous les domaines. Aussi y a-t-il urgence à réfléchir de concert et à être force de proposition pour permettre un véritable droit au diagnostic dans les maladies rares.

Si, depuis 2004, deux premiers Plans Nationaux Maladies Rares (PNMR) ont permis à la lutte contre les maladies rares d'accomplir de réels progrès, les défis à relever par notre troisième plan restent nombreux. Comment, notamment, organiser notre système de soins afin de mettre fin à l'errance et aux impasses diagnostiques ? Comment accompagner les nécessaires évolutions de la médecine génomique, du dépistage néonatal (DNN) et des diagnostics prénataux (DPN) et pré-implantatoires (DPI) dans les maladies rares ?

Nous devons nous assurer de saisir les opportunités qui s'offrent à nous, qu'il s'agisse de la labellisation prochaine des Filières de Santé Maladies Rares (FSMR), véritables opératrices du PNMR3, de la mise en œuvre du Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG 2025) et sa nécessaire ouverture aux maladies rares, ou encore de la sortie prochaine de la loi bioéthique qui rendra opérationnelles les mesures clés du PNMR3.

Soyons vigilants ! Renforçons la prise de parole des malades et de leurs associations directement concernées.

Cette journée, loin d'être une fin en soi, se clôturera par une feuille de route qui pourra nourrir utilement les prochaines échéances de la mise en œuvre du PNMR3 ainsi que les travaux du groupe de travail « Diagnostic » de l'Alliance Maladies Rares.

Avant de conclure, je voudrais simplement vous dire que lorsque l'on apprend que soi-même ou son enfant souffre d'une maladie rare, toute la famille se trouve plongée dans le plus total désarroi, la détresse, le chaos. Et dans ce désordre, il nous faut, nous autres malades, retrouver le courage, cette petite lumière

aussi précieuse que fragile. Je pense à toutes ces familles. Qu'elles gardent espoir ! Qu'elles continuent ce combat ! Les travaux de cette journée leur sont bien sûr dédiés. Comme le disait souvent Charlie Chaplin, « du chaos naît toujours une étoile ».

Sylvie ESCALON
Cheffe de la mission Maladies Rares de la DGOS
Ministère en charge de la Solidarité et de la Santé

La Ministre des Solidarités et de la Santé, Madame Buzyn vous prie de bien vouloir excuser son absence aujourd'hui devant vous, absence due à des contraintes d'agenda. Elle m'a demandé d'être son interprète auprès de vous, ce que j'ai bien volontiers accepté.

Cette conférence est placée sous le haut patronage du Président de la République, qui marque le soutien du plus haut niveau de l'État et la reconnaissance du travail important réalisé par l'Alliance Maladie Rares et les associations qui la composent depuis près de 20 ans.

L'Alliance Maladies Rares, qui regroupe près de 220 associations de patients atteints de maladies rares et leurs proches, se mobilise sans relâche pour les droits des malades atteints de maladies rares. En cette année de lancement du PNMR3, CARE'18 offre une formidable opportunité de saluer la mobilisation de ces associations qui, couplée à celle de l'ensemble des professionnels de santé et de leurs partenaires, permet à la France depuis 2004 et l'adoption du PNMR1, d'être pionnière en Europe dans la structuration de la recherche et des parcours de soins visant à améliorer la prise en charge des patients.

Cet événement est déjà un succès. Il témoigne de la force de cette communauté diverse mais unie par un lien commun en direction des 3 millions de patients atteints de maladies rares.

« Un diagnostic pour tous ! », tel est l'engagement que nous souhaitons mettre en œuvre avec ce PNMR3 co-piloté par le ministère des Solidarités et de la Santé et celui de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation. Plusieurs opportunités se présentent aujourd'hui pour faire reculer l'errance diagnostique et améliorer encore l'organisation des soins et de la recherche en France et en Europe. Le contexte est donc particulièrement propice pour offrir cet espoir aux patients, avec :

- un diagnostic moléculaire en plein développement ;
- le PFMG 2025 ;
- les nouveaux objectifs du consortium international pour la recherche sur les maladies rares, l'IR-DIC (International Rare Diseases Research Consortium) ;
- la structuration des réseaux européens de référence, les ERN (European Reference Networks) ;
- le programme joint européen de recherche pour les maladies rares, l'EJP (European Joint Programme), coordonné par la France et suivi par le ministère chargé de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation.

Le PNMR3 s'intitule « Partager l'innovation : un diagnostic et un traitement pour chacun ». Vos légitimes attentes, celles sur lesquelles vous allez construire vos échanges au cours de cette journée, sont donc bien au cœur de la politique publique.

Je ne citerai que quelques exemples des actions prévues dans ce plan :

- la création d'un observatoire du diagnostic ;
- la systématisation des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP), auxquelles près de 500 000 euros seront consacrés durant les cinq ans du plan ;
- la mise en place d'un registre national dynamique des impasses diagnostiques, auquel 15 millions d'euros seront consacrés sur l'ensemble du plan.

En outre, 10 millions d'euros seront consacrés à l'information et à la formation des professionnels, et de nombreuses mesures de recherche et d'innovation seront sans doute présentées par le ministère concer-

né. Au total, ce sont près de 780 millions d'euros prévus sur cinq pour accompagner les ambitions des 55 actions qui composent le plan.

Par ailleurs, quand bien même un diagnostic est posé, il ne suffit pas. C'est la raison pour laquelle la Ministre souhaite la mise en place d'un suivi médical et social au long cours pour les maladies chroniques qui touchent en majorité des enfants souvent déjà lourdement handicapés, avec une coordination renforcée des secteurs sanitaire, médico-social et scolaire. Déjà, les 387 centres de référence maladies rares (CRMR) et les 1 800 centres de compétence maladies rares (CCMR) favorisent la coordination, l'expertise, la recherche, la formation, l'enseignement et le lien avec les associations, en partenariat avec l'industrie pour certains. Le processus de labellisation 2017-2022 permettra de renforcer ce maillage du territoire.

Enfin, les 23 filières de santé maladies rares (FSMR), gages de transversalité, verront leurs missions légitimées et renforcées, notamment en matière de diagnostic.

Je vous félicite, au nom de la Ministre, pour la qualité du programme de cette conférence CARE'18 et vous assure de son plein soutien. Je vous souhaite une excellente journée de travail et d'échanges !

Philippe BERTA
Député
Président du groupe d'étude sur les maladies orphelines de l'Assemblée nationale
(Message enregistré)

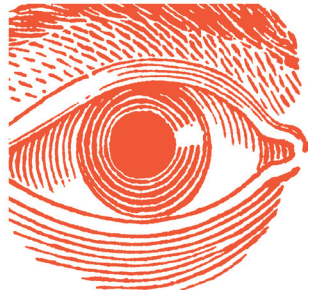
L'usage des nano-produits et des biomarqueurs, primordiaux pour le diagnostic, sera amplifié dans le cadre du PFMG 2025. Ainsi, outre les biomarqueurs protéiques, nous disposerons probablement, demain, de biomarqueurs épigénétiques. D'autres outils seront également progressivement mis en place.

Le diagnostic génétique est essentiel pour éviter l'errance diagnostique, que nous connaissons encore trop souvent dans le domaine des maladies rares. D'autant qu'il peut concerner différents temps de vie, selon qu'il est préimplantatoire, prénatal ou néonatal.

À titre personnel, mais également en tant que député et représentant du groupe d'étude des maladies rares à l'Assemblée Nationale, j'entends l'amplifier ce dispositif autant que possible. Cela impose de mieux définir le conseil génétique, de mieux y former et de l'étendre, au-delà du diagnostic, à l'accompagnement des patients et des familles.

Nous devons effectuer ce travail main dans la main avec l'Alliance Maladies Rares et l'ensemble des acteurs concernés. En l'occurrence, le parlementaire que je suis, particulièrement intéressé par la génétique, participera à vos côtés pour aiguillonner et accélérer toutes les démarches qui permettront une amélioration de la prise en charge diagnostique.

Les parlementaires sont présents à vos côtés et écouteront toutes vos recommandations. Je suis, à cet égard, impatient de recevoir la synthèse de vos travaux de ce jour !



MaladiesRares

L'accès au diagnostic
dans les maladies rares,
état des lieux européen
et perspectives

CARE
'18

L'annonce du diagnostic d'une maladie rare est un moment clé dans la vie des familles. Il l'est aussi pour les professionnels qui portent le poids de l'annonce. C'est le plus souvent un drame. Mais c'est aussi toujours un début, celui du parcours de soins comme celui d'une stratégie de vie qui nécessite une approche globale, holistique, centrée sur la personne, ainsi qu'une intégration du médical et du social. Au-delà des soins, l'information, le soutien et l'aide à l'autonomie de la famille et du patient sont essentiels.

À moins que l'on ne soit dépisté à la naissance, le parcours du diagnostic s'apparente à un labyrinthe. En France, l'errance diagnostique dure 4 à 5 ans en moyenne. L'étude que nous avons conduite entre 2003 et 2006 à l'échelle européenne concernant 15 maladies rares montrait que les délais de diagnostic variaient de 2 à 30 ans (pour le syndrome d'Ehlers-Danlos). Une nouvelle étude sera conduite en 2020 afin de mesurer leur évolution. Pour autant, nous n'avons pas besoin d'attendre cette échéance pour savoir qu'en France, la situation s'est déjà significativement transformée. Cela étant, elle doit encore être améliorée. Le PNMR3 s'y attellera, et nous pouvons en être très fiers, puisqu'il se fixe comme objectif un diagnostic pour tous les patients dans un délai de moins d'un an après le premier contact avec un professionnel de santé.

L'amélioration de l'accès au diagnostic depuis 15 ans

Les conditions de l'amélioration de l'accès au diagnostic sont à la fois :

- scientifiques, avec l'identification des gènes et des mutations, mais aussi les nouveaux outils de diagnostic génétique ;
- technologiques, avec les nouvelles plateformes de séquençage et la baisse des coûts des tests génétiques ;
- politiques, avec les différents PNMR, les conférences nationales d'Europlan 2012-2015 ou encore l'adoption de la directive sur le droit des patients aux soins transfrontaliers ;
- d'organisation, tant de l'offre de soins que des ressources humaines.

Il a fallu attendre 2003 et l'adoption du PNMR1, impulsé par l'Alliance Maladies Rares, pour que les politiques de santé fassent leur l'objectif d'accès au diagnostic identifié de longue date par les associations de patients, et pour que les maladies rares et la notion de diagnostic deviennent une priorité stratégique pour la Commission européenne.

Une nouvelle impulsion a été donnée en 2009 avec la recommandation du Conseil européen par laquelle les États membres se fixaient l'objectif d'avoir chacun un plan pour les maladies rares à l'horizon 2013. Aujourd'hui, ce n'est le cas que pour 25 d'entre eux mais le diagnostic des maladies rares figure vraiment au cœur des préoccupations de chacun des 28 États membres, de même que la création de centres de soin et les registres. Ainsi, toutes les conférences nationales du Projet européen d'élaboration de plans nationaux pour les maladies rares (Europlan) comportent un volet dédié à la réflexion sur les moyens d'améliorer le diagnostic au niveau local.

En outre, en 2011, l'adoption de la directive sur le droit des patients aux soins transfrontaliers a permis la création des réseaux européens de référence (European Reference Networks, ou ERN) dont l'une des missions consiste à développer des bonnes pratiques cliniques de diagnostic des maladies rares. Ces bonnes pratiques devraient voir le jour d'ici quatre ans au plus tard, sous forme de recommandations européennes. Enfin, de grands projets s'adosent à ces structures. C'est notamment le cas d'EuroGentest, qui a une fonction clé de centralisation de tous les tests existants afin d'y améliorer l'accès et de diffuser leurs recommandations en plusieurs langues. La liste de ces tests avec leur localisation est consultable sur le site d'Orphanet. Grâce à ce dispositif, les échantillons peuvent être prélevés dans un pays puis analysés dans un autre.

Les nouveaux enjeux

Cinq facteurs interagissent :

- la recherche biomédicale, les connaissances scientifiques, les progrès technologiques et l'industrialisation en matière génétique ;
- le système de santé et l'offre de soins ;
- la technologie digitale, avec le traitement des données et l'intelligence artificielle ;
- la baisse des coûts ;
- la définition de politiques encourageant le diagnostic – en France, en Europe et dans le monde.

Pour poursuivre l'amélioration de l'accès au diagnostic, le premier enjeu consiste à poursuivre et **développer la recherche** en matière d'identification des gènes et des mutations, mais aussi des profils de réponses à un traitement. Dans cette optique, le diagnostic ne doit plus être envisagé comme un moment unique mais comme une succession d'étapes :

- avant la conception ;
- pendant la grossesse ;
- en néonatal ;
- tout au long du parcours de soins, avec notamment le diagnostic de comorbidité (lorsque d'autres maladies se développent ou lorsque les traitements ont des conséquences sur la santé) ou l'établissement d'un profil génétique de plus en plus ciblé.

Le deuxième enjeu vise à **inclure systématique et le plus tôt possible le diagnostic génétique dans le parcours de soins**. Le passage à la phase de routine est au cœur du PNMR3. La Suède est très en avance en la matière, qui montre qu'un véritable changement de paradigme peut s'opérer. Ainsi, le diagnostic génétique ne consisterait plus à recevoir un patient pour parler de ses symptômes en vue d'identifier sa maladie rare, à lui faire des examens d'imagerie ou de biologie puis un séquençage d'exome ou de génome. Il s'agirait de procéder dans le sens inverse, en débutant par le séquençage, puis en discutant des symptômes et en réduisant progressivement les différentes pistes de diagnostic. C'est ainsi que procède la Suède, grâce à l'intelligence artificielle. Celle-ci permet aussi de résoudre le problème de l'insuffisance de généticiens. En effet, dès lors qu'elle est utilisée pour effectuer un travail de routine à faible valeur ajoutée, le généticien peut se consacrer à la partie la plus qualitative de son travail, qui consiste en la vérification de l'analyse finale et la délivrance au patient. C'est là que se situe l'interface entre la recherche et l'offre de soins.

Le troisième enjeu est le passage au **Big Data des maladies rares**. Une connexion systématique des données de phénotype (symptômes cliniques) et de génotype (issues des analyses génétiques) est indispensable. Elle requiert l'utilisation des standards définis par l'IRDIRC (International Rare Diseases Research Consortium) et l'EJP (European Joint Programme).

Le renforcement de l'interopérabilité des systèmes permettra à la fois :

- d'identifier sans délai des patients pour un essai clinique ;
- de conduire des études beaucoup plus ciblées sur les produits ;
- de repérer des malades isolés à travers l'Europe présentant des profils similaires en termes de symptômes et d'évolution de la maladie.

Cette interopérabilité existe. C'est désormais une question de volonté de mise en œuvre.

Le quatrième enjeu est **la résolution des impasses diagnostiques**. Un réseau international regroupant diverses structures notamment européennes (Solve-RD), américaines (NIH) ou canadiennes (hôpitaux d'Ottawa et de Toronto) poursuit cette ambition. Eurordis a d'ailleurs transféré sa plateforme Rare-Connect aux hôpitaux d'Ottawa et de Toronto afin d'accélérer l'identification des patients sans diagnostic.

Le dernier grand enjeu concerne **les conditions d'annonce du diagnostic**. Une information thérapeutique doit être délivrée par des généticiens et des psychologues. Une formation thérapeutique peut égale-

ment être envisagée, pour aider les patients et les familles à construire une stratégie de vie.

Perspectives

Le mouvement de patients Rare Diseases International s'est fixé pour objectifs :

- d'améliorer la prévention, le dépistage et le diagnostic ;
- de permettre leur prise en charge dans le cadre de la couverture santé universelle.

S'y ajoute l'objectif de l'IRDiRC, selon lequel :

- tous les diagnostics doivent être réalisés un an au plus tard après le premier contact avec un professionnel de santé.

En Europe, ils se traduisent par des revendications relatives aux ERN, qu'il convient de centrer non seulement autour des usagers de ces structures mais aussi autour de l'amélioration du statut des patients (« Patients-centered Outcomes »), qui démarre avec le diagnostic.

Par ailleurs, un projet de prospective porté par Eurordis a été sélectionné, après des années de travail. Cette étude, qui s'intitulera Rares-2030, sera conduite durant deux ans en vue de définir des scénarios possibles d'évolution en matière de recherche, de soins et de politiques. Ce projet devrait s'avérer très structurant pour l'avenir.

Eurordis, Shire-Takeda (plus gros laboratoire au monde dans le domaine des maladies rares et des médicaments orphelins) et Microsoft ont également créé une Commission mondiale pour mettre fin à l'odyssée diagnostique pour les enfants. Ce projet très ambitieux bénéficie du soutien de l'industrie digitale. C'est un signal fort. Dans ce cadre, des experts indépendants ont identifié les enjeux, développé des solutions techniques et politiques. Leur rapport sera présenté en janvier prochain lors de la Journée des Maladies Rares depuis le siège mondial de Microsoft à New-York et retransmis en ligne. Cette commission ne se contentera pas d'émettre des recommandations, mais mettra également en place des dispositifs pilotes de diagnostic, notamment d'orientation vers le bon spécialiste.

Enfin, trois projets plus politiques méritent d'être mentionnés :

- une collaboration entre Rare Diseases International et l'organisation mondiale de la santé (OMS) en vue d'identifier et de relier entre eux les centres de soins dans le monde entier, grâce à l'utilisation des technologies digitales, aux consultations virtuelles et au partage de données ;
- l'inscription des maladies rares dans la Déclaration des Nations Unies sur la couverture santé universelle ;
- l'adoption d'une résolution des Nations Unies pour les maladies rares spécifiant que le statut de la personne atteinte d'une maladie rare et son intégration dans la société commencent par un diagnostic.

Nous espérons vivement que ces éléments de politique internationale permettront de changer l'évolution de la vie de 300 millions de personnes dans le monde.



Maladies Rares

Faire des maladies rares
une priorité nationale;
quels enjeux pour
l'accès au diagnostic ?

CARE
'18

Avec

Christian COTTET | Directeur général de l'AFM-Téléthon

Dr Christian DELEUZE | Président du comité maladies rares du LEEM

Pr Hélène DOLFUSS | Professeure de génétique médicale, animatrice FSMR SENSgènes

Franck LETHIMONNIER | Directeur de l'Institut thématique pour la santé à l'INSERM, responsable opérationnel du PFMG 2025

Pr Jean-Louis MANDEL | Président de la Fondation maladies rares

Sylvie ESCALON | Cheffe de la mission maladies rares, DGOS

Nathalie TRICLIN-CONSEIL | Présidente de l'Alliance Maladies Rares

La table ronde était animée par Thierry GUERRIER, journaliste.

Nathalie TRICLIN-CONSEIL

Au travers du film que vous venez de voir, l'Alliance Maladies Rares tenait à montrer les diverses réalités de l'accès au diagnostic, avec le dépistage et l'errance. Pour les malades et leurs proches, chacune de ces situations génère de la souffrance, de la douleur, de la détresse. L'errance et l'impasse diagnostiques engendrent des conséquences tant physiques que psychologiques. Sans compter l'erreur de diagnostic et l'erreur de traitement qui va de pair. À la peur d'un avenir dont on ne connaît rien peut s'ajouter la culpabilité d'avoir transmis une maladie génétique. C'est souvent, aussi, la mise en berne d'un projet de vie. D'où l'importance d'un accès au diagnostic pour tous !

Thierry GUERRIER

Ce film est-il destiné à sensibiliser le grand public ?

Nathalie TRICLIN-CONSEIL

Oui, mais aussi à attirer l'attention sur les chiffres. Les résultats de l'enquête ERRADIAG de 2016 ont très largement servi le PNMR3. Ils révèlent que plus d'un quart des malades attend près de quatre ans pour que la recherche de leur diagnostic débute. Le circuit de la recherche dure ensuite au moins un an et demi pour la grande majorité d'entre eux et dépasse cinq ans pour plus d'un quart d'entre eux. Aujourd'hui, nous estimons que la moitié des malades atteints d'une maladie rare ne dispose pas d'un diagnostic précis.

Thierry GUERRIER

3 millions de malades sont identifiés. Chacun de nous est donc concerné, de près ou de loin, dans son entourage. Pourtant, il n'est pas aisé d'être le porte-parole d'une communauté. Comment changer la donne ?

Nathalie TRICLIN-CONSEIL

Nous avons entendu des témoignages forts. Nous avons vu les chiffres. Il faut maintenant agir et faire bouger les lignes. C'est un combat que nous menons depuis longtemps déjà. Nous nous fixons trois grands objectifs :

- éradiquer l'errance diagnostique ;
- faire converger tous les acteurs afin de lutter efficacement contre les impasses diagnostiques ;
- étendre le dépistage néonatal (DNN).

Pour les atteindre, nous avons besoin à la fois d'un plan mobilisateur et d'actionner différents leviers.

Tout d'abord, il importe de structurer l'offre de diagnostic de soins génétique et non-génétique. Il faut aussi mettre en place l'observatoire du diagnostic voulu par les associations et prévu dans le PNMR3. Lutter contre l'errance diagnostique c'est aussi sensibiliser les acteurs de première ligne, médecins généralistes comme pharmaciens, en construisant une véritable stratégie d'information et de communication incluant Orphanet, Maladies Rares Info Services, les associations, les FSMR et tous les acteurs avec lesquels nous travaillons sur le terrain.

Ensuite, il faut faire converger nos forces pour lutter efficacement contre les impasses diagnostiques,

en mettant notamment en œuvre un registre national. Nous avons fortement soutenu ce projet dans le PNMR3. Le Plan France médecine Génomique 2025 (PFMG 2025), dont nous parlerons tout à l'heure, sera également très utile.

Enfin, il convient de faire évoluer les critères scientifiques du dépistage, notamment néonatal. Il y a 30 ans, la France était pionnière dans ce domaine. Nous attendons beaucoup de la loi bioéthique pour permettre de nouvelles évolutions. Il s'agit notamment d'augmenter le nombre de maladies dépistées, afin d'augmenter les chances des malades. Sur ce point, la France a pris un réel retard au regard de ses voisins européens. Nous travaillons déjà sur cette question, mais je pense qu'il est temps d'accélérer le mouvement.

Thierry GUERRIER

L'AFM-Téléthon est depuis toujours très impliquée dans ces problématiques de diagnostic. Pouvez-vous nous rappeler quelles sont vos actions ?

Christian COTTET

Avant tout, je tiens à préciser qu'à l'instar de nombreuses personnes présentes aujourd'hui, j'ai vécu ce parcours du diagnostic puisque ma fille a été diagnostiquée d'une amyotrophie spinale – et ce, bien avant les techniques de génomique moléculaire.

L'AFM-Téléthon a inscrit la question du diagnostic pour les maladies rares très tôt dans ses actions, en favorisant des approches très concrètes :

- grandes campagnes de prélèvements d'échantillons biologiques ;
- création de 14 banques d'ADN, dont le Généthon qui stocke plus de 300 000 échantillons représentant plus de 90 000 personnes et 460 maladies et pouvant être mis à disposition pour identifier de nouveaux gènes ;
- financement des programmes d'identification de gènes dont les mutations sont responsables des pathologies. Le progrès des connaissances est considérable. Si l'on ne connaissait qu'une poignée de gènes dans les années 1980, nous avons identifié à ce jour plus de 3 600 gènes dont nous savons que les mutations sont responsables de maladies rares ;
- financement de programmes de recherche pour la mise au point de nouveaux biomarqueurs, pour améliorer les connaissances en morphologie cellulaire, mettre au point de nouvelles techniques d'imagerie et, plus globalement, des méthodes de diagnostic.

Thierry GUERRIER

Quelle stratégie envisagez-vous pour la suite ?

Christian COTTET

Le PNMR3 représente pour nous un enjeu important. Nous avons, avec les autres associations, fortement contribué à la construction de son axe 1, relatif au diagnostic. C'est un axe riche d'espoir. Si nous obtenons les moyens nécessaires pour atteindre ses objectifs, nous aurons réellement avancé. Pour y parvenir, il importe de lancer un mot d'ordre de mobilisation générale. Les infrastructures sont en place, les outils existent. Pour peu que l'on parvienne à bien articuler les mesures du PNMR3 avec celles du PFMG 2025, nous pourrions à coup sûr améliorer la situation.

Mobiliser tous les acteurs, cela signifie mobiliser les filières de santé maladies rares (FSMR), les centres de référence et de compétence maladies rares (CRMR/CCMR), les plateformes de diagnostic, les associations et tous les réseaux d'accompagnement des malades. Il convient que, dans les CRMR/CCMR, les cliniciens effectuent une revue exhaustive au plan diagnostic de leur file active – ce qui impose de reprendre chaque dossier de chaque malade, y compris ceux dont le parcours diagnostic a été interrompu pour une raison ou pour une autre, pour ne laisser personne au bord du chemin. Il s'agit notamment de vérifier si le patient est bien passé par toutes les étapes du parcours :

- quels examens ont été réalisés ;
- des échantillons biologiques ont-ils été mis en banque ;
- y a-t-il eu une analyse familiale ;

- y a-t-il eu un retour des laboratoires ?

Et, à chaque fois que tel n'est pas le cas, il convient de proposer au patient de reprendre le parcours du diagnostic.

Enfin, si le parcours complet ne permet pas d'aboutir à un diagnostic, il faut alors émettre une suspicion de maladie génétique et orienter le patient vers un séquençage complet de l'exome ou du génome – grâce aux moyens apportés par le PFMG 2025.

Thierry GUERRIER

Avez-vous le sentiment que la notion d'errance diagnostique connaît un virage aujourd'hui ?

Christian COTTET

En tout cas, si nous mobilisons les moyens du plan, si nous confions cette responsabilité aux FSMR qui ont vocation à coordonner l'action de tous les acteurs, je pense qu'au terme du PNMR3 nous aurons réduit l'errance diagnostique. Je rappelle que l'objectif est de la supprimer complètement et de faire en sorte que dans cinq ans, les seuls malades qui n'auront pas eu un diagnostic précis seront ceux pour lesquels le développement de la science et des techniques n'aura pas permis d'aboutir alors même que toutes les ressources scientifiques et médicales auront été mobilisées. Face aux véritables et ultimes impasses diagnostiques, il faudra alors faire le lien avec le monde de la recherche. Le PNMR3 le prévoit.

Nous avons les moyens de relever ce défi. Il faut donc y aller sans attendre. Il faut se mobiliser ! C'est très concret et c'est presque besogneux, parce que cela signifie qu'il faut reprendre un par un tous les dossiers des 500 à 700 000 patients référencés dans la banque nationale de données maladies rares (BNDMR).

Thierry GUERRIER

Quels sont les enjeux pour une filière comme SENSgènes ?

Pr Hélène DOLFUSS

Nous avons tous conscience d'avoir, en France, un système de soins très avancé par rapport à ceux d'autres pays en Europe. Nous profitons pleinement des trois PNMR, du PFMG 2025 mais aussi de l'action des laboratoires de diagnostic dans les hôpitaux.

D'un côté, notre feuille de route comporte des projets fantastiques, très ambitieux, avec du Big Data, du séquençage du génome, etc. De l'autre côté, la réalité de notre travail au quotidien consiste à être les partenaires des patients et de leurs familles, à vivre avec eux le parcours de soins. Nous devons avoir les moyens de nos ambitions et des transitions que nous devons accomplir, notamment pour le diagnostic en génomique. Et ce, tant en recherche qu'en soin. Or nous manquons de médecins et notamment de généticiens. La formation des jeunes est un réel défi. Les laboratoires manquent aussi de bio-informaticiens, de biologistes, de professionnels compétents sachant faire face à toutes les données qui seront générées par le séquençage à haut débit que nous attendons avec impatience.

Ainsi que cela a été rappelé tout à l'heure, les conseillers génétiques sont un corps de métier extrêmement important pour faire le lien entre les patients, la clinique et les laboratoires. Les infirmières de coordination également. Nous devons obtenir davantage de moyens pour ces métiers et pour leur formation en génomique.

Thierry GUERRIER

Si tous les moyens sont effectivement au rendez-vous, l'accès au diagnostic pourra-t-il techniquement devenir beaucoup plus rapide ?

Pr Hélène DOLFUSS

En matière de diagnostic génétique, le PNMR2 a permis de mettre en place des panels de gènes. Cette technologie permet par exemple de tester 200 gènes pour un ensemble de symptômes et de poser un

diagnostic génétique précis. Le progrès a été réel pour les patients.

Aujourd'hui, nous disposons de nouveaux outils très prometteurs, comme le séquençage de l'exome ou celui du génome. Ils posent néanmoins plusieurs problèmes, notamment en termes d'applicabilité au quotidien et de remboursement.

Il importe d'anticiper que dans probablement 10 ans, le test génétique standard sera un séquençage de génome complet. Les panels seront sans-doute devenus bio-informatiques, ce qui permettra progressivement d'arriver, avec un seul prélèvement, à une approche diagnostique efficace – sous réserve d'avoir des bio-informaticiens, un circuit de prescription et un parcours de soins adapté. Pour que cette évolution se déroule de manière harmonieuse, avec les bonnes indications et une montée en puissance réaliste, nous devons travailler de concert avec le PFMG 2025 et le PNMR3.

Thierry GUERRIER

Comment articuler la recherche et la clinique, mais aussi les progrès et les espoirs qu'ils suscitent ? Il me semble vous avoir déjà entendue dire que vous étiez une optimiste mesurée. Pourquoi ?

Pr Hélène DOLFUSS

Je suis en fait extrêmement optimiste ! En effet, la volonté des professionnels de faire avancer le diagnostic est très forte. Néanmoins, il faut que nous ayons les moyens de nos ambitions, tant en termes de ressources humaines qu'en termes d'équipements, à commencer par les consommables dans les laboratoires. Aujourd'hui, le retard de certains diagnostics n'est lié qu'à une carence de moyens. C'est la réalité du quotidien.

Thierry GUERRIER

Je pense que les ministères concernés entendront ce message sur les moyens.

Pr Mandel, comment fonctionne la Fondation Maladies Rares ?

Pr Jean-Louis MANDEL

Elle a été créée dans le cadre du PNMR2. Voulu par l'État, elle était envisagée comme un élément clé de la coordination des recherches sur les maladies rares pour permettre un diagnostic rapide et pour aller vers le médicament pour de plus nombreuses maladies. Sans oublier un volet de recherche en sciences humaines et sociales sur les aspects du vécu des maladies rares dans toute leur diversité – les difficultés n'étant pas les mêmes pour une hémophilie, une ataxie ou une déficience intellectuelle. Comment améliorer la prise en charge pour tous et à tous les niveaux, pour le malade et sa famille, pour une maladie de l'enfant ou de l'adulte ?

Malheureusement, les pouvoirs publics se sont assez vite désengagés. Le Ministère de la Santé a donné un peu d'argent la première année, puis c'était fini. Pendant cinq ans, l'Inserm a donné 10 % de ce que nous verse annuellement l'AFM-Téléthon, puis plus rien. Nous avons donc fonctionné avec des moyens certes conséquents, mais qui auraient pu être plus importants encore.

Plus d'un tiers de ces moyens, soit environ 3,7 millions d'euros, ont permis aux équipes avec des cohortes de patients sans diagnostic précis de prendre la mesure de ce que pouvait apporter l'exome. Plus de 3 000 exomes ont ainsi été financés. Cela étant, l'exome ne résout pas tout. C'est la raison pour laquelle nous finançons aussi des transcriptomes pour détecter certaines mutations.

Nous avons également financé plus de 200 génomes complets. En effet, dans certains cas, l'épigénétique permet de valider des diagnostics.

Tout cela a permis d'un peu pallier le retard que nous avons pris par rapport à la Grande-Bretagne ou aux Pays-Bas, où la seule université Radboud de Nimègue a déjà séquençé plus de 30 000 exomes. Sans parler de celles de Rotterdam, Amsterdam ou encore Groningen.

Thierry GUERRIER

Comment faut-il interpréter ce retard ?

Pr Jean-Louis MANDEL

Il s'agit d'un retard de moyens, lié au fait que l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) ne considérait pas le séquençage comme de la recherche suffisamment fondamentale mais comme une technique. Ainsi, seuls 10 % des projets qui lui étaient soumis obtenaient un financement. L'hôpital n'accordait pas de financement non plus dans la mesure où le séquençage n'était pas encore du diagnostic. Dans ce contexte, mis à part les financements de l'Alliance Maladies Rares et de l'AFM-Téléthon pour les myopathies, il fallait se débrouiller ! À Strasbourg, c'est par exemple la Caisse d'Assurance Retraite et Santé au Travail (CARSAT), via une association de droit local, qui a financé le séquençage d'exome pour des patients du Pr Dolfuss qui n'avaient pas encore de diagnostic. Nous espérons évidemment que le PFMG 2025 résoudra ce problème.

Par ailleurs, il convient de distinguer clairement les différents types d'errance diagnostique. La première consiste à convaincre le généraliste que la maladie est peut-être génétique et qu'il faut passer la main à un spécialiste. Elle peut être longue. Ensuite, une fois l'orientation vers le bon spécialiste, un premier diagnostic clinique peut être posé et un traitement symptomatique peut être envisagé. Mais ce n'est pas le diagnostic de la cause de la maladie. Il y a encore 15 ans, les caryotypes que l'on effectuait ne donnaient en général aucun résultat. C'est la raison pour laquelle, lorsque l'on peut effectuer un test génétique aujourd'hui, il faut souvent recommencer tout le processus. Et force est de constater qu'il existe une forte inégalité géographique dans l'accès au diagnostic génétique. Tous les hôpitaux ne veulent pas le financer, et tous les laboratoires n'ont les moyens techniques et humains de faire du séquençage.

Malheureusement, qui plus est, la loi de biologie médicale interdit à des scientifiques d'avoir des responsabilités dans le cadre diagnostique. C'était pourtant possible par le passé, dans les CHU. Cette loi était même allée jusqu'à interdire aux généticiens de faire des tests génétiques ! Ceux-ci se sont battus et ont obtenu la création d'une commission, laquelle a mis trois ans à se mettre en place – pour autoriser des professionnels déjà formés à faire des tests génétiques ou de les interpréter. Aujourd'hui encore, certains généticiens internationalement reconnus n'ont toujours pas cet agrément, pour des raisons absolument incompréhensibles. C'est un scandale ! C'est une véritable catastrophe, qui nous empêche d'avoir suffisamment de personnel compétent.

En Angleterre, les responsables de laboratoires de diagnostic génétique sont tous des scientifiques. En France, les scientifiques n'ont pas le droit d'avoir cette responsabilité ! Or les généticiens sont des cliniciens qui, la plupart du temps, ont envie de voir des malades plutôt que de rester devant leur ordinateur.

Thierry GUERRIER

Il y aurait donc une forme d'errance budgétaire. Que préconisez-vous pour y remédier ?

Pr Jean-Louis MANDEL

Il faut non seulement former à plus grande échelle, mais aussi avoir la possibilité de recourir aux personnes qui sont déjà formées, par exemple les docteurs en sciences qui ont travaillé en génétique de la souris ou des plantes. Je rappelle, à cet égard, que le plus grand spécialiste de la génétique de l'autisme en France, Thomas Bourgeron, a commencé par faire la génétique de la mitochondrie des pommes de terre.

Je ferme cette parenthèse sur les moyens pour évoquer les autres types d'errance diagnostique, notamment le problème du diagnostic des comorbidités. Ainsi que Yann Le Cam l'a évoqué tout à l'heure, nombre de maladies ont été décrites pour une dizaine de malades sans que l'on connaisse leur histoire naturelle.

Thierry GUERRIER

Pourriez-vous rappeler ce qu'est le diagnostic des comorbidités ?

Pr Jean-Louis MANDEL

Prenons l'exemple des ataxies, qui sont des maladies neurologiques. Il en existe de très nombreuses. Nous savons que celle de Friedreich se développe à l'adolescence ou plus tard, sous forme d'une cardiomyopathie souvent fatale. Plus tôt elle est détectée et diagnostiquée, meilleure est la prise en charge. Mais nous ne connaissons pas encore certaines formes découvertes récemment. Je pense, par exemple, à une maladie du neuro-développement qui a été découverte en interrogeant des patients qui évoquaient tous des pneumonies à répétition. Aucun article n'avait jusqu'ici mentionné ce problème. Et les parents ne pensaient pas toujours à dire à leur neuro-pédiatre que leur enfant avait encore eu une pneumopathie.

Lorsque l'on fait un séquençage de l'exome ou même du génome entier, l'on ne peut pas toujours débusquer les variants de signification inconnue (Variants of Unknown Significance, ou VUS), ni être certain qu'ils expliquent le diagnostic. Une interaction est nécessaire entre les laboratoires de diagnostic et ceux de recherche, pour essayer de progressivement identifier, pour un gène donné, les variants qui sont les véritables agents de la mutation pathogène. Mais dans la mesure où ce n'est pas de la très grande recherche, cela n'intéressera pas l'ANR et l'hôpital considérera encore que ce n'est pas du diagnostic. Comment faire ? Je suis pourtant convaincu qu'il faut travailler sur les VUS.

Thierry GUERRIER

Le PFMG 2025 suscite de réelles attentes. Franck Lethimonnier, vous en êtes le responsable opérationnel. Pouvez-vous nous le présenter et nous expliquer comment il sera mis en œuvre ?

Franck LETHIMONNIER

Les technologies de séquençage du génome ont atteint un stade de maturité et permettent désormais de faire du génome complet, de l'ARN et de l'exome. Qui plus est, leur coût est devenu accessible et l'état des connaissances permet d'analyser les résultats avec des outils de bio-informatique adaptés. Aussi commençons-nous à nous inscrire dans une logique de diagnostic clinique.

Dans ce contexte, le PFMG 2025 fait le pari de l'intégration de cet ensemble de technologies dans le parcours de soins, au bénéfice des patients. Il ne s'agit pas de d'abord monter en puissance d'un point de vue recherche avant d'envisager la transition, mais de mettre d'emblée en place une organisation de soins et d'anticiper des passerelles pour faire des retours vers la recherche. Le plan prévoit aussi une prise en charge financière, avec un remboursement par l'Assurance Maladie.

Il n'est pas spécifique aux maladies rares, mais couvre l'ensemble des besoins de recours à la médecine génomique, depuis le cancer jusqu'aux maladies communes.

Thierry GUERRIER

Nous vivons une véritable révolution !

Franck LETHIMONNIER

Une révolution a en effet eu lieu avec le séquençage, même si ces technologies sont appelées à encore s'améliorer. Le coût du séquençage est passé de 100 000 à moins de 1 000 euros. La France ambitionne de créer 12 plateformes généralistes, dont la volumétrie permettra des coûts attractifs.

Mais une autre révolution est en cours, celle de l'intégration du séquençage dans le soin. Pour le moment, cette technologie est accessible en recherche clinique.

Enfin, la grande révolution à venir est celle de l'aide à l'interprétation des données. Offrir massivement accès au diagnostic requiert des généticiens formés, mais aussi des outils d'intelligence artificielle et d'aide à l'analyse.

L'environnement est favorable au développement d'un plan global. En l'occurrence, la méthode envisagée par le PFMG 2025 consiste à :

- déployer des plateformes de séquençage intégrées dans le parcours de soins ;

- développer la partie informatique et la collecte de données au niveau national, avec tout ce que cela implique depuis le consentement des patients à la réutilisation des données pour la recherche jusqu'aux outils technologiques d'analyse des données ;
- se placer dans une logique d'industrialisation qui permette une organisation optimale visant le remboursement.

Thierry GUERRIER

Outre la recherche fondamentale en amont, rien n'est possible sans la recherche dans les laboratoires de l'industrie pharmaceutique. Comment le LEEM s'inscrit-il dans la dynamique qui vient d'être décrite pour sortir de l'errance et arriver plus vite au diagnostic ?

Dr Christian DELEUZE

Nous participons à un effort global et nous en sommes très fiers. Il nous est difficile d'agir sans les autres. En effet, les idées et les premiers concepts viennent souvent du public. Sans les associations de malades, il y aurait peu d'essais cliniques – et sans les malades, il n'y en aurait pas du tout.

En tant qu'entreprises globales, nous agissons aussi dans différentes aires thérapeutiques. Concernant les progrès technologiques en génétique, la digitalisation et l'arrivée de nouvelles manières de collecter et d'interpréter les données, nous collaborons avec d'autres grandes entreprises, y compris étrangères. Cet apprentissage servira à coup sûr aux maladies rares.

Par ailleurs, nous conduisons de longue date une réflexion avec le comité maladies rares du LEEM. Grâce à cette démarche collective, par exemple, nous nous exprimons aujourd'hui d'une même voix sur le dépistage néo-natal. Ce n'était pas le cas il y a encore cinq ou six ans.

Je tiens également à dire un mot du dossier médical partagé (DMP). 1,2 million de dossiers sont déjà ouverts. Le DMP offrira, de façon inédite, une vision à 360 degrés. Or dans les maladies rares, l'errance vient souvent d'un insuffisant partage du savoir, tant en amont qu'avec les malades eux-mêmes. La digitalisation des données, la télémédecine et les télé-expertises permettront de collecter l'information en temps réel – laquelle sera regroupée dans le DMP. Le gain de temps sera significatif. Le LEEM entend participer activement pour mieux faire connaître et comprendre ce dispositif. Nous pouvons aussi contribuer à la culture du doute, également – y compris lors des visites aux médecins généralistes. Cette approche multicanale est indispensable. Nous soutenons également de très nombreux registres de données de santé.

Les moyens des praticiens sont insuffisants. Pourtant, la bonne volonté et la confiance mutuelle permettent d'avancer. Il importe de ne pas rater le virage des nouvelles technologies.

Thierry GUERRIER

Pouvez-vous dire un mot du projet de Sanofi Genzyme intitulé « S'unir pour lutter contre l'errance diagnostique » ?

Dr Christian DELEUZE

Nous avons monté, avec Orange HealthCare, une action collaborative avec la communauté des maladies rares (associations, Orphanet, acteurs de la e-santé, etc.) visant à impulser une démarche nommée UniR contre l'errance diagnostique. L'objectif est de publier un livre blanc et de lancer quelques projets concrets et simples pour faire avancer le diagnostic. Pour innover, il faut parfois échouer et recommencer. D'où l'importance que toute la communauté s'empare de cette démarche.

Thierry GUERRIER

Comment coordonner tous les acteurs, dans un contexte d'insuffisance de moyens et de contraintes réglementaires toujours plus fortes ? Comment sortir des sillons ? Quelle est la vision de la mission Maladie Rares de la DGOS ?

Sylvie ESCALON

Le PNMR3 est aujourd'hui une réalité. C'est le fruit de deux ans de mobilisation de nombreux acteurs, y compris des pouvoirs publics. Son intitulé est clair : l'innovation et le diagnostic doivent être au cœur de nos actions dans les cinq ans à venir.

Le plan est co-piloté par le Ministère des Solidarités et de la Santé et celui de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation. Cette transversalité limite nécessairement les sillons. Depuis 2004 et le PNRM1, nous travaillons aussi en concertation avec les associations, les professionnels de santé et les filières.

Nous devons porter ensemble les enjeux communs, notamment celui de la formation des conseillers en génétique, des bio-informaticiens ou des biostatisticiens. Nous devons allier nos forces. Le plan porte d'ailleurs un engagement fort avec les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP). En outre, les nouveaux moyens devront s'articuler avec le Plan France Médecine Génomique 2025 et la loi de bioéthique. La DGOS a véritablement à cœur de faire avancer ces sujets.

Thierry GUERRIER

Quels sont les objectifs que vous vous fixez en termes de diagnostic ?

Sylvie ESCALON

Le délai d'un an pour avoir un diagnostic après la première consultation d'un spécialiste et dans l'état des connaissances, décrit dans le PNMR3, nous engage et nous responsabilise clairement.

Un autre objectif est la constitution d'un registre des impasses diagnostiques. Cet outil est très attendu. 15 millions d'euros y seront dédiés.

De la salle

Merci au Pr Mandel de m'avoir fait rêver ! En revanche, je ne peux pas laisser dire que la DGOS aide les associations. Voilà un an et demi que notre association attend des réponses. Tous les ans, à la mi-décembre, nous organisons une Journée Dystonie pour les enfants. En l'occurrence, le ministère ne nous aide jamais ! Par ailleurs, je me félicite que le PNMR3 soit sorti. J'espère seulement qu'il sera respecté. Mais nous ne voyons pas la couleur de l'argent annoncé...

Sylvie ESCALON

Je précise que parmi les 20 personnes du comité opérationnel du plan, cinq seront des représentants des associations.

Dr Ana RATH

Permettez-moi de dire quelques mots de l'observatoire dynamique des impasses diagnostiques. Avec la Banque Nationale des Données Maladies Rares (BNDMR), une masse critique de données est déjà atteinte. Il importe désormais d'aller plus loin, en les chaînant aux données administratives, afin de retrouver le parcours suivi par les malades avant d'arriver aux réseaux d'expertises. À cet égard, cet observatoire des impasses doit aussi être un observatoire de l'errance.

Sylvie ESCALON

C'est bien ainsi que nous voyons les choses.

Dr Ana RATH

Par ailleurs, je crains que l'accent soit mis sur les seules maladies génétiques. Certes, celles-ci représentent 80 % des maladies rares. Mais l'errance est particulièrement forte dans les autres cas.

Quant au DMP, j'y vois un coffre-fort de documents. Les données ne sont donc pas exploitables en l'état, à moins de prévoir des technologies spécifiques. Sans compter la condition préalable du consentement à

cette exploitation.

Par ailleurs, la e-santé est évidemment un outil de coordination des soins, mais c'est aussi un instrument de formation. L'histoire des maladies rares est formatrice pour les médecins qui en font l'expérience. En l'occurrence, la e-santé doit permettre une montée en compétences des médecins généralistes pour renforcer les liens entre proximité et réseaux d'expertise.

Enfin, au sein de la pelote que représente le PNMR3, deux fils permettront de démêler tous les autres : la coordination et les données (y compris à l'international). En génétique, les données doivent être extrêmement nombreuses pour être mieux interprétables. Or je rappelle que la France n'est pas signataire de la déclaration de génomique.

Pr Sylvie ODENT

Le recueil et l'interprétation de données pertinentes – comme la revue exhaustive qu'appelle de ses vœux Christian Cottet – requièrent de nombreux bras. Il importe de trouver le bon équilibre entre les FSMR et les CRMR/CCMR pour effectuer ce travail de base qui sera utile et nécessaire à toute la communauté des malades.

Christian COTTET

Je ne formulais pas un vœu, mais une attente ! D'autant qu'il n'existe pas d'autre moyen d'avancer. Le diagnostic est une affaire individuelle. Si l'on ne reprend pas individuellement les dossiers des patients, on ne fera pas avancer le diagnostic.

Par ailleurs, nous avons surtout parlé de génétique mais le diagnostic, c'est aussi la combinaison de différents champs d'expertise. Ne le perdons pas de vue. Combiner ces champs pour définir des chemins cohérents de diagnostic fait partie des missions des FSMR.

Enfin, je souhaite exprimer deux alertes. Elles concernent, d'une part, la lenteur de développement du PFMG 2025. Pour les maladies rares, 1 000 dossiers devraient être traités en 2019. Ce sera notoirement insuffisant, et risque de mettre en compétition des filières, donc les malades. D'autre part, je souhaite alerter sur le sujet du financement. Il est impératif que les actes de séquençage à très haut débit deviennent des actes de médecine et plus seulement de recherche. L'Assurance-maladie doit donc les rembourser sans tarder et sans passer par des usines à gaz. Nous savons que le séquençage à très haut débit apporte une réponse dans 30% des cas. Il n'est pas utile de démontrer à nouveau sa pertinence en tant qu'outil médical de diagnostic.

Franck LETHIMONNIER

Le plan prévoit la mise en place de 12 plateformes et la prise en charge de 110 000 patients par an, toutes pathologies confondues. Cet investissement de 150 millions d'euros n'a jamais été remis en œuvre. Le calendrier prévoit d'abord l'ouverture de deux plateformes, en Ile-de-France et en Auvergne-Rhône-Alpes puis, au regard du retour d'expérience, un rythme de trois par an. Le financement étant pris en charge par l'Assurance Maladie, il sera annuellement inscrit dans la loi de finances. En 2019, chacune des deux plateformes aura en charge 1 000 dossiers patients. La montée en puissance sera progressive. Elle nécessitera notamment d'avoir suffisamment organisé le réseau de généticiens.

Cette bonne cadence est nécessaire aussi pour obtenir le remboursement. Nous devons apporter les mêmes preuves que pour toute approche diagnostique – ce qui ne signifie pas que le travail déjà effectué doit l'être à nouveau.

Pr Hélène DOLFUSS

Par ailleurs, le PFMG 2025 prévoit un projet pilote sur les maladies rares, portant sur la déficience intellectuelle. Il s'agit de prouver sur un plan médico-économique que le séquençage du génome en première intention peut remplacer les techniques actuelles de base. La communauté des généticiens a été très mobilisée pour monter ce projet, qui devrait démarrer en début d'année prochaine.

Pr Jean-Louis MANDEL

Grâce au PNMR3, l'organisation française de la génétique clinique est l'une des meilleures au monde. En revanche, notre pays a pris du retard dans d'autres domaines, pour des raisons politiques et administratives. Je pense notamment au DMP électronique. Sur ce sujet, il est intéressant d'étudier ce qui existe ailleurs, notamment en Pennsylvanie et en Angleterre.

Dr Christian DELEUZE

Outre son intérêt en termes de diagnostic, l'exome est très important pour connaître l'histoire des maladies, donc pour de meilleurs traitements.

Franck LETHIMONNIER

La France a pris du retard dans le domaine de la recherche clinique plus que dans celui de la transposition vers le soin.



MaladiesRares

Atelier 1 :
Dépistage néonatal
et maladies rares

CARE
'18

Introduction
Jean-François MALATERRE
Vice-Président de l'AFM-Téléthon
Membre du Bureau de l'Alliance Maladies Rares

Le dépistage néonatal (DNN) est en passe de devenir un outil de santé publique fondamental pour les maladies rares. Si la France a longtemps été pionnière en la matière, elle a depuis accumulé un retard important par rapport à d'autres pays. À cet égard, nous pouvons nous réjouir de la création récente d'un comité national chargé de coordonner les évolutions dans ce domaine.

Afin de mener à bien les réflexions futures, nous devons :

- tenir compte de l'évolution significative des prises en charge médicale depuis les années 1970 ;
- créer de nouveaux critères de dépistage afin d'intégrer les outils disponibles ;
- faire évoluer la loi, notamment concernant les outils de séquençage qui seraient très utiles en cas d'absence de biomarqueurs ;
- envisager des mesures d'accompagnement des familles à l'annonce du diagnostic.

État des lieux de l'organisation du DNN en France
Pr Frédéric HUET
Membre de la SFDN

L'histoire du DNN commence en 1961 avec la mise au point par Robert Guthrie d'une technique de dosage de la phénylalanine à partir d'une goutte de sang extraite sur un buvard. L'objectif de ce dépistage consistait alors à repérer la phénylcétonurie avant que les symptômes n'apparaissent pour tenter, le cas échéant, d'empêcher l'installation d'une arriération mentale sévère. Le développement de cet outil technologique avait alors permis d'étendre la technique en amont des symptômes et d'ouvrir la voie au DNN. Le test de Guthrie a ensuite été déployé à d'autres dépistages, en France et dans le monde, à compter des années 1970.

Très tôt, les médecins se sont interrogés sur les maladies pouvant faire l'objet de DNN. Des critères très stricts de sélection ont été établis :

- la maladie doit poser un important problème de santé individuelle et de santé publique ;
- l'histoire naturelle de la maladie doit être bien comprise ;
- l'existence d'un traitement efficace ou, le cas échéant, d'un protocole de prise en charge adapté au patient, avec une notion d'efficacité permettant d'envisager si ce n'est à la guérison, une stabilisation par la maîtrise de l'évolutivité de la maladie et le maintien d'une qualité de vie du patient ;
- la maladie doit être connue à un stade pré-symptomatique. Ainsi, il est inutile de faire un dépistage de masse pour des enfants ayant déjà des symptômes et pour qui la maladie ne doit plus être dépistée mais diagnostiquée. En effet, le dépistage pourrait faire apparaître des symptômes orientant le diagnostic.

Qui plus est, la confirmation du dépistage par des méthodes de certitude doit être obligatoire, et le rapport coût économique du DNN doit être apprécié dans une optique de maîtrise des dépenses de santé.

Ces critères mondiaux sont toujours d'actualité, près de 50 ans après leur publication.

Chaque pays juge les maladies pouvant relever du DNN en fonction de considérations historiques, culturelles, médicales, populationnelles, organisationnelles et financières. En France, le DNN s'est progressivement déployé. Un dépistage de routine par test biologique est désormais pratiqué pour :

- la phénylcétonurie ;
- l'hypothyroïdie congénitale ;
- la drépanocytose ;
- l'hyperplasie congénitale des surrénales ;

- la mucoviscidose.

S'y ajoute le test fonctionnel de vérification d'audition des bébés pour dépister la surdité profonde congénitale. Généralisé à compter de 2015, ce dépistage a pour la première fois cette année couvert près de 98 % des nouveau-nés.

Depuis 1972, sur 31 millions de naissances, 23 724 enfants malades ont été dépistés – ce qui représente 1 enfant sur 1 348 porteurs d'une des six maladies concernées. Il convient de noter que ce DNN systématique n'est pas obligatoire pour les familles et qu'il est ainsi refusé en moyenne pour 200 naissances sur 800 chaque année. Il est organisé au troisième jour de vie, et même idéalement à 72 heures de vie. Le seuil de tolérance a même été descendu à 48 heures pour limiter les difficultés organisationnelles des maternités.

Grâce à ce programme de DNN à l'échelle nationale, la France est le seul pays au monde capable de donner la fréquence de ces maladies dans sa population. Dans nombre d'autres pays, ces dépistages sont organisés au niveau régional voire départemental, ou encore par des systèmes de santé privés ou d'assurance.

Le programme de DNN coûte 8,6 millions euros par an à l'assurance maladie, soit 11 euros par nouveau-né, ce qui est très peu onéreux au regard du nombre d'enfants malades qui ont ainsi été repérés. Le coût réel représentant 14 à 15 euros, la plupart des régions s'appuient sur des dispositifs hospitaliers pour maîtriser leurs coûts.

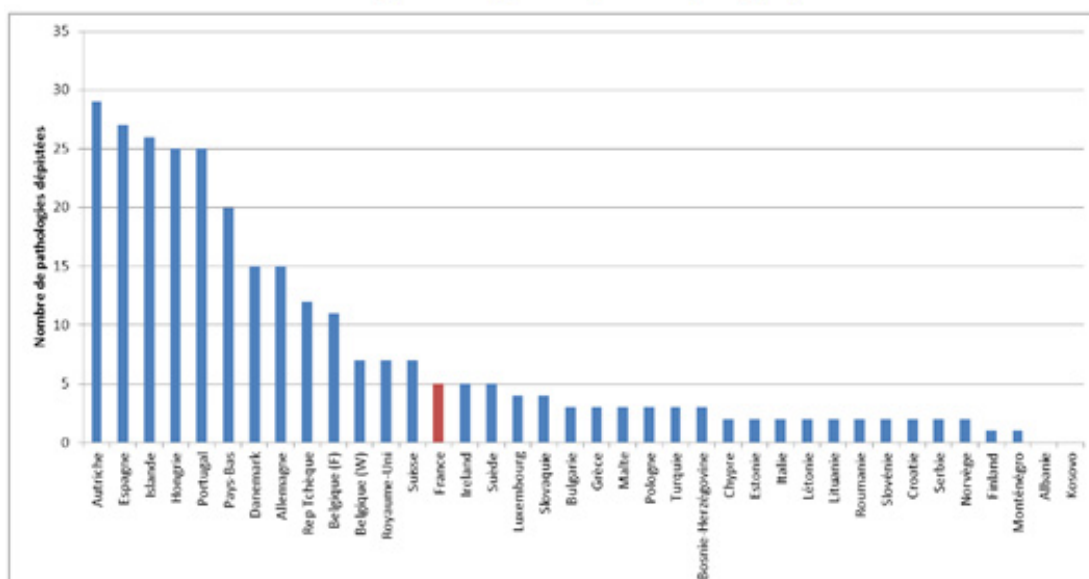
La prise en charge des maladies ciblées par le DNN est assurée par les FSMR. Pour la mucoviscidose, l'organisation du protocole de soins est prise en charge par les centres de ressources et de compétences pour la mucoviscidose (CACM).

Malheureusement, même si les maladies pour lesquelles nous aurions intérêt à dépister très tôt sont bien identifiées, l'organisation française n'est pas adaptée à la mise en œuvre de ce dépistage. Ainsi, alors que la HAS le recommande depuis 2011 pour les acides gras à chaîne moyenne (MCAD) avec, en amont, la réorganisation de toute l'architecture organisationnelle du DNN, la mise en œuvre n'a débuté qu'il y a quelques mois.

Le Déficit Immunitaire Combiné Sévère (SCID) pourrait lui aussi faire l'objet d'une généralisation si les moyens nécessaires étaient en place. Or la phase pilote est terminée, mais nous ne sommes pas en mesure de débiter ce DNN dans la mesure où nous ne disposons pas encore du matériel adéquat.

Doit-on pour autant parler d'un retard français considérable ? Par comparaison aux autres pays européens, ce constat mérite d'être discuté.

Nombre de pathologies dépistées par pays



Les pays dans lesquels le DNN couvre le plus grand nombre de maladies sont l'Autriche, l'Espagne, l'Islande, la Hongrie et le Portugal. En Allemagne, 15 maladies sont dépistées mais les programmes diffèrent par Länder. La Suisse dépiste 7 maladies. En revanche, la Finlande qui n'en dépiste que deux.

Le nombre de prélèvements par laboratoire est également instructif : bien que très en avance dans l'organisation du DNN et le nombre de maladies dépistées, la Suède et le Portugal ne disposent que d'un ou deux centres de DNN. Et pour cause, plus les centres sont nombreux, moins l'installation du DNN est rapide. Seuls des centres spécialisés avec une fréquence d'utilisation des machines et des ressources humaines optimisées sont gages d'efficacité. Il est donc utopique de vouloir mettre en place des centres de DNN pour des maladies très complexes pour lesquelles les dépistages à effectuer seront peu nombreux.

C'est la raison pour laquelle l'enjeu de la réorganisation du DNN est d'abord celui d'une centralisation à l'échelle interrégionale.

Une réflexion pourrait être engagée en vue d'intégrer dans le programme de DNN les 35 maladies d'erreurs innées du métabolisme. Nous n'aurions besoin que d'un seul outil, celui d'une chromatographie couplée en spectrométrie de masse. Certes, à 250 000 euros il est très onéreux, mais il permettrait de dépister de nombreuses maladies. Le problème réside surtout dans l'existence de maladies rarissimes pour lesquels aucun traitement n'est encore proposé et dont l'hétérogénéité est très forte en termes d'expressivité : certaines sont très lourdes et d'autres pourraient ne jamais s'exprimer si elles ne sont pas dépistées.

Ce constat pose une problématique éthique de fond : doit-on se diriger vers pléthore de dépistages comme aux États-Unis, ou mettre en place un dépistage ciblé, réfléchi, organisé et éthiquement acceptable entraînant un bénéfice individuel non discutable ?

Pour ma part, je considère qu'il n'est pertinent de dépister qu'à condition de savoir que faire ensuite. Une enquête menée en 2016 sur les suites du dépistage montre que :

- en France, la prise en charge est systématique après un DNN, ce qui n'est pas toujours le cas dans les autres pays ;
- à la suite d'une confirmation diagnostique, seuls 72 % des tests sont biochimiquement confirmés ;
- dans chaque pays, seuls 60 % des maladies dépistées conduisent à la mise en place d'un protocole de soin et d'un traitement ;
- le monitoring de l'épidémiologie et l'évaluation sont mis en place dans moins de 60 % des cas ;
- des informations sur la prise en charge sont communiquées aux parents dans seulement 50 % des cas.

Or le DNN ne doit en aucun cas être pris à la légère. En effet, s'il permet de mettre un terme à l'errance diagnostique à l'échelle individuelle, il peut ouvrir une errance de confirmation chez des enfants asymptomatiques. Ainsi, pouvoir alerter une famille en fonction des résultats d'un test génétique ou biochimique ne justifie pas de tout chercher chez tout le monde – ce qui reviendrait à induire une errance chez les enfants non-malades.

L'arrivée du dépistage par séquençage nouvelle génération (NGS), qui permet d'analyser l'ensemble des gènes d'un individu et d'identifier les causes génétiques des maladies rares des 7 000 gènes connus aujourd'hui, soulève en outre de nouvelles questions scientifiques mais aussi éthiques.

- Comment savoir si l'on est en présence d'une véritable maladie ou d'un variant ?
- Doit-on dépister des maladies qui se déclareront beaucoup plus tard et qui donneront une simple hypertension artérielle ou des difficultés de langage à 50 ans ?
- Comment élève-t-on un enfant qui risque d'avoir du cholestérol à 30 ans ?
- Laissera-t-on un enfant hétérozygote épouser un autre individu hétérozygote lui aussi ?
- Les assurances ne risquent-elles pas de s'emparer de ce dispositif et de modifier la prise en charge

des individus ?

Le DNN par NGS ne saurait être mis en place qu'à condition que l'intérêt supérieur de l'enfant soit évident. En 2017, René Friedmann énumérait ainsi les challenges et controverses en la matière :

- mettre en place une accessibilité juridique équivalente pour tous les nouveau-nés ;
- donner les moyens de comprendre et de maîtriser les conséquences fonctionnelles de chaque anomalie génomique détectable en donnant l'accès à des banques de données et informatiques ;
- limiter le dépistage à des maladies spécifiques correspondant à la période néonatale et traitables durant l'enfance ;
- limiter le dépistage aux maladies permettant un diagnostic fiable et bénéficiant d'un protocole thérapeutique ;
- ne pas remplacer les techniques actuelles de dépistage par la mise en place du NGS tant qu'une meilleure sensibilité et une spécificité n'auront pas été démontrées.

En l'occurrence, aujourd'hui, notre capacité à interpréter les variants génomiques ne nous permet d'utiliser le DNN par NGS. Cela étant, nous pouvons espérer que la réorganisation du DNN ouvrira de nouvelles perspectives d'extension à court terme – et même à très court terme pour la MCAD et la SCID.

**Travaux, organisation et perspective d'évolution
concernant le DNN en France**
Catherine RUMEAU-PICHON
Directrice adjointe de la HAS

Pour permettre la mise en œuvre de la nouvelle organisation du DNN envisagée par la DGS :

- les missions des associations françaises et régionales Dépistage Prévention Handicap Enfant (AFDPHE et ARDPHE) ont été transférées à un Comité national de dépistage néonatal avec la mise en place d'un centre national de coordination du dépistage néonatal (CHU de Tours) et la création de deux commissions (épidémiologie et biologie) ;
- les centres régionaux de dépistage néonatal ont été regroupés avec la création des nouvelles régions. Cette organisation, plus centralisée et regroupée en grandes régions tout en s'inspirant du fonctionnement historique et efficient de l'AFDPHE, était nécessaire à la mise en place du dépistage du déficit en MCAD qui nécessite des investissements lourds et des laboratoires avec une masse critique renforcée.

L'évaluation du DNN

L'implication de la HAS en matière d'évaluation du DNN est ancienne, puisque son avis est requis à chaque modification de ce dispositif. Plus récemment, la HAS s'est ainsi prononcée sur le DNN de l'hyperplasie congénitale des surrénales pour les enfants à moins de 32 semaines d'aménorrhée.

En s'appuyant sur les critères de Wilson & Junger révisés par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES), la HAS applique une méthodologie systématique déclinée comme suit :

- analyse de la pertinence et de la faisabilité ;
- élaboration de notes de cadrage permettant de structurer les recommandations futures (cf. note sur le dépistage des autres erreurs innées du métabolisme (EIM) au-delà du déficit en MCAD et note sur le dépistage des SCID) ;
- analyse critique de la littérature disponible et des données existantes françaises si elles existent, en prenant en compte les notions d'efficacité et d'efficience mais aussi les aspects éthiques et organisationnels ;
- appui d'un groupe de travail et analyse de la littérature voire, le cas échéant, du modèle économique ;
- validation ;
- publication et diffusion.

Pour notre programme de travail 2018-2019, nous avons identifié un axe pluriannuel spécifique dédié à l'évaluation du dépistage néonatal. Les deux sujets en cours concernent :

- le dépistage des SCID ;
- l'extension à d'autres (EIM) du dépistage par spectrométrie de masse.

Ils seront complétés par :

- la réflexion en cours sur la révision des critères d'évaluation de la pertinence du dépistage néonatal ;
- une réflexion sur les questions éthiques posées par le séquençage, notamment celle du bénéficiaire patient.

Une étude comparative montre que les critères d'évaluation sont relativement similaires d'un pays à l'autre mais que leur interprétation diffère. En témoigne la variation du nombre de maladies dépistées dans chaque pays.

Par ailleurs, la notion de bénéficiaire patient constitue un enjeu central pour les agences d'évaluation. Les bénéficiaires indirects doivent-ils avoir le même poids que le bénéficiaire patient direct ? Ou bien faut-il adopter une vision plus extensive qui prenne en compte le bénéficiaire pour la famille ou la fratrie à venir ? La réponse à ces questions influera sur l'évolution des critères d'évaluation.

Une synthèse des débats sera présentée et discutée en commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) avant d'être publiée.

La veille documentaire sur les avancées

Une mission de veille documentaire sur les avancées a également été confiée à la HAS, et nous avons commencé à la structurer. Elle a pour but d'alimenter régulièrement le Comité national de pilotage par un éclairage sur les avancées scientifiques dans le domaine du DNN. Dans cette optique, nous avons préparé les bases de données bibliographiques (Pubmed) à interroger au moyen d'équations de recherche, et interrogé les principaux sites Internet des sociétés savantes et des agences d'évaluation à consulter.

Cette veille sera enrichie par les informations transmises par la société française de dépistage néonatal (SFDN).

Toutes ces données seront regroupées grâce à une méthode de « concaténation » au sein d'un service de curation et de partage de veille de contenu web (« scoop-it »), l'objectif étant d'obtenir un rendu simplifié et partagé tous les six mois avec le Comité national de pilotage. Cette synthèse listera les liens d'accès direct aux articles, de même que les procédures de livraison spécifique sur demande.

Nous sélectionnerons ensuite des critères HAS permettant d'évaluer les DNN et, le cas échéant, d'identifier les nouveaux sujets à inscrire à notre programme de travail.

Tout l'enjeu consiste donc à mener une réflexion sur la dimension éthique et les critères d'évaluation en parallèle des sujets inscrits au programme de travail de la HAS, en collaboration avec les patients et professionnels.

Besoins et attentes des malades concernant le DNN

Jean-François MALATERRE

Vice-Président de l'AFM-Téléthon

Membre du Bureau de l'Alliance Maladies Rares

Les trois bénéficiaires du DNN sont :

- les personnes malades, via la suppression de l'errance, l'accès au traitement et la prise en charge ;
- leurs parents, via l'information, l'accès au conseil génétique et la définition du choix de vie ;
- la société, via l'évitement de cas et la diminution de coûts de santé.

Au niveau international, plusieurs pathologies neuromusculaires ont fait l'objet de programmes expérimentaux : la maladie de Pompe, l'amyotrophie spinale infantile (SMA) et la dystrophie musculaire de Duchêne (DMD) :

- dès 1975, les États-Unis ont lancé un projet pilote pour la DMD qui a permis l'établissement de 10 programmes de dépistage à travers le monde en une quarantaine d'années, dont un en France ;
- plus récemment, deux États pilotes (Utah et Colorado) ont expérimenté des programmes pour la SMA ;
- des programmes pilotes ont été conçus pour la maladie de la Pompe en 2005 à Taiwan puis en 2013 aux États-Unis.

En revanche, aucun programme de dépistage n'a encore été mis en œuvre à l'international en raison de l'absence de traitements – laquelle rend ces programmes non-conformes aux préceptes émis par l'OMS. La situation commence toutefois à évoluer avec l'arrivée de nouveaux traitements, notamment pour la SMA.

Évolution du dépistage de la DMD

• Dépistage et enquête DMD Lyon

La DMD est causée par l'absence d'une protéine essentielle au fonctionnement des fibres musculaires, qui provoque leur détérioration progressive et irréversible.

Entre 1975 et 1996, un programme pilote de dépistage élaboré par Marie-Pierre Cordier a été mis en œuvre dans la région lyonnaise. Une évolution significative s'observe à partir de 1987, date de l'utilisation d'un nouveau biomarqueur, la créatine kinase (CPK). Cette technique a permis une réelle amélioration du dépistage et la quasi-suppression des faux négatifs.

En 1997, 70 familles testées dans le cadre de ce programme pilotes ont reçu un questionnaire auquel 29 d'entre elles ont répondu. Les résultats étaient les suivants.

| N° | Questions | Oui | Non |
|----|---|-----|-----|
| 1 | Auriez-vous choisi de pratiquer le dépistage sur votre enfant si on vous avait donné le choix ? | 27 | - |
| 2 | Pensez-vous que le dépistage précoce ait changé votre façon d'élever votre enfant ? | 21 | 8 |
| 3 | Etiez-vous plus angoissé pour cet enfant que pour les autres ? | 21 | 8 |
| 4 | Avez-vous cherché à vous documenter sur la maladie ? | 21 | 8 |

Les 21 familles qui ont répondu positivement à la question 2 ont indiqué avoir changé leur façon d'élever leur enfant en étant « plus indulgentes », « plus tolérantes », « moins exigeantes », « attentives aux signes de fatigue physique », « plus stimulantes » et « en essayant de faire un maximum de choses avec lui tant que c'était possible ».

En outre, même si la myopathie du Duchenne est asymptomatique à la naissance, nombre de familles rapportent que même en l'absence de signes clairs, elles constatent des comportements intrigants chez leurs enfants.

• Population DMD / SR Provence 2003

En 2003, je me suis intéressé, avec la Société Régionale Provence, à la population Duchenne dans cette région. Sur 46 malades diagnostiqués, l'âge moyen du diagnostic était de 5,7 ans et le diagnostic avait pu, dans certains cas, s'étaler jusqu'à 9-10 ans (âge de perte de la marche pour beaucoup d'enfants).

• Enquête AFM-Téléthon 2014

En 2014, l'AFM-Téléthon a lancé une vaste enquête à laquelle 662 familles ont répondu, soit un taux de retour de 32 %. Il ressort des réponses que l'âge moyen de diagnostic est de 6 ans, alors qu'il est de 4,5 ans aux États-Unis et inférieur à 5 ans également en Europe.

Les conséquences du défaut de diagnostic

Même si le diagnostic est tardif, la durée d'errance est moins longue que dans d'autres pathologies. Cela s'explique par la gravité immédiate des signes cliniques dès leur apparition. Les familles sont alors rapidement orientées vers des CCRM compétents.

Par ailleurs, divers troubles associés peuvent coexister avec les troubles spécifiquement neuromoteurs, en particulier des difficultés cognitives – qui concernent 24 % des personnes atteintes de DMD. Chez certaines, ces difficultés sont si marquées que le diagnostic d'autisme est posé avant celui de DMD.

L'une des conséquences régulièrement observée est la culpabilité rétrospective des parents, qui s'en veulent de n'avoir pas pris garde à certains signes avant-coureurs. Souvent, les enfants non encore diagnostiqués sont considérés comme feignants lorsqu'ils peinent à ramasser des objets, qu'ils traînent ou qu'ils refusent de monter les escaliers.

Grâce aux progrès de la recherche, nous entrons dans des phases d'essais cliniques. Un essai clinique vient ainsi d'être lancé sur la thérapeutique du saut d'exon. Les critères d'inclusion concernent des enfants âgés de 6 mois à 2 ans. Mais, nous l'avons vu, l'âge moyen de dépistage est de près de 6 ans. De façon générale, on estime que 500 enfants ne sont probablement pas encore recensés, et ne peuvent donc pas participer à un essai clinique. Cela représente, qui plus est, une véritable perte de chance lorsque le traitement existe.

Les objectifs du DNN

Le DNN devrait viser les objectifs suivants :

- une extension au-delà des seules maladies à expression néonatale ;
- un accès précoce aux traitements efficaces existants ;
- un accès au conseil génétique et la suppression du fardeau de l'errance diagnostique, pour donner aux parents le choix de faire pratiquer des dépistages anténataux ou d'autres techniques ;
- identification des mutations génétiques et l'utilisation de panels de gènes comme outil de dépistage ;
- une révision de la loi pour permettre le séquençage dans le cadre du DNN ;
- un protocole d'accompagnement des familles dans les cas asymptomatiques dans les CCMR.

Retour d'expérience : exemple de la mucoviscidose

Pierre GUÉRIN

Président de l'association Vaincre la Mucoviscidose

La mucoviscidose est la maladie génétique létale la plus fréquente dans la population caucasienne. Elle représente 1 naissance sur 5 000 en France. Dans cette salle, il existe probablement un porteur hétérozygote de la mutation du gène CFTR, responsable de cette pathologie.

Cette anomalie de fabrication du mucus peut toucher de manière très précoce les organes à glandes exocrines (poumons, sphère ORL, foie, tube digestif, testicules). Certaines des personnes atteintes sont peu malades, mais la grande majorité l'est extrêmement. La morbidité est très lourde, avec une moyenne d'âge de décès de 27 ans en France et une espérance de vie de 49 ans. Chaque année, nous perdons 80 à 100 patients atteints de la mucoviscidose.

Il est clairement démontré que la mise en place précoce des soins est primordiale pour freiner ou limiter

l'évolutivité spontanée de la maladie. D'où la réflexion engagée au début des années 2000 sur l'opportunité de mettre en place un dépistage.

Genèse du DNN de la mucoviscidose

En 2001, 3 200 patients étaient suivis en France, dans des sites très hétérogènes. Et pour cause, les CRMR/CCMR n'existaient pas encore. L'association Vaincre la mucoviscidose ne subventionnait pas moins de 86 centres plus ou moins spécialisés, qui accueillaient entre 10 et 300 patients. L'inégalité de prise en charge était très forte.

À cette époque, l'âge moyen du diagnostic était de 6 ans. C'est dramatiquement tard lorsque l'on sait que la mucoviscidose est très symptomatique dès les premiers mois de vie. Pour un tiers des patients, l'errance diagnostique pouvait durer jusqu'à 15 ans. Au moment du diagnostic, ces enfants étaient très dénutris et souffraient d'infections respiratoires sévères, des surinfections bronchiques complexes et d'une grande fragilité clinique.

La nécessité de mise en place d'une méthode de diagnostic plus précoce, voire néonatale, est alors apparue comme une évidence. La Bretagne, la Normandie et le Nord avaient d'ailleurs déjà réalisé des expériences pilotes de dépistage par le dosage d'une enzyme, la trypsine, par la technique dite trypsine immunoréactive (TIR).

L'association Vaincre la mucoviscidose s'est alors impliquée dans une démarche de validation pour la mise en place systématique d'un DNN pourtant très décrié à l'époque. Les détracteurs du dépistage interpellaient notamment sur :

- l'absence de traitement, contraire aux critères de Wilson & Junger ;
- la méthodologie consistant à repérer les enfants hétérozygotes tandis que la maladie se déclare chez les homozygotes : il s'agit alors du repérage d'une caractéristique et non une maladie, ne tenant pas compte de l'intérêt supérieur de l'enfant ;
- le risque de dépistage de formes peu symptomatiques, caractérisées par de petits troubles ;
- le risque de la colonisation des germes hospitaliers donc de morbidité précoce ;
- le risque de création de faux positifs ;
- le risque de coût élevé d'une prise en charge précoce pour l'État.

Quoi qu'il en soit, le 22 octobre 2001, la DHOS a publié une circulaire ministérielle précisant que « la mise en place d'une organisation structurée des soins, définie par un plan national, est rendue nécessaire par la généralisation du dépistage néonatal et doit permettre d'améliorer encore la durée de vie des patients et leur qualité de vie ». L'État nous demandait donc de systématiser et de structurer le DNN de la mucoviscidose, bien avant les PNMR.

Notre association a beaucoup aidé à la mise en œuvre des CRMR/CCMR et elle participe encore à leur financement lorsque les fonds sont insuffisants. Il en existe partout en France à l'exception du Morvan qui ne compte quasiment aucun patient atteint de mucoviscidose.

Modalités de mise en œuvre et objectifs du DNN

Le DNN de la mucoviscidose s'organise en trois étapes :

- biochimique ;
- moléculaire ;
- fonctionnelle.

Ce n'est qu'à l'issue de ces trois étapes que l'on peut affirmer que l'enfant est malade.

La première, biochimique, est le dosage de la trypsine chez tous les nouveau-nés. Si le résultat est normal,

le DNN s'arrête.

Dans le cas contraire, une deuxième étape consiste en une biochimie génétique (analyse du gène malade) est effectuée. Les parents ne sont pas prévenus que cette analyse a lieu, conformément au consentement éclairé qu'ils ont signé au préalable. C'est le cas de 99 % des familles, qui ne sauront donc jamais si l'enfant a bénéficié de ce diagnostic. Pour les 2 000 familles qui refusent chaque année de signer le consentement éclairé, un important travail d'information est nécessaire pour expliquer que cette analyse génétique ne sera pas dédiée à autre chose qu'au DNN.

Une troisième étape s'engage dès lors qu'une ou deux mutations ont été identifiées. Les enfants concernés sont convoqués pour un nouveau test dans un CCMR. Il s'agit du test dit de la sueur, qui permet de mesurer le chlore.

Lors de son lancement, les objectifs visaient le bénéfice direct de l'enfant :

- améliorer le statut nutritionnel ;
- réduire la morbidité avant le diagnostic pour freiner l'évolution de la maladie ;
- prévenir ou retarder la survenue de l'atteinte respiratoire.

Mais le DNN a également bénéficié aux familles, en évitant les errements de diagnostic et en permettant une prise en charge précoce dans un centre spécialisé.

Il a en outre permis d'étendre le conseil génétique au-delà de l'enfant et de ses parents, aux oncles et tantes, aux cousins et aux grands-parents. Et pour cause, l'existence d'un cas dans une famille augmente le risque qu'un autre membre soit porteur de la maladie. En l'occurrence, ce conseil génétique a nettement fait diminuer l'incidence de la maladie, qui est passée de 1/3 500 à 1/5 000 entre 2001 et aujourd'hui.

Quel bilan, 17 ans plus tard ?

Le bilan est globalement positif puisque l'âge moyen de diagnostic est passé de 6 ans à 37 jours. L'objectif, désormais, consiste à descendre sous le seuil des 30 jours.

2 315 enfants malades ont été dépistés, soit un taux de dépistage proche de 95 %. Les 5 % restants s'expliquent par le fait que seules les mutations les plus fréquentes sont diagnostiquées. En effet, nous savons que les mutations plus rares donnent des maladies moins graves.

En outre, le DNN permet de mettre en place une éducation thérapeutique du patient (ETP) très précoce, avant l'installation des symptômes, qui permet de stabiliser l'enfant.

Ce bilan positif est confirmé par des publications médicales très sérieuses soulignant l'intérêt d'un maintien du dépistage, même si trois points posent encore problème sur le plan éthique :

- le taux élevé de faux positifs (70 %) laisse de réelles cicatrices aux parents ;
- le dépistage de formes frontalières ou atypiques avec peu voire pas de symptômes peut entraîner les enfants dans un circuit de soins parfois très délétère ;
- l'inégalité du poids génétique de la maladie ne devrait pas conduire à dépister les seuls enfants hétérozygotes.

Ces éléments permettent de guider la réflexion en cours avec la HAS sur un nouveau protocole de dépistage. Celui-ci comprendrait deux étapes biochimiques et une troisième étape génétique. Ce faisant, il permettrait de réduire considérablement les faux positifs et le dépistage de formes frontalières.

Les avantages du dépistage

Aujourd'hui, les avantages du dépistage peuvent se résumer ainsi :

- une prise en charge pré-symptomatique avec l'espoir d'un traitement radical à venir ;
- un climat de confiance des parents vis-à-vis du réseau médical, permettant une bonne réactivité et une meilleure observance thérapeutique ;
- la construction d'un réseau de soins précurseur de type PNMR ;
- un conseil génétique précoce et la limitation du risque de nouveaux cas familiaux ;
- un bilan positif qui conduit à l'extension du DNN dans la plupart des pays occidentaux.

Pour l'association Vaincre la Mucoviscidose, le bilan du dépistage est positif et justifie d'être maintenu. Son concept n'est d'ailleurs pas remis en cause, même si le format de l'algorithme est en cours de révision. Enfin et surtout, le repérage et le traitement de plus en plus précoces permettent d'imaginer un jour une guérison sans séquelle.

Point de vue des professionnels de santé

Pr Brigitte CHABROL
Animatrice Filière G2M

Les professionnels de santé se préoccupent de longue date du DNN. De nombreuses personnalités ont beaucoup œuvré dans ce domaine, dont Michel Roussey, Régis Coutant, François Feuillet ou encore Jacques Sarles.

En 2014, de nouvelles questions ont vu le jour avec l'apparition de nouvelles techniques :

- quelles incidences sur le dépistage ;
- le dépistage sera-t-il plus accessible ;
- à quels malades le dépistage sera-t-il proposé ;
- quelles sont les avancées thérapeutiques ;
- les maladies dépistables disposeront-elles d'un traitement, même non-curatif ?

Ces questions ont été reprises par les institutions, puisque le PNMR3 prévoit la mise en place de nouveaux DNN, également inscrite dans la stratégie nationale de santé.

L'arrivée de nouveaux DNN pose aussi la question de l'égalité d'accès aux soins, caractéristique du système « franco-français » qu'il nous faut continuer à défendre. D'où l'importance de tisser des liens entre ces nouveaux DNN, le PNMR3, les CRMR/CCMR et les sites coordinateurs. L'exemple de la filière G2M montre un territoire couvert dans sa quasi-totalité. Aujourd'hui, plusieurs groupes de travail en son sein participent à une réflexion sur l'extension du DNN.

Une étude comparative avec la Belgique montre des similitudes de pensées et de protocoles, mais aussi des différences en termes de programmes. La Belgique a ainsi décidé d'étendre le DNN à des maladies que nous ne dépistons pas encore en France. Cette démarche a modifié la vision sur les maladies concernées. Le DNN de la MCAD (qui devrait être mis en place en 2019 en France) par exemple, a permis de dépister de bien plus nombreux cas. Certes, nous ne savons pas si, parmi eux, se trouvent des porteurs de la mutation qui n'exprimeront jamais la maladie. Quoi qu'il en soit, l'on constate que les complications sont moindres dès lors que les personnes dépistées sont prises en charge et traitées de façon adéquate.

DNN et maladies héréditaires du métabolisme

L'intérêt du dépistage est réel, dans le cas de la prévention du handicap. Celui de la leucinoïse, par exemple, permettrait, à défaut de guérir, d'éviter une dégradation de la maladie et d'améliorer la prise en charge thérapeutique et la vie des patients. Nous espérons qu'il sera mis en place en France en 2019.

Un autre exemple est l'acidurie glutarique de type 1. Diagnostiquée tardivement, elle entraîne un risque de polyhandicap. En revanche, en Belgique et en Angleterre où elle fait l'objet d'un DNN systématique, les cas d'encéphalopathie sévères ou mettant en jeu le diagnostic vital y ont aujourd'hui quasiment disparu.

En France, nous espérons que ce DNN sera lui aussi mis en place en 2019.

Pour autant, dépister tout le monde n'est pas une fin en soi. Il importe aussi que la plus grande attention soit portée au suivi du dépistage, qu'il s'agisse du traitement, de l'accompagnement des familles ou du suivi de la santé et de la qualité de vie.

DNN et maladies neuromusculaires

Encore récemment, les questions autour du dépistage des maladies neuromusculaires ne se posaient qu'en marge. L'expérimentation du dépistage de la DMD à Lyon, présentée tout à l'heure, n'avait elle-même été que peu suivie.

La situation a toutefois évolué avec l'arrivée de nouvelles possibilités thérapeutiques. C'est ainsi que le neuropédiatre Thomas Sejersen, du Karolinska Institute à Stockholm, a lancé une grande réflexion éthique sur les maladies évolutives, dont les maladies neuromusculaires. Des questionnements éthiques ont également été soulevés dans la littérature à propos du traitement de l'amyotrophie spinale, en mettant en avant les principes d'autonomie, de bienfaisance et de non-malfaisance. L'une des constantes de ces réflexions, qui rejoint l'un des critères du DNN, est la nécessité de disposer d'un traitement, à moyen ou à long terme, qui permette une nette amélioration de la situation du patient.

Les autres points soulevés concernent :

- les incertitudes qui persistent sur le long terme malgré l'existence de traitements, donc la complexité de l'annonce du diagnostic au moment des premiers signes, en prénatal ou en post-natal ;
- les causes et les conséquences d'un emballement général et parfois médiatique généré par les réseaux, les associations de patients ou les lobbies ;
- les coûts élevés des traitements non-curatifs par l'augmentation du niveau de soins et les hospitalisations, donc la question de l'accès aux traitements pour les pays qui n'ont pas accès aux thérapies innovantes ;
- l'utilisation du DNN en vue d'un traitement pré-symptomatique ;
- l'évolution des protocoles de prises en charge.

• L'amyotrophie spinale (SMA)

La maladie est divisée en quatre groupes symptomatiques, en fonction d'une gravité elle-même conditionnée par l'âge du début de la maladie.

Parallèlement à cette classification symptomatique, il existe une classification génétique. Si la maladie n'est provoquée que par la mutation d'un gène, l'on observe des copies du gène SMN2 dont le nombre varie en fonction des individus et de la gravité de leur maladie. En l'occurrence, plus le nombre de copies est élevé, moins la maladie est sévère.

Un nouveau traitement a déjà obtenu une AMM en France et d'autres sont encore en train d'arriver, qui s'administrent soit par intraveineuse, soit par voie orale. Dans ce contexte, et dès lors qu'un DNN est techniquement possible, plusieurs questions se posent concernant l'après-diagnostic (lorsque celui-ci est posé avec certitude) :

- à quels patients proposer un traitement ;
- quel type de traitement ;
- à quel rythme ;
- quelle sera la réponse au traitement ?

Nous nous trouvons, qui plus est, face à un cas de figure inédit : les essais thérapeutiques ont été très courts et même interrompus puisque les critères d'efficacité ont été atteints plus rapidement que prévu. Pour autant, le DNN doit-il être mis en place dès 2019 alors qu'un seul traitement est actuellement disponible ? Nous manquons encore de recul. Comme vous le savez, les résultats obtenus à la fin d'un essai

ne sont pas toujours les mêmes que dans la vie quotidienne et sur plusieurs années. De très nombreuses études sont en cours. En France, les CRMR ont mis en place un observatoire chargé de suivre l'évolution sur un an des 190 patients, souvent très jeunes, déjà traités.

• La maladie de Pompe

La maladie de Pompe provoque des décès avant l'âge d'un an par une cardiomyopathie très sévère et une paralysie des quatre membres.

Un groupe de travail international sur le dépistage de la maladie de Pompe a été constitué pour proposer des recommandations précises en matière de dépistage, de diagnostic et de traitement.

Une enzymothérapie substitutive a été mise en place en 2004 et, après des essais thérapeutiques concluants, une AMM a été obtenue dès 2005. Des enfants ont pu être traités dès 10 jours de vie. Nous sommes donc très proches d'un DNN. Les premières études de cohortes, conduites entre 2006 et 2009, ont permis de constater :

- une réduction de 95 % de la mortalité à 18 mois ;
- une amélioration de l'hypertrophie de la fonction cardiaque ;
- une amélioration de la fonction musculaire ;
- une persistance de l'amélioration cardiaque sur le moyen-long terme.

En revanche, dans le cadre de la poursuite du suivi, il est apparu que l'atteinte musculaire persistait et que se développaient des formes inconnues jusqu'alors (et pour cause, les enfants atteints de la forme infantile précoce décédaient avant un an). Nous avons ainsi observé le développement des myopathies secondaires avec une atteinte des muscles respiratoires, une atteinte cognitive visible à l'IRM cérébral avec un retard psychomoteur modéré, des difficultés de langage importantes ainsi qu'une atteinte auditive et visuelle.

Nous avons donc établi plusieurs profils :

- les enfants répondant à l'enzymothérapie ;
- les enfants répondant de façon transitoire, avec une amélioration durant 6 à 12 mois suivie d'un échappement thérapeutique et d'une perte secondaire d'efficacité ;
- des enfants non-répondants pour lesquels le traitement même précoce n'a aucun effet et qui décèdent au cours des premiers mois de leur vie.

Face à ces résultats, l'enthousiasme de 2004 suscité par des essais thérapeutiques très concluants doit être relativisé : le traitement, qui constitue une réelle avancée, n'est pas suffisant et nous ne pouvons pas nous arrêter là, d'autant que nous ne disposons que de 14 ans de recul. D'autres pistes sont d'ailleurs en cours d'exploration.

De façon générale, face aux thérapies innovantes, il est important de faire preuve d'un « optimisme thérapeutique », caractérisé par :

- une bonne compréhension du traitement et de l'équilibre risque/bénéfice ;
- une bonne définition des objectifs du traitement ;
- l'espoir positif d'une amélioration, même s'il n'est pas encore possible de parler de guérison.

En revanche, il est primordial d'éviter l'optimisme irréaliste, nourri d'attentes disproportionnées, des risques mal évalués et d'une perception du traitement comme la panacée, au risque d'entraîner de faux espoirs et l'attente de « miracles ».

Perspectives

Un article américain à paraître très prochainement indique que les critères de l'American College ont été simplifiés. Il souligne également l'importance d'un dépistage précoce, avant même l'apparition des signes cliniques. Par ailleurs, les notions de sensibilité et de spécificité posent le problème de la complexité des techniques de Next-Gen Sequencing (NGS), au regard des variants et des interprétations. Enfin, la condi-

tion du dépistage reste l'effet démontré de la détection précoce, de l'intervention faite à temps et de l'efficacité du traitement.

Les maladies héréditaires du métabolisme ont les premières à avoir été dépistées, quel que soit le pays concerné. Cela explique qu'elles occupent quasiment les trois quarts des programmes de dépistage. Cela étant, il ne faut pas oublier les maladies endocriniennes, les maladies hématologiques, les maladies neuromusculaires, les déficits immunitaires et d'autres maladies qui seront prochainement dépistables à la naissance, comme la surdité ou la cardiopathie congénitale.

Dans un essai publié cette année, Jean-François Mattei – qui a été à l'origine des lois bioéthiques en 2015 – montre la persistance d'une frontière entre les notions de réparation et d'amélioration de l'homme, en dépit de technologies extrêmement poussées. Il rappelle combien la culture du doute est nécessaire, nourrie par une réflexion éthique et philosophique qui doit guider la réflexion politique.

Quant à l'ancien vice-président du comité consultatif national d' thique (CCNE), Pierre Le Coz, il rappelle que la décision médicale doit toujours être orientée autour de trois concepts fondamentaux :

- l'autonomie ;
- la bienfaisance ;
- la non-malfaisance.

Point de vue des entreprises du médicament

Antoine BERNARSCONI

Orphan Europe

Le laboratoire Orphan Europe est le pionnier des médicaments orphelins, notamment pour les erreurs innées du métabolisme (EIM).

Constats partagés

Les industriels partagent plusieurs constats :

- dans la plupart des maladies rares, la prise en charge précoce, qu'elle soit médicamenteuse ou non, est associée à une évolution favorable de la maladie ;
- la réduction de l'errance diagnostique constitue un enjeu majeur ;
- le dépistage ne résout pas tout, mais permet en tout cas de réduire l'errance diagnostic dans un certain nombre de maladies ciblées, puisque le plus souvent, le diagnostic est établi à la suite d'un dépistage positif.

  ce titre, les industriels sont favorables à tous les outils permettant de réduire l'errance ainsi qu'une prise en charge plus précoce et appropriée.

Alors que l'intérêt du DNN a été démontré en France comme à l'étranger, le maintien de réserves quant à son extension à d'autres maladies est difficilement compréhensible.

Dans la plupart des pays européens, le programme de DNN est un processus dynamique d'implémentation de nouvelles maladies :

- en Belgique, le nombre de maladies dépistées est passé de 11 à 14 entre 2012 et 2018 ;
- en Flandre, il est passé de 7 à 10 ;
- en Suède, il est passé de 5 à 24 (avec un centre unique de dépistage pour 80 000 naissances par an) ;
- en Allemagne, il est passé de 15 à 22 (certes avec d'importantes disparités régionales) ;
- en Angleterre, il est passé de 7 à 9.

En France, en revanche, aucune maladie n'a été ajoutée depuis 2002. Et ce, alors même que le nombre de naissances est, dans notre pays, le plus élevé d'Europe. Nous n'en d pistons toujours que cinq. La perte de

chance est réelle, pour les malades, alors qu'un enfant né en Italie peut bénéficier du DNN sur 60 maladies.

Le cas du déficit en MCAD est particulièrement troublant. La HAS recommande d'élargir le DNN à cette pathologie depuis 2011. Mais ce n'est toujours pas le cas. Or l'incidence de cette maladie est de 1/20 000, ce qui représente 40 diagnostics précoces potentiels par an. Certes, nous ne pouvons pas nous prononcer sur l'hypothèse du développement positif de ces 40 enfants s'ils avaient eu un dépistage et un diagnostic. Néanmoins, force est de constater que plusieurs pays ont fait le choix de ce DNN depuis un certain nombre d'années ! En Italie, pays que d'aucuns considèrent trop actif en matière DNN, le dépistage est régional mais il existe un tronc commun national. Avant le DNN de cette pathologie, les erreurs diagnostiques qui étaient de l'ordre de 72 %, avec des conséquences lourdes sur le plan symptomatique. Elles ont considérablement diminué depuis, confirmant l'intérêt du dépistage pour cette pathologie. Le même constat pourrait être élargi à d'autres maladies, pour lesquelles nous avons suffisamment de recul et que nous connaissons suffisamment bien, tant sur le plan de la prise en charge diététique que sur celui de la prise en charge médicamenteuse.

À cet égard, la démarche pragmatique suivie par l'Angleterre est tout à fait inspirante. Elle a consisté à mettre en place un dépistage élargi à toutes les maladies pour lesquelles le bénéfice pour le patient est réellement démontré et complété par une réelle efficacité économique. Certaines maladies ont ainsi été écartées au regard du critère de taux de faux positifs.

Je vous invite à consulter le site : <https://www.nhs.uk/conditions/pregnancy-and-baby/newborn-screening/>, véritable mine d'informations et de conseils sur les dépistages néonataux à destination des professionnels de santé et des patients.

Pistes de réflexion

Aujourd'hui, plusieurs pistes de réflexion sont partagées par les industriels et résonnent avec celles qui ont été évoquées au cours de l'atelier :

- l'application du dépistage à la recherche clinique dans le cas de certaines maladies rend les essais thérapeutiques difficiles, avec un risque que le médicament ne soit jamais mis sur le marché au détriment des malades ;

- la mise en place, dans certains cas, d'un dépistage dans le cadre d'un essai clinique permettrait de donner accès à un diagnostic et une prise en charge précoce, même si des questions éthiques se posent ;

- une évaluation systématique du dépistage devrait être envisagée lors de l'arrivée d'un nouveau traitement au remboursement en France.

Bien que nous soyons peu entendus par nos autorités de tutelle sur le sujet, nous tenons à débattre de ces pistes. À cet égard, je remercie l'Alliance Maladies Rares de nous avoir accueillis pour le faire.

Nous sommes également heureux que des groupes de travail aient été mis en place par la HAS et la DGS, et que des programmes soient enfin organisés pour permettre un dépistage élargi. Dans tous les cas, il importe que ces groupes de travail restent dans un processus dynamique et se pose régulièrement la question d'implémenter de nouvelles maladies mais aussi, le cas échéant, d'arrêter un dépistage.

Échanges avec la salle

De la salle

Toutes vos interventions ont montré que les décisions d'inscription d'une nouvelle maladie doivent être prises au cas par cas. En revanche, concernant le NGS, je suis surpris de constater que l'on se contente d'énumérer les difficultés pour, in fine, écarter cette technique. Il me semble au contraire important d'étudier ses conséquences maladie par maladie, notamment pour celles qui n'ont pas de marqueur biologique. Ce n'est pas la technique en tant que telle qu'il faut écarter, mais son application lorsqu'elle est inadaptée. En outre, encore faut-il que cette utilisation soit réglementairement possible. Or aujourd'hui, utiliser un

outil de séquençage en première intention ou pour une maladie sans expression néonatale ne l'est pas.

Par ailleurs, la question du choix entre l'intérêt unique de l'enfant ou l'élargissement du bénéfice à d'autres membres de la famille mériterait de lever certains verrous réglementaires.

Enfin, comment peut-on éprouver l'efficacité d'un traitement qui nécessite, pour être validé, d'être testé sur des enfants pré-symptomatiques donc déjà dépistés ? Faut-il attendre que d'autres pays fassent des essais cliniques ou pouvons-nous considérer qu'un faisceau d'indices montre que ce DNN est pertinent pour lancer au plus tôt le traitement pré-symptomatique ?

Pr Frédéric HUET

L'utilisation des outils technologiques remarquables que nous avons évoqués pose en effet de réelles difficultés éthiques et morales ne serait-ce parce qu'ils ne sont plus spécifiques à une maladie, mais servent pour un ensemble de pathologies – sans parler du NGS qui peut balayer 7 000 gènes. Dans ce contexte, que doit-on faire lorsqu'un biologiste identifie l'existence d'une maladie qui ne relève pas du programme de dépistage ? La question de l'interprétation est primordiale.

De la salle

Les outils de séquençage sont utilisés pour des gènes ciblés.

Pr Frédéric HUET

Le séquençage par panel concerne des gènes cibles, en effet. Mais le NGS, actuellement utilisé aux États-Unis et fortement discuté, permet de séquencer l'exome, c'est-à-dire la totalité des gènes. Mettre en place des panels est absolument essentiel pour éviter des situations de dilemme éthique et moral.

De la salle

Le NGS pourrait n'être utilisé que pour des gènes ciblés. Pour sa part, l'AFM-Téléthon plaide pour l'utilisation des techniques de séquençage génomiques sur des gènes ciblés et à des fins de diagnostic néonatal.

Par ailleurs, il me semble urgent de réfléchir à l'extension du DNN à la SMA, pour permettre un traitement pré-symptomatique. Nous le savons, plusieurs éléments plaident en faveur d'un début aussi précoce que possible de traitement. En effet, si les traitements actuels permettent de lutter contre le mécanisme intime et biomoléculaire de la pathologie, ils ne permettent pas de revenir en arrière en cas de phénotype clinique aggravé. De nombreuses publications scientifiques confirment d'ailleurs l'efficacité réelle d'un traitement pré-symptomatique. Or, outre la mise sur le marché du Nusinersen en Europe et aux États-Unis, six médicaments font actuellement l'objet d'un essai clinique et une biotech américaine rachetée par Novartis a déposé une demande d'AMM pour une thérapie génétique visant à traiter la SMA de type 1 en Europe, aux États-Unis et au Japon. Des évolutions sont donc attendues très prochainement. Compte tenu des délais de décision d'implémentation d'une nouvelle maladie dans le programme de DNN, il est urgent d'agir ! Nous devons nous organiser, nous autres généticiens, cliniciens, patients et autorité de santé, pour concevoir un pilote. N'attendons plus !

Antoine BERNARSONI

Je partage ce constat, pour cette maladie comme pour d'autres. Mais il convient de poser la question du « quand ». Le plan présenté par la HAS est très abouti et fournit quantité d'informations. Pour autant, il ne porte aucun engagement sur un calendrier de mise en œuvre.

Pr Brigitte CHABROL

Ces échanges et ces informations pourront être remontés.

J'ai présenté la réorganisation mise en œuvre depuis mars dernier. Le nombre de centres régionaux de dépistage est notamment passé de 26 à 13. La spectrométrie de masse tandem sera mise en place dans chacun d'entre eux. Une fois la machine installée, il sera possible de dépister jusqu'à une quarantaine de

maladies, voire plus.

Par ailleurs, la mission de la HAS ne se limite pas aux maladies héréditaires. Un premier volet consistait à envisager le DNN de la MCAD. Mais, dès lors que l'appareillage sera en place, d'autres maladies des EIM pourront être dépistées. Nous devons le voir comme un mouvement positif qui redémarre, et qui ne doit pas exclure certaines questions éthiques.

Jean-François MALATERRE

Pour en revenir à la SMA, dans quel délai le DNN pourrait se mettre en place, sur le plan technique comme administratif, dès lors qu'existe un consensus entre les cliniciens, les associations et les autres professionnels de santé ?

Pr Brigitte CHABROL

Ce DNN ne poserait pas de difficulté techniquement. En effet, il n'y aurait pas de problème de variants ou d'interprétation dans la mesure où 95 % des malades présentent la même mutation.

Jean-François MALATERRE

La question se pose donc plutôt sur le plan administratif.

Pr Frédéric HUET

Prenons l'exemple de la modification du protocole de la mucoviscidose. La technique du dosage de la protéine associée à la pancréatite (PAP) est connue depuis 20 ans, dans tous ses tenants et aboutissants comme outil d'accompagnement du dépistage de la mucoviscidose. Nous avons présenté une proposition de protocole il y a six ans. Depuis, elle est passée dans les mains de la CNAMTS, de la HAS puis de la DGOS, laquelle l'a renvoyée à la HAS qui a de nouveau demandé l'avis de la CNAMTS... Il est très difficile d'identifier le décideur au sein de ce dispositif très franco-français. Sans compter que jusqu'il y a encore 6 mois, cette organisation n'était ni professionnelle, ni industrielle, mais associative.

Une fois qu'un outil de type spectrométrie de masse tandem sera mis en place, les débats seront beaucoup moins complexes. La décision sera alors stratégique et politique, et non plus financière et technique. J'espère que cela accélérera considérablement le processus de décision. D'autant que la question du coût ne se pose qu'à l'entrée.

De la salle

Il existe un vrai problème de fonctionnement administratif. Ainsi, pour rendre son avis sur les demandes relatives au DNN des SCID et des autres EMI, la HAS a annoncé qu'il lui fallait 18 mois ne serait-ce que pour rendre son avis.

Pr Brigitte CHABROL

Ainsi que l'a rappelé le Pr Huet, l'étude de ces dossiers était auparavant confiée à une organisation associative. Désormais, un comité de pilotage regroupe, au sein de la DGOS, la HAS et la DGS. Cela accélérera nécessairement les différents allers-retours administratifs.

De la salle

Nous devons questionner le processus administratif français de mise en place d'un dépistage systématiquement national. Actuellement, les avis doivent pouvoir s'appuyer sur des études robustes et des programmes pilotes nationaux. Mais imaginons le cas d'une maladie nouvelle, pour laquelle il existerait un traitement efficace mis au point dans le cadre d'essais cliniques et qui ferait consensus, mais pour laquelle il n'y aurait eu ni études, ni programme pilote. Nous serions bloqués !

De la même façon, si un industriel proposait un traitement provenant de l'étranger, dont l'efficacité serait évidemment indiscutable, le temps de mise en place du dépistage systématique serait extrêmement long dès lors que nous devrions attendre les données en situation française pour pouvoir le généraliser à l'en-

semble du territoire.

Pr Brigitte CHABROL

Quitte à être polémique, mais ces sujets nécessitent de l'être, je rappellerai que nous parlons ici de maladies rares et d'un très faible nombre de malades. Il existe certes des expériences pilotes régionales ou municipales, mais elles sont nécessairement incomplètes du fait de ce nombre restreint de malades. Qui plus est, un programme pilote ne peut pas durer 10 ans.

Pr Frédéric HUET

L'exemple des SCID est caricatural. Dans cette pathologie, l'incidence est de 1/50 000. Or nous avons fait une expérimentation pilote sur 200 000 malades, alors que le programme n'en prévoyait que quatre. Cinq ans plus tard, la décision est presque prise.

Par ailleurs, lorsque le dépistage du MCAD a été mis en place par certains pays, la littérature parlait d'une incidence de 1/50 000. Aujourd'hui, ceux qui dépistent affirment qu'elle est en fait de 1/20 000 – et encore, on dépiste des personnes qui n'auraient sans doute pas été malades !

Il faut donc se dépêcher pour les maladies qui le méritent. Mais ne perdons pas non plus de vue que nous risquons aussi, par le dépistage, de rendre malades des individus qui ne le sont pas.

De la salle

Mais le dépistage permettra aussi de diagnostiquer des malades qui seraient morts sans que l'on sache qu'ils étaient malades, ou chez qui l'on aurait déterminé d'autres causes.

La véritable errance diagnostique dure plus de cinq ans : ce sont des années entières de symptômes, de consultations, d'avis médicaux, de prise en charge à l'hôpital avec des traitements non adaptés... Je m'occupe actuellement de plusieurs médicaments orphelins. L'un d'entre eux conduit régulièrement des mères chez le psychiatre, simplement parce que lorsque l'on ne trouve pas la maladie d'un enfant, on finit par considérer que la mère est folle.

L'épidémiologie, quand il n'y a pas de traitement, est très souvent sous-évaluée. Cela explique ce que vous décrivez : lorsque sont mis en place un traitement et une prise en charge, on découvre de nouveaux malades que l'on n'avait pas réussi à diagnostiquer auparavant.

Pr Brigitte CHABROL

Ces sujets sont très complexes. Il faut aussi tenir compte du fait que le nombre de parents qui refusent le DNN pour leur bébé est non négligeable.

Antoine BERNARSONI

À l'inverse, un parent pourrait souhaiter faire dépister son enfant pour 40 maladies.

Au sein de notre groupe de travail sur les maladies rares, nous avons mis en place un groupe dédié au dépistage. Je vous invite à le rejoindre, pour conduire une réflexion commune, au cas par cas et pluridisciplinaire. Et pour cause, ce qui nous réunit dans le monde des maladies rares est notre ennemi commun : la maladie.



MaladiesRares

Atelier 2 :
Médecine génomique
et maladies rares

CARE
'18

Introduction

Pr Hélène DOLLFUS
Animatrice de la FSMR SENSGENE

La médecine génomique est une médecine personnalisée, qui vise à identifier l'origine génétique de la maladie d'un patient.

80 % des maladies rares sont liées à une anomalie au niveau du génome – qu'il s'agisse d'une anomalie chromosomique ou d'une mutation dans un gène. Le séquençage d'un ou plusieurs gènes s'avère donc nécessaire pour identifier cette cause.

Le PNMR2 ayant favorisé l'accès des équipes de recherche aux plateformes de séquençage, il est désormais possible d'explorer des panels de gènes – par exemple les 200 gènes impliqués dans les rétinopathies pigmentaires pour essayer de situer la mutation responsable de la maladie. Lorsque cet examen ne suffit pas, il convient de procéder au séquençage des parties codantes de l'ensemble des gènes du génome (exome) voire à une analyse génomique complète, y compris des parties non-codantes. Les nouvelles technologies, extrêmement performantes, le permettent. Elles sont d'ailleurs tellement performantes qu'elles pourraient remplacer, à terme, certaines de celles que nous utilisons actuellement en routine.

État des lieux européen et international

Alexandre MÉJAT
Eurordis

Les deux premières séquences de génome humain ont été publiées en 2001. Il s'agissait d'ébauches, de séquences brutes reconstituées à partir de fragments d'ADN et comportant encore un grand nombre de trous. À l'époque, le coût du séquençage s'élevait à plusieurs centaines de millions d'euros. La première séquence complète d'un seul et unique individu date quant à elle de 2004. Il a ensuite fallu trois ans supplémentaires pour achever le séquençage d'un deuxième individu, et 2008 pour effectuer quatre séquences complètes supplémentaires. À partir de là, les progrès technologiques ont été tels qu'ils ont favorisé une chute drastique du coût du séquençage. Aujourd'hui celui-ci ne dépasse pas le millier d'euros.

Qui plus est, les capacités de séquençage se sont considérablement accrues et le nombre de génomes disponibles a augmenté de façon exponentielle. Ainsi, 2 500 génomes ont pu être séquencés dans le cadre du programme « 1 000 génomes » entre 2008 et 2015. Un an plus tard, Craig Venter annonçait que son équipe avait, à elle seule, séquencé 10 000 génomes. Et en juin dernier, le Broad Institute annonçait que sa plateforme venait de séquencer son 100 000^e génome. La révolution technologique du séquençage a donc eu lieu !

À l'échelle mondiale, 1 million de génomes humains ont déjà été intégralement séquencés. Cela signifie qu'en quelques années, la quantité d'informations disponibles a explosé. Le véritable défi, aujourd'hui, est donc celui de l'interprétation de cette masse de données. Plusieurs programmes européens ont été mis en œuvre pour tenter de le relever.

• RD-Connect (Rare Disease-Connect)

Ce programme, financé de 2012 à 2018 par la Commission Européenne, visait à développer une plateforme intégrée regroupant les données génétiques et cliniques contenues dans les bases de données, les registres, les bio-banques et les outils bio-informatiques pour la recherche sur les maladies rares, en particulier concernant les personnes en situation d'errance diagnostique. Des mots clés permettaient d'accéder aux données de groupes de patients présentant les mêmes symptômes, en vue d'identifier une cause génétique commune.

La plateforme RD-Connect a également permis de nourrir d'importantes réflexions autour de l'éthique. En effet, dans le cas des maladies rares, séquencer l'intégralité du génome permet aussi d'identifier des

éléments qui ne sont pas en lien direct avec la pathologie – par exemple une prédisposition à un cancer chez une personne souffrant d'une atteinte neuromusculaire. Cette information doit-elle être portée à la connaissance du patient, ou pas ? Il n'existe pas encore de consensus européen sur ce type de questionnement éthique.

Deux autres questions tout aussi importantes sont liées à l'éthique, comme :

- les modalités de partage des données entre cliniciens et entre pays ;
- les modalités d'harmonisation des législations pour permettre un échange d'informations au bénéfice des patients et de la recherche tout en préservant l'anonymat et la vie privée des patients.

Nous rêvons tous d'un registre unique qui centraliserait tout. Mais nous savons aussi que c'est techniquement quasi impossible, ne serait-ce qu'en raison des différences de législation d'un pays à l'autre. Quoi qu'il en soit, il est essentiel que ces données puissent s'échanger dans le respect du principe FAIR (Findability, Accessibility, Interoperability, Reusability), qui impose de les construire, les stocker, les présenter et de les publier de façon à ce qu'elles soient :

- trouvables ;
- accessibles ;
- interopérables ;
- réutilisables.

Enfin, le projet RD-Connect a permis de mettre en place une plateforme technologique, accessible en ligne sur le site rd-connect.eu.

• Solve-RD : réduire les maladies rares

Ce projet prolonge en partie RD-Connect, dont le financement européen a pris fin en 2018.

Coordonné par différentes universités et il inclut des fédérations de patients, il inclut également 4 réseaux européens de référence (European Reference Networks, ou ERN) sur :

- les maladies neurologiques rares (NRD) ;
- les maladies neuro musculaires ;
- les malformations congénitales et déficiences intellectuelles (ITHACA) ;
- les syndromes de risque génétique aux tumeurs (GENTURIS).

La France est particulièrement impliquée dans ce programme au travers du portail Orphanet et deux unités de recherche, l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM) et l'Institut de Myologie (CRM).

Les objectifs de cette nouvelle plateforme visent à :

- exploiter un certain nombre des outils développés par RD-Connect ;
- aller au contact des cliniciens pour identifier les patients qui sont dans une situation d'errance diagnostique ;
- générer le séquençage du génome et exploiter ses données pour identifier de nouveaux gènes et de nouveaux mécanismes.

Parmi les outils regroupés dans Solve-RD, on retrouve :

- la plateforme d'analyse phénotype / génotype (diagnostic clinique et génome) développée dans le cadre de RD-Connect ;
- Orphanet, qui a effectué un très important travail d'encodage et de standardisation de la description des pathologies et de leurs symptômes, pour aider à décrire les pathologies ;
- Human Phenotype Ontology, qui a établi une terminologie standardisée permettant de décrire les pathologies ;
- le groupement RDMM Europe, qui vise à comprendre les mécanismes des maladies rares et à les modéliser. Cette méthode consiste à vérifier dans un modèle que la mutation qui a été identifiée est bien celle qui provoque la pathologie.

Toutes ces plateformes sont en lien direct avec les ERN impliqués dans le projet pilote. Elles seront également interconnectées avec le PCMS (système clinique de gestion des patients), plateforme bio-informatique qui permettra à tous les centres d'expertise des ERN de partager des cas de patients pour lesquels il existe un blocage ou une errance diagnostique. Tout clinicien européen pourra soumettre, via cette plateforme sécurisée, les informations cliniques d'un patient pour lequel il ne trouve pas de réponse, et ainsi interroger tous ses collègues sur des hypothèses, des tests ou des diagnostics à appliquer.

Les objectifs de Solve-RD consistent à utiliser tous ces outils afin :

- d'identifier des patients pour au moins les 4 grands groupes de pathologies que j'ai évoqués ;
- d'identifier de nouvelles mutations et éventuellement décrire de nouvelles pathologies.

• **European Joint Project (EJP) on rare diseases**

Ce grand programme joint européen vient d'être accepté par la Communauté européenne, pour un montant de 55 millions d'euros. Il sera annoncé officiellement en décembre.

Il s'agit d'un programme transversal coordonné par la France dans le but de :

- pérenniser les outils et les structures autour des maladies rares, notamment les outils de génomique ;
- favoriser les échanges d'informations et de bonnes pratiques entre cliniciens, entre chercheurs, entre patients et entre les 24 ERN de manière à ce que les outils existants ou à développer soient partagés et disséminés au maximum.

De façon générale, les programmes européens ont vraiment un rôle essentiel à jouer car l'interprétation de l'information génétique ne se fait que par comparaison. Plus l'on a d'informations, plus l'on a de chances d'être capable de les interpréter. En effet, si vous trouvez 100 variations dans le génome pour une personne donnée, vous ne serez pas pour autant capable de voir si elles sont responsables de sa pathologie ou non. Mais si vous pouvez comparer les 100 variations du génome d'un patient à celles d'un millier d'autres personnes, et si vous observez que la présence de 99 d'entre elles n'entraîne pas la maladie, vous serez en mesure d'identifier la variation réellement responsable de la pathologie de votre patient.

Pour finir, je voudrais signaler un petit point qui n'a pas été évoqué ce matin mais dont mes collègues me parlent souvent. Peut-être avez-vous entendu parler de la loi de Moore, cet informaticien qui a établi qu'il était possible de multiplier le nombre de transistors dans un microprocesseur à peu près tous les ans, donc que notre capacité de calcul informatique doublait tous les ans ? La capacité de séquençage, elle, ne double pas tous les ans : elle est multipliée par 5 voire par 10 tous les ans ! Le problème, aujourd'hui, est que nous accumulons une quantité d'informations que nos outils informatiques ne sont pas capables de traiter. D'aucuns évoquent des ordinateurs quantiques, qui seraient les seuls capables de gérer une telle quantité d'information. Pour ma part, je pense qu'au-delà des outils technologiques qui nous permettront de générer des données, il faudra aussi réfléchir aux outils bio-informatiques qui nous permettront d'interpréter les données. Mais pour l'instant, l'étendue des recherches qui seraient nécessaires pour disposer de tels outils n'a pas encore été mesurée.

Pr Hélène DOLFFUS

Bien que coordinatrice d'un ERN, je ne savais pas que l'on pouvait connecter Solve-RD avec le CPMS.

Alexandre MÉJAT

C'est l'objectif, mais ce n'est pas encore opérationnel. Dans Solve-RD, l'ambition consiste clairement à travailler avec les ERN pour voir de quelle manière assurer cette interopérabilité. Cela étant, un problème légal se pose dès lors que Solve-RD est un projet de recherche tandis que le CPMS est un système clinique fermé dans lequel la préservation des données du patient dans l'anonymat est assurée.

Pr Hélène DOLFFUS

Par ailleurs, notre ERN a organisé le mois dernier une enquête auprès de tous ses partenaires afin d'étudier

l'accessibilité des patients aux tests génétiques dans les différents pays. Il en ressort que l'accès aux tests génomiques au niveau européen s'avère donc très hétérogène. Il conviendra d'y remédier.

La France est très bien positionnée. En Angleterre, des moyens très importants ont également été dégagés. Même si ce pays travaille différemment du nôtre, nous parviendrons probablement aux mêmes résultats. En revanche, il faut avoir conscience que certains pays exportent tous leurs ADN vers des plateformes chinoises. D'autres n'ont absolument pas accès au séquençage pour leurs patients, ou ne sont absolument pas organisés pour le faire. Les Polonais de notre groupe de travail, par exemple, ne savaient même pas qu'il existait un laboratoire capable d'effectuer des analyses génétiques pour notre groupe de maladies.

Alexandre MÉJAT

Ce problème d'hétérogénéité se pose probablement davantage au niveau géographique que par pathologie.

Pr Hélène DOLFFUS

Absolument. Conformément au principe de subsidiarité, chaque État membre a son propre fonctionnement, ainsi que son propre système de soins et de remboursement. Nous préparons une synthèse sur ce sujet.

Plan France Médecine Génomique 2025 : quelles perspectives pour les maladies rares ?

Franck LETHIMONIER

Directeur de l'Institut thématique pour la santé

La médecine génomique est un domaine à forte compétition internationale soutenu par des plans nationaux. L'un des plus remarquables est le plan anglais, mais il existe aussi un plan américain, un plan chinois extrêmement ambitieux ou encore un plan australien, lancé très récemment. De plus, certains pays comme l'Estonie ont déjà intégré le séquençage du génome complet dans leur système de santé, du diagnostic jusqu'au remboursement.

Les 14 initiatives nationales que l'on dénombre aujourd'hui témoignent d'une mobilisation sans précédent des États. La plupart d'entre elles sont des plans de recherche qu'il conviendra de transposer ensuite en soins. À cet objectif partagé d'application clinique s'ajoute l'enjeu hautement stratégique du développement de filières économiques liées au séquençage et à l'analyse des données.

En avril 2015, une lettre de mission du Premier Ministre confiait à l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan) l'examen des conditions d'introduction de la médecine génomique dans le parcours de soins afin que le séquençage du génome entier devienne réalisable en routine le plus rapidement possible. Plus de 160 experts ont été mobilisés durant un an, répartis dans quatre groupes de travail thématiques. Le Plan France Médecine Génomique (PFMG) a été validé en mai 2016 et un budget très conséquent lui a été alloué.

La particularité du plan français est de suivre une logique ancrée sur le soin. Il poursuit une double ambition :

- intégrer le séquençage du génome complet dans un parcours de soins générique ;
- développer une filière nationale de médecine génomique.

Il s'agira de mettre en place un certain nombre d'instruments et d'outils et de définir toute une chaîne d'organisation pour la prise en charge d'une population dans un parcours adapté.



Dans cette optique, le plan fixe 3 objectifs déclinés en 14 mesures.

- Mettre en œuvre les instruments du parcours de soins de médecine génomique

1. Se doter des capacités de séquençage en réseau

12 plateformes seront réparties sur tout le territoire pour séquencer les génomes de la population cible définie par le PNMR2 et le Plan Cancer 3, soit environ 110 000 patients. Deux d'entre elles seront opérationnelles dès le début 2019, avec chacune une capacité de séquençage d'environ 18 000 génomes : Auragen et SeqOIA. Les autres se mettront en place progressivement, en s'appuyant notamment sur les FSMR et les CRMR.

Un outil logiciel de e-prescription opérera en amont du séquençage au niveau national. L'objectif est d'avoir partout en France le même outil de gestion du consentement et de tous les éléments de décision de recours à une séquence du génome complet.

2. Mettre en place un Collecteur analyseur de données (CAD)

Le CAD sera un outil inventé de toutes pièces pour exploiter le volume de données générées par le séquençage. Il s'agira d'un centre de stockage à vocation nationale associé à une infrastructure de calcul intensif, qui servira en premier lieu aux professionnels de santé en fournissant des outils d'aide au diagnostic dans le cadre du parcours de soins. Mais il devra aussi être un outil pour la recherche. Permettre aux chercheurs d'accéder à l'intégralité de l'information génétique sera un facteur d'accélération très fort de la recherche et de la capacité à aller de la recherche vers le soin.

Le CAD fonctionnera selon un double schéma imbriquant soin et recherche dans un continuum. Grâce au portail e-CAD, les généticiens des laboratoires accéderont à distance à ses données et pourront renormaliser informatiquement de nouvelles cohortes de données en vue d'identifier de nouveaux gènes et de nouveaux biomarqueurs. Le cas échéant, ce schéma permettra de créer de nouveau une base de connaissance selon le circuit que je viens de vous exposer pour aider et aboutir à l'interprétation dans le domaine du soin.

D'un point de vue réglementaire et éthique, il faudra bien sûr veiller à concilier les intérêts du patient et ceux de la recherche.

En tant qu'infrastructure de services à la clinique, aux plateformes, aux industriels et à la recherche, le CAD figure déjà sur la feuille de route des grandes entités nationales de biologie santé. Une réflexion est en cours pour savoir où il sera implanté et pour déterminer la façon dont il sera adossé aux moyens de calcul actuellement utilisés aujourd'hui pour la météorologie, la physique et les hautes énergies.

3. Organiser l'interconnexion des données génomiques et cliniques

L'information génomique seule ne permet pas de faire de l'interprétation. Aussi le PNMFG 2025 prévoit la généralisation d'un dossier dématérialisé par patient, afin que toutes ses données soient disponibles et utilisables par l'ensemble des acteurs du parcours de soins.

- Assurer la mise en œuvre opérationnelle et la montée en puissance du dispositif

4. Mettre en place un Centre de référence, d'innovation, d'expertise et de transfert (CReFIX)

Il s'agit de s'assurer que le déploiement national garantira la même qualité d'accès aux soins et le même remboursement à terme, quel que soit le lieu de prise en charge. Le CReFIX aura une fonction de transfert des techniques innovantes développées dans le contexte d'une standardisation et d'une harmonisation des procédés et des protocoles vers les plateformes de séquençage et le CAD. Il fonctionnera grâce à des partenariats public-privé. Il fera de l'innovation très en amont avec les acteurs industriels. Il sera également un centre de formation pour l'ensemble des métiers de la chaîne.

5. Identifier et à lever les verrous technologiques, cliniques et réglementaires rencontrés sur le parcours de soins

Trois projets pilotes viseront à tester des parcours de soins : un pour le modèle des cancers fréquents, un pour le diabète et le troisième, DEFIDIAG, pour les maladies rares – en particulier la déficience intellectuelle sans étiologie évidente après une première évaluation phénotypique. DEFIDIAG commencera tout début 2019. Un quatrième projet pilote consistera à cartographier l'hétérogénéité génétique en population générale, afin d'identifier et de localiser des variations. Cet effort de diagnostic comparatif permettra à coup sûr des avancées pour les maladies rares.

6. Mettre en place un dispositif d'évaluation et de validation des nouvelles indications

Il convient avant tout de définir des pré-indications, pour démarrer début 2019. Le recours au génome complet ne doit être envisagé que s'il a du sens. Quand le panel de gènes répond parfaitement à la question diagnostique, par exemple, il est inutile d'aller plus loin. Des lignes directrices très précises permettront de déterminer le type d'étude et les critères de jugement pertinents pour permettre la validation des tests par la HAS. Par ailleurs, il est prévu de mettre en place un processus dynamique pour une validation au fil de l'eau les indications de test génomique.

7. Disposer de nouvelles compétences

Cette action sera développée conjointement avec le PNMR3. Il s'agit de déployer rapidement des formations spécifiques afin d'initier la construction d'une filière dédiée à la médecine génomique et de développer de nouvelles compétences sur l'ensemble des métiers de la chaîne d'exploitation et d'interprétation des données. Il faut trouver la bonne façon de faire entre monter en compétence et monter en nombre de personnes associées au parcours de soins. Et il faudra trouver les solutions technologiques qui pourront aider les uns et les autres à appréhender cela dans une pratique courante.

8. Garantir un parcours sécurisé et de qualité

Un cadre strict est nécessaire. Un modèle de consentement éclairé adapté à la médecine génomique sera proposé. Le plan prévoit également l'emploi de techniques de cryptage et d'anonymisation des séquences. Le respect de ces exigences devra être concilié avec la nécessaire valorisation des données et leur large partage pour le bénéfice de tous.

- Mettre en œuvre les outils de suivi et de pilotage

9. Mobiliser les acteurs industriels

La plupart n'ont pas encore d'action dans le domaine de la génomique, mais disposent de compétences techniques qui pourraient apporter des solutions. Mettre en place une filière n'est pas aisé dans la mesure où il s'agit de concilier les enjeux d'organisation des soins avec les intérêts de différents types d'industriels.

10. Orienter les activités de la filière en fonction des problématiques industrielles posées par le parcours de soins génomique

La France a un véritable potentiel en matière de Big Data et devrait être à même de faire émerger des acteurs qui seront force de proposition et d'innovation dans le développement des outils d'aide à l'analyse.

11. Assurer un suivi à l'échelle internationale du champ de la médecine génomique

La discipline étant transfrontalière, des partenariats seront développés.

12. Mettre en œuvre un programme dédié aux aspects médico-économiques

Pour que le remboursement soit assuré, un financement pérenne de l'examen diagnostique est nécessaire. Chacun des 4 projets pilotes compte donc un volet médico-économique. Nous mettrons également progressivement en place un groupe de travail piloté par la Cnam.

13. Organiser l'information et implication des acteurs de la société

C'est le volet « communication » du plan. Force est de reconnaître que nous avons pris un peu de retard dans ce domaine. Nous devons y remédier, et nous efforcer de faire savoir au grand public ce qu'est la médecine génomique. Ce qu'ont fait les Anglo-Saxons, notamment les Canadiens dans ce domaine est absolument remarquable.

14. Organiser la gouvernance du PFMG 2025

Une gouvernance multi-partenariale et coordonnée par un comité de pilotage interministériel sera mise en œuvre. Plus de 200 personnes seront impliquées.

Le plan prévoit une montée en puissance. S'il est possible de faire mieux que le schéma théorique, nous le ferons. Ce que nous sommes en train de créer est complètement nouveau. Divers verrous et questions demeurent. Pour être sûrs de réussir, nous devons avancer progressivement.

De la salle

Au-delà du multi séquençage, le PFMG prévoit-il un développement de capacités de calcul spécifiquement dédiées ? Ou bien est-il prévu de s'appuyer sur des plateformes de calcul intensif dont dispose déjà la France et qui sont utilisées pour d'autres projets ?

Franck LETHIMONNIER

Des études sont en cours, qui projettent différents scénarios. A priori, des moyens techniques dédiés seront mis en place pour répondre au besoin d'analyse sur la partie soins, la plus exigeante en termes de délais. Pour la partie recherche, il est envisagé d'utiliser à la fois ces moyens techniques et les plateformes de calculs utilisées par d'autres domaines.

De la salle

Quelles sont la part académique et celle du domaine privé et de l'industrie dans le programme ? La collaboration public-privé est-elle soutenue et encouragée ?

Franck LETHIMONNIER

Le PFMG ne pourra pas être mis en œuvre sans les acteurs privés. Ce sont eux qui apportent les technologies dont nous avons besoin. À travers le CReflX, nous jouerons essentiellement un rôle d'acheteurs, avec des financements dédiés aux partenariats public-privé.

En outre, avec le CAD, nous ciblerons trois catégories d'industriels pour la recherche privée :

- ceux du numérique ;
- ceux de la pharmacie ;
- ceux du diagnostic.

Nous leur permettrons l'accès à des données associées à des projets bien définis, dans des environnements personnalisés et sécurisés. Nous les avons interrogés et ils ont exprimé ce qu'ils attendaient de nos services.

En résumé, les acteurs privés ont toute leur place. Cela étant, deux ou trois ans s'écouleront entre la mise en place des outils et leur utilisation.

Damien SANLAVILLE

Les collaborations privé-public sont souhaitées, mais nous nous confrontons à des problèmes réglementaires. Dans le domaine du soin, les règles des marchés publics s'imposent et il faut passer par des appels d'offres. C'est le cas pour l'achat d'un séquenceur, par exemple. Tout est très encadré, très administratif donc très long et pas très agréable !

Nous demandons aux industriels des niveaux d'automatisation qu'ils n'ont encore jamais atteints. Ils sont d'accord pour s'engager à y travailler avec nous, mais souhaitent que ce soit acté en termes de flux financiers. C'est pour cela que nous passons par des appels d'offres. Peu de sociétés acceptent de travailler sous une forme purement collaborative.

Agnès ROTIG

À l'Institut Imagine, les patients, les médecins et les chercheurs se retrouvent au même endroit. Nous faisons beaucoup de recherche translationnelle : un patient vient pour un diagnostic et nous poursuivons la démarche en faisant de la recherche. Mais tous les jours, nous nous heurtons à des aspects technico-réglementaires. En prospective c'est facile puisque nous démarrons : tout se met en place au fur et à mesure. En revanche, le rétrospectif est plus compliqué compte tenu de la réglementation. Au quotidien, cela entrave significativement la mise en place des projets. Dans les maladies rares, nous devons avancer vite car l'espérance de vie est parfois très incertaine. Or il faut sans cesse revenir au patient pour avoir son consentement alors que nous disposons déjà des données et des tubes.

Les contraintes réglementaires rendent parfois les choses plus difficiles que le manque de moyens humains ou même financiers.

Franck LETHIMONNIER

Le PFMG permet de mobiliser l'ensemble des acteurs amenés à prendre des décisions : la CPAM pour la question du remboursement, la HAS pour les indications cliniques, la DGESS pour le pilotage des plateformes, etc. Nous pourrions donc traiter les questions et les problèmes à grande échelle, de manière à ce que tout le monde puisse en bénéficier.

Le groupe de travail sur les aspects réglementaires est co-piloté par la DGESS et l'INSERM. Il a beaucoup travaillé sur le modèle de consentement aux soins pour permettre une réutilisation des données pour la recherche lorsque le patient en est d'accord. En l'occurrence, le modèle d'autorisation couplé soin / recherche validé par la CNIL règle le problème du retour systématique vers le patient. Par ailleurs, une solution permettra d'informer le patient des grands projets de recherche qui utiliseront ses propres données. Cette information personnalisée vers le patient se fera soit par la mise en place d'un portail dédié, soit par l'intermédiaire du DMP. En revanche, lorsque certains projets auront besoin d'apparier des données de génétique avec des données du système national des données de santé (SNDS), une autorisation spéciale sera nécessaire. Le cadre permettra donc une plus grande marge de manœuvre, mais des contraintes demeureront dans certains cas spécifiques. En tout cas, le PFMG devrait nous permettre de résoudre les problèmes réglementaires de façon structurelle.

De la salle

Je suppose que le matériel de séquençage et de calcul devra être renouvelé tous les cinq ans environ. Disposerez-vous du budget nécessaire ?

Par ailleurs, pourquoi déployer 12 plateformes au lieu de favoriser la centralisation, pour limiter les coûts ?

Franck LETHIMONNIER

Les périodes de renouvellement du matériel seront plus courtes, et ont été anticipées sur la réserve budgétaire.

Concernant les 12 plateformes, plusieurs scénarios ont été étudiés. Il est apparu que le coût le plus élevé est

le coût humain lié à l'organisation. Nous avons ainsi travaillé sur un modèle totalement centralisé, à l'instar du modèle anglais, et sur un modèle totalement décentralisé dans lequel chaque CHU et chaque centre de lutte contre le cancer disposerait de son appareil de séquençage. Cette solution poserait évidemment un problème budgétaire. Finalement nous sommes arrivés à un consensus selon lequel la bonne échelle était celle des territoires de soins, car c'est elle qui permet de rationaliser l'effort humain en termes d'organisation des compétences autour des plateformes.

Aujourd'hui, nous ne sommes pas capables de dire quel sera le coût d'un séquenceur dans 10 ans. En revanche, nous connaissons le coût humain : lorsque l'on embauche la bonne personne au bon endroit, c'est pour 40 ans !

**Lancement des premières plateformes nationales,
l'exemple d'AURAGEN
Pr Damien SANLAVILLE
Pilote de la plateforme de séquençage AURAGEN**

Comment, en pratique, mettre en place les plateformes de séquençage ?

Mon exposé portera sur AURAGEN, la plateforme Auvergne Rhône-Alpes, mais je tiens à préciser que nous travaillons main dans la main avec SeqOIA, la plateforme génomique de Paris Région et nous avançons de façon parfaitement parallèle et synchrone.

Le premier instrument du parcours de soins prévu par le PFMG 2025 est le déploiement d'un réseau de 12 plateformes de séquençage couvrant l'ensemble du territoire à l'horizon 2020.

Les conditions d'éligibilité de cet appel d'offres publié en décembre 2016 prévoyaient :

- la présentation d'un projet national centré sur deux types de pathologies, les cancers et les maladies rares ;
- la proposition de partenariats public-privé,
- la prise en compte des recommandations du Centre de référence, d'innovation, d'expertise et de transfert (CReFIX) et de l'arrivée du Collecteur Analyseur de Données (CAD) ;
- une évaluation médico-économique dans l'objectif d'une mise en nomenclature à la CPAM ;
- la prise en compte des besoins de formation et d'enseignement ;
- la prise en compte des aspects éthiques relatifs à la mise en place du parcours de soins génomique.

Par ailleurs, nous disposons de trois mois pour réunir tous les partenaires régionaux autour de la table en vue de proposer une organisation pilote permettant la mise en place du séquençage à très haut débit à visée sanitaire pour un grand nombre de patients et la structuration du parcours de soins.

En l'occurrence, le projet AURAGEN est construit autour de la nouvelle région Auvergne-Rhône-Alpes. Nous avons créé un Groupement de Coordination Sanitaire (GCS) avec :

- les quatre CHU de la région (Grenoble, Saint-Étienne, Clermont-Ferrand et Lyon) ;
- les trois centres anti-cancéreux (Léon Bérard à Lyon, Jean Perrin à Clermont-Ferrand et l'Institut de cancérologie de la Loire).

Nos autres partenaires sont également réunis dans le cadre d'un consortium. Il s'agit :

- des quatre universités de la région pour la partie enseignement et formation ;
- de l'école des Mines de Saint-Étienne pour la partie médico-économique ;
- de Synergie Lyon Cancer pour la partie médico-économique et cancer.

En outre, les deux principales infrastructures d'AURAGEN, le Centre de séquençage et le Centre de calcul et de stockage, ont été mises sur pied en partenariat avec les industriels. Elles se situent respectivement à

Lyon et Grenoble.

- Les grands axes du projet

Tel que nous l'avons rédigé, notre projet comporte 5 axes :

- un axe pré-analytique (rencontre du patient et prélèvement) ;
- un axe analytique (production de la séquence) ;
- un axe post-analytique (analyse de la séquence) ;
- un axe administratif et médico-économique ;
- un axe dédié à la formation, l'enseignement et l'éthique.

En **pré-analytique**, nous recourrons aux réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) d'entrée prévues dans le PNM3. Lorsqu'un patient consultera en centre de référence, le médecin qui suspectera une maladie rare au regard des analyses déjà effectuées pourra convoquer une RCP chargée de discuter de l'indication et de proposer une prescription de séquençage. Si le dossier est validé, la prescription sera adressée à l'une des deux plateformes nationales. Je précise que nous développerons un outil informatique d'e-prescription et de traçabilité, dénommé Hy-Genetics, grâce auquel il suffira de se connecter sur une interface Web pour demander une analyse au GCS AURAGEN.

Pour le transport des échantillons, nous espérons trouver un transporteur commun aux deux plateformes. Nous accepterons, bien sûr, des prélèvements de toute la France. La répartition des régions entre les deux plateformes a été structurée en fonction du flux estimé de patients. Ainsi, SeqOIA s'occupera du Nord et de l'Ouest, tandis qu'AURAGEN aura en charge l'Est, le Sud et de l'Outre-mer.

La dernière étape de la phase pré-analytique sera la vérification de leur conformité des échantillons et des données phénotypiques reçus.

Dans la mesure où AURAGEN est un laboratoire de biologie médicale chargé de pratiquer du séquençage à très haut débit de manière industrielle, nous automatiserons au maximum nos processus. Dans le cas des maladies rares, par exemple, nous effectuerons une extraction d'ADN à partir des lymphocytes d'une prise de sang classique.

La montée en charge sera progressive, et nous devons être accrédités.

Nous procéderons à trois types d'analyses :

- le génome (Whole Genome Sequencing), favorisé pour les maladies rares ;
- l'exome, qui correspond aux régions codantes connues du génome (Whole Exome Sequencing) ;
- le transcriptome, ou séquençage d'ARN (RNA-Seq).

En **post-analytique**, nous aurons à faire face à plusieurs contraintes :

- transférer 200 téraoctets de données tous les jours entre Lyon et Grenoble, ce qui nécessitera un cluster de calcul professionnel et de l'espace de stockage suffisant ;
- obtenir l'agrément « Hébergeur de données de santé » ;
- développer des pipelines bio-informatiques dédiés au diagnostic pour automatiser l'appel de variants, c'est-à-dire la recherche des variations du génome potentiellement pathogènes.

Nous chercherons notamment à détecter des :

- SNV (polymorphismes nucléotidiques ou variations d'une seule paire de base du génome) ;
- CNV (variations du nombre de copies avec un morceau de chromosome en plus ou en moins) ;
- SV (variants structuraux équilibrés, par exemple des translocations).

Tout cela est bien avancé. Pour nous aider à améliorer nos processus au niveau national, le CReFIX a retenu le consortium AtopiQx, qui réunit Atos, Philips et Kiagen. C'est aussi lui qui validera les procédures diagnos-

tiques.

Enfin, une fois que les données seront séquencées, nous enverrons les VCF (fichiers de variants) vers le CAD. En attendant que le CAD soit opérationnel, nous avons prévu de fonctionner pour démarrer avec un « uniCAD » commun aux deux plateformes.

Le **parcours de soins** que nous proposons est le suivant :

- le patient est adressé à la plateforme par FSMR et les CRMR ;
- la plateforme produit les séquences, les analyse, les archive puis fait une « curation », c'est-à-dire une analyse approfondie des données pour voir si des variants expliquent la pathologie ;
- la plateforme transmet les résultats au prescripteur ;
- le prescripteur informe son patient.

On m'interroge souvent sur le rôle qu'auront à jouer les laboratoires de proximité auprès des plateformes. En l'occurrence, les biologistes, les anatomopathologistes et les cliniciens devront notamment discuter des cas pour identifier une éventuelle indication d'analyse génétique et un besoin d'une analyse pangénomique.

Afin d'éviter les problèmes réglementaires, SeqOIA et AURAGEN ont décidé de ne prendre que des prélèvements « frais », qui n'auront jamais encore été analysés. Par ailleurs, un consentement validé par le PFMG 2025 devra être signé. Des vérifications pourront être effectuées localement au moment de la remise des résultats, car le but d'une plateforme consiste à produire des séquences et non à faire des analyses ciblées.

Il reviendra aussi aux laboratoires de proximité de faire l'analyse de ségrégation familiale, c'est-à-dire de chercher si le cousin ou le grand-père est porteur du variant pathogène. C'est également lui qui fera la RCP de sortie, donc qui tirera les conclusions et décidera de ce qui sera dit au patient.

Ensuite, le clinicien fera un retour au patient en précisant l'adaptation thérapeutique, le pronostic et en délivrant éventuellement un conseil génétique. Enfin, si le patient demande un DPN, celui-ci sera effectué par le laboratoire de proximité.

Au total, cette vision du parcours de soins est vraiment centrée sur le patient, conformément à la demande du PFMG 2025.

Concernant **l'évaluation médico-économique**, il nous est demandé de mettre en place :

- une évaluation organisationnelle ;
- une évaluation de l'efficacité (rapport coût/utilité) ;
- une évaluation de l'impact budgétaire ;
- et probablement l'évaluation spécifique d'un projet Maladies Rares et d'un projet Cancer.

Nous devons également former et embaucher. Cette mission de formation s'étendra aux techniciens d'autres plateformes qui voudraient bénéficier des compétences que nous allons acquérir. De façon générale, les conseillers en génétique devront être de plus en plus formés à la génomique, de même que les praticiens qui seront amenés à prescrire.

Nous aurons aussi à organiser les conférences grand public pour **informer** sur la génomique.

Enfin, dans le cadre de notre mission **d'enseignement**, des masters « Génomique » se mettent en place, avec des formations spécialisées transversales dans le cadre de la réforme du 3ème cycle et notamment une formation médicale de bio-informatique. De nouveaux diplômes universitaires (DU) voient également le jour, comme le DU « Diagnostic de précision et médecine personnalisée » qui propose trois modules d'une semaine d'enseignement autour de la génomique à Montpellier, Dijon et Lyon.

• Le calendrier

Le calendrier est le suivant :

- AURAGEN et SeqOIA recevront leurs séquenceurs fin novembre ;
- nous les testerons en décembre et en janvier, conformément aux délais prévus ;
- la montée en charge sera progressive, avec d'abord 1 000 patients maladies rares pour chacune des deux plateformes ;
- la première année, nous travaillerons sur des trios père/mère/enfant et nous réaliserons 6 000 WGS.

En concertation avec SeqOIA, nous avons fait le choix, dans un premier temps, de traiter à parts égales les données du cancer et celles des maladies rares. Le cas échéant, nous reverrons cette position en fonction des échantillons qui nous arriveront et des pré-indications. Ce processus complexe aura pour objectif de déterminer des indications, en particulier en termes de prise en charge par l'Assurance Maladie. Dans cette optique, la HAS mettra en œuvre un processus d'évaluation de la validité analytique et clinique du test génomique, ainsi que de son utilité clinique.

Normalement, nous devrions recevoir les premières pré-indications le 19 décembre 2018. De leur côté, les Anglais ont retenu 24 indications de séquençage de génome complet. Nous verrons si nous sommes en cohérence avec ces propositions.

Au final, notre objectif est d'apporter un diagnostic au patient. Tout n'est pas génétique et nous ne répondrons pas à toutes les questions. Cela étant, grâce au PFMG 2025, nous nous donnons les moyens de diminuer l'errance diagnostique.

Échanges avec la salle

De la salle

Comment choisirez-vous les 1 000 patients qui pourront bénéficier des analyses génomiques dès 2019 ? Incitez-vous les autres à aller en Angleterre ?

Franck LETHIMONNIER

Il ne s'agira pas de définir des patients prioritaires, mais de définir ceux pour lesquels, d'un point analytique, nous serons capables de correctement dérouler l'ensemble de la chaîne.

Qui plus est, d'un point de vue clinique, tout dépendra de ce que permettra l'état des connaissances. Dans le domaine des maladies rares, la perspective est plutôt positive. Toutefois, se pose la question de la disponibilité des ressources nécessaires pour prendre en charge toute la population de patients.

Il s'agira aussi de savoir si nous sommes en mesure de démontrer que le séquençage de génome complet apportera à tel patient une réponse là où le panel de gènes n'en apporte pas. Se posera aussi la question de l'impact de la prise en charge du patient.

Lorsque nous connaissons les pré-indications pour les six premiers mois de 2019, nous agissons dans le plus grand pragmatisme afin de réussir le démarrage et de créer des conditions favorables pour réussir. Je peux comprendre que ce soit compliqué à entendre pour des patients, mais il y va de l'intérêt général que le dispositif du Plan s'enclenche positivement.

De la salle

Comment avez-vous pensé l'interfaçage de nos plateformes nationales avec les plateformes européennes ? Les datas voyagent. Les échantillons le peuvent aussi, même si c'est plus difficile. Dans les maladies rares, il se peut que les variants ne donnent rien sur une plateforme. Un interfaçage avec une autre plateforme sera-t-il alors prévu ? Cette question est-elle abordée par les autres plans nationaux ?

Damien SANLAVILLE

Nous suivons de très près ce qui se passe dans le monde et nous multiplions les échanges.

Certaines données sont d'ores et déjà accessibles au niveau international, comme celles du dispositif « 1 000 Génomes ». L'infrastructure des bases de données existe. Reste à traiter l'aspect réglementaire, car la législation varie d'un pays à l'autre.

De la salle

Quelle est la taille de l'équipe nécessaire au fonctionnement de la plateforme ? Qui sera l'employeur ? Quel sera le statut des personnes recrutées ?

Damien SANLAVILLE

Nous avançons au fur et à mesure. Pour le moment, nous estimons qu'il nous faudrait 15 personnes à terme. Nous en avons déjà embauché 6. Ce personnel est mis à disposition par les 7 institutions du GCS. Nous avons lancé des appels d'offres en interne pour recruter des techniciens qui ont déjà fait du séquençage de panel ou d'exome. Pour l'ingénieur plateforme, nous avons débauché une personne de l'industrie. En l'occurrence, elle est embauchée par les Hospices civils de Lyon qui la met à disposition.

Pr Hélène DOLFFUS

En tant que coordinatrice d'une des 23 FSMR, je dois remettre un plan d'action en janvier. Nous avons besoin d'y voir plus clair quant à la mise en place des RCP et de l'e-prescription. Y aura-t-il un seul outil national ? Quelles pistes envisagez-vous ? Quel sera le calendrier ?

Damien SANLAVILLE

La situation est complexe, à plusieurs niveaux. Ne serait-ce que parce que les outils de gestion informatique existants ne sont pas les mêmes dans tous les hôpitaux. Certains ont déjà mis en place des systèmes d'information. Je pense notamment à l'Institut National du Cancer (INCa), qui dispose déjà d'outils de prescription de RCP. Dans ce contexte, l'objectif est d'avoir un outil national, donc compatible avec tous les CHU. De façon très pragmatique, SeqOIA et AURAGEN commenceront leurs travaux avec l'outil pilote de prescription et l'outil préCAD.

Par ailleurs, Franck Lethimonnier a missionné une personne chargée de conduire la réflexion sur la coordination entre le PNMR3 et le PFMG 2025 autour des RCP.

Des rapports détaillant nos plans d'action sont attendus. Toutefois, la réflexion n'est pas terminée. Il devrait donc y avoir un moment de flottement. En tout état de cause, il ne faudrait pas que chaque FSMR ait un outil différent.

Franck LETHIMONNIER

Concernant la e-prescription, nous pensons qu'un outil national commun aux maladies rares, aux cancers et aux maladies communes ferait sens. Soit les hôpitaux ont déjà un outil qui répond à ce besoin, soit ils adapteront leur outil, soit ils pourront acquérir le nouvel outil qui va être développé.

Pour les RCP, les schémas sont très différents selon qu'il s'agit des cancers ou des maladies rares. Ils le sont peut-être même aussi au sein des maladies rares. En l'occurrence, c'est le PNMR3 qui a pris la main.

A titre personnel, je suis favorable à un outil unique pour la e-prescription et à différents outils de RCP, avec toutefois un seul outil pour les maladies rares ce serait mieux.

Pr Hélène DOLFFUS

Avec un outil unique, nous serions évidemment beaucoup plus efficaces. Nous diminuerons les problèmes si nous parvenons à les régler ensemble. Nous devons insister sur ce point.

De la salle

J'ai entendu parler d'une plateforme de génomique pilotée par le CEA dans la région de Strasbourg. De quoi s'agit-il exactement ?

Franck LETHIMONNIER

L'infrastructure nationale France Génomique coordonnée par le CEA dispose de plateformes sur le territoire, dont l'une à l'Institut de génétique et de biologie moléculaire (IGBMC) de Strasbourg. Il s'agit de plateformes de recherche fondamentale.

De la salle

Que se passera-t-il pour les patients qui n'arrivent pas jusqu'à la bonne personne dans le bon service ? C'est cela, la véritable errance diagnostique.

Damien SANLAVILLE

Cette problématique, traitée dans le cadre de l'atelier 5, est désormais intégrée dans la formation, notamment celle des généralistes.

Pr Hélène DOLFFUS

Nous devons conduire un important travail de communication auprès des médecins généralistes et spécialistes parce que dans les maladies rares, l'on a tendance à fonctionner en microcosme. L'exemple du Cancer a peut-être à nous apprendre en ce domaine.

Regard extérieur : exemple du cancer

Rémy NICOLLE

Ligue nationale contre le cancer

Le cancer n'est pas vraiment une maladie rare. En 2017, 400 000 nouveaux cas ont été diagnostiqués et 150 000 décès liés au cancer ont été enregistrés.

En moyenne, 1 homme sur 2 et 1 femme sur 3 se verront diagnostiquer un cancer avant l'âge 85 ans.

Comme nombre de maladies rares, le cancer est d'origine génétique. Toutefois, la particularité de cette pathologie est l'accumulation de mutations dans une seule cellule d'un organe. Cette accumulation donne lieu à une tumeur, souvent d'abord bénigne puis maligne. Par ailleurs, une minorité de mutations sont d'origine héréditaire. Dans leur grande majorité, elles apparaissent au cours de la vie de façon totalement aléatoire. Le risque est toutefois largement aggravé par des comportements à risque, en particulier la consommation de tabac.

Aujourd'hui, nous arrivons à estimer le nombre de mutations nécessaire à l'apparition d'une tumeur. Celui-ci varie selon le type d'organe atteint. Ainsi, une tumeur dans le rein apparaît dès deux mutations, tandis que dans le colon elle survient après 11 mutations.

L'identification des mutations

L'identification des mutations présente un réel intérêt en oncologie, puisqu'elle permet :

- de diagnostiquer correctement la maladie ;
- d'améliorer le suivi en détectant, après la chirurgie, des mutations résiduelles circulant dans le sang permettant de prévoir les risques de rechute et de proposer plus rapidement un traitement ;
- d'évaluer, dans certains cas, les risques de développer le même type de cancer chez les apparentés du patient ;
- de prédire l'évolution de la maladie. Elle est donc essentielle pour prévoir le parcours de soins le plus adapté pour le patient.

Identifier une mutation consiste à rechercher les biomarqueurs d'une cellule cancéreuse, c'est-à-dire ses caractéristiques objectivement mesurables. Il peut s'agir d'altérations génétiques ou épigénétiques. En l'occurrence, nous nous intéressons de plus en plus à ces dernières car elles s'avèrent particulièrement informatives.

Jusqu'ici, la médecine suivait une approche dite à « taille unique » : elle prescrivait à tous les patients souffrant d'un même cancer le même traitement de référence. L'approche désormais privilégiée en oncologie consiste à définir un biomarqueur dont la mesure permet de différencier des sous-populations de patients afin de déterminer la thérapie la plus adaptée à chacun. C'est une médecine dite de précision.

Le développement de thérapies ciblées

Le développement des thérapies ciblées est l'une des évolutions les plus importantes des 20 dernières années en oncologie. On en dénombre aujourd'hui une trentaine, pour lesquelles un biomarqueur permet de prédire qu'elles vont fonctionner. Les essais cliniques démontrent qu'elles permettent de réelles avancées, puisque 45 % des patients répondent à une thérapie ciblée associée à un biomarqueur positif.

Depuis 2005, l'INCa soutient 28 plateformes sur tout le territoire afin de proposer un diagnostic moléculaire à toutes les personnes souffrant d'un cancer. En 2016, 83 000 patients ont ainsi bénéficié d'un test pour l'accès à une thérapie ciblée.

Jusqu'ici, chaque biomarqueur était spécifique d'un type de cancer. La mutation EGFR, par exemple, n'était diagnostiquée que dans le cancer du poumon. Et pour cause, elle n'était testée que pour ce cancer. Mais il est apparu qu'elle se retrouve dans plus d'une vingtaine de cancers rares, comme celui des testicules, ou moins rares, comme celui de la vessie. Pourtant, alors qu'il existe des très bons inhibiteurs de cette mutation, ils n'étaient jamais proposés à ces patients-là. Depuis quelque temps, différents types d'essais cliniques ont émergé pour montrer l'intérêt de tester ces biomarqueurs et ces thérapies ciblées dans différents types de cancers.

On distingue ainsi :

- les essais cliniques de type « parapluie » (umbrella trials) qui testent plusieurs types de biomarqueurs pour un seul type de cancer ;
- les essais de type « panier » (basket trials) qui testent un seul biomarqueur (par exemple les mutations EGFR) dans plusieurs types de cancers.

Cette nouvelle approche a permis de faire tomber les frontières entre les pathologies. Le plus important désormais n'est pas de savoir quel organe est atteint, mais quel type de mutation présente le patient, quel biomarqueur on peut trouver dans sa tumeur.

En outre, de plus en plus de prescriptions se font maintenant sur l'ensemble du génome. Il ne s'agit plus alors de rechercher une mutation, mais de chercher à identifier le type d'altération qui la caractérise.

Prenons l'exemple de deux patientes atteintes d'un cancer du sein. Chez la première, le mécanisme de recombinaison homologue (RH) est fonctionnel et l'on constate un génome peu altéré entre les chromosomes. Chez l'autre, qui présente une RH non-fonctionnelle dans la cellule tumorale, l'on observe un nombre gigantesque de recombinaisons entre les chromosomes. Cela signifie que la patiente peut répondre à des inhibiteurs de la PARP et qu'une thérapie par sels de platine sera efficace.

Les apports du PFMG 2025

En règle générale, la plupart des patients qui nous arrivent sont métastatiques. Il n'est donc pas possible d'attendre trois mois pour trouver un biomarqueur et une thérapie efficace. Grâce au PFMG 2025, nous entrevoyons la possibilité d'intégrer l'identification des mutations dans le parcours de soins afin d'avoir

une réponse extrêmement rapide pour les patients.

Depuis 2003, une équipe de la Ligue travaille sur un programme intitulé de carte d'identité des tumeurs. À l'origine, elle était principalement composée de bio-informaticiens. Progressivement, elle est devenue une véritable équipe de recherche et a doublé de taille. Depuis sa mise en place, nous avons étudié 25 cancers et profilé 15 000 tumeurs avec différents types d'analyses. L'objectif est de mieux diagnostiquer pour mieux traiter les patients atteints de cancers. Aujourd'hui, nous sommes principalement focalisés sur l'épigénétique et l'ARN, en vue de comprendre ce qui se passe au niveau de la cellule et du tissu. Nous parvenons à modéliser la physiopathologie des maladies, pour mieux définir de quel type de cancer il s'agit. Nous avons également participé à des consortiums internationaux pour la détermination de consensus sur le sous-typage de certains cancers, en particulier du colon. Nous dirigeons actuellement le consortium international sur la définition des sous-types de cancers de la vessie.

Pour déterminer avec précision de quel type de maladie souffre chaque patient, il ne suffit pas de localiser la tumeur. Il faut aussi comprendre son fonctionnement. C'est ce qui permettra de mieux la traiter.

La durée du PFMG 2025 n'est que de 5 ans. C'est dommage, même si c'est compréhensible dès lors que nous n'en sommes qu'au stade de la recherche. Par ailleurs, la plupart des outils basés sur l'ARN sont aujourd'hui dans les mains du privé. Ainsi, alors que certaines signatures avec l'ARN sont vraiment très efficaces, en particulier dans le cancer du sein et dans celui de la prostate, il n'existe pas de prise en charge dans les CHU et les centres de lutte contre le cancer. Il reste donc beaucoup à faire ! Nous sommes capables de prédire l'efficacité d'une chimiothérapie pour une femme atteinte d'un cancer du sein – mais ce n'est possible que dans le privé. Là encore, c'est dommage.

Pr Hélène DOLFFUS

Merci pour cet exposé pédagogique, qui permet de bien comprendre l'importance de la génomique dans les indications thérapeutiques du cancer.

Damien SANLAVILLE

Je précise que pour les tumeurs, il nous est demandé de l'analyse transcriptomique. Nous ferons donc systématiquement du séquençage d'exome et du séquençage de transcriptome.

Enjeux éthiques pour les malades

Viviane VIOLLET

Responsable du Comité éthique et société de l'Alliance Maladies Rares

Au sein de l'Alliance Maladies Rares, qui représente environ 220 associations, notre comité éthique est composé de représentants de malades sensibilisés et formés à l'éthique. Il est également ouvert à des professionnels extérieurs.

En l'occurrence, le conseil national de l'Alliance Maladies Rares nous a demandé de réfléchir aux enjeux, aux opportunités et aux risques pour les malades, leurs familles, au point de vue éthique et sociétal, du développement des données de santé – notamment par le séquençage génétique.

Parmi ces données, celles relatives aux caractéristiques génétiques sont particulièrement sensibles. Et pour cause, elles touchent à notre intimité et notre vie privée. Or le séquençage à haut débit qui se développe rapidement et représente un espoir pour bien des familles pose des questions inédites. En raison même de sa puissance à traiter des données, il est en mesure de révéler aux malades des découvertes fortuites qui peuvent s'avérer d'autant plus perturbantes et choquantes qu'elles étaient inattendues. D'où l'importance du conseil génétique après l'annonce du diagnostic. Le soutien psychologique est tout aussi primordial.

Les malades sont bien conscients que la production massive de données de santé et fournies par le séquençage génétique permettra de véritables progrès dans la connaissance des traitements. Le premier

enjeu, pour les associations de malades, est d'être présent sur ces sujets.

Le défi est de taille : il s'agit d'aller vers une médecine davantage préventive, prédictive individualisée et peut-être économe de moyens. Le malade est naturellement placé au cœur du dispositif. Il devient donc un acteur de santé à part entière.

L'enjeu fondamental est donc l'ouverture de nouvelles perspectives de guérison, dans le respect des droits du malade et des citoyens. Ces dispositifs présentent de nouvelles opportunités :

- en permettant de surmonter l'obstacle structurel du faible nombre de malades dans chaque pathologie ;
- en élargissant le champ des données qui permettent de mieux connaître la maladie et de faire le lien entre la clinique et la génétique ;
- disposer d'informations concernant la parentèle, donc élargir la dimension de santé publique des maladies rares.

Nos préoccupations tiennent aux nombreuses questions nouvelles que les malades se posent :

- sur l'information préalable et la portée réelle du consentement éclairé ;
- sur la protection des données des malades et l'absence de garantie d'anonymisation ;
- sur le respect de la volonté du malade dans le rendu de résultat du séquençage du génome.

La fourniture des données et le consentement

Qu'il s'agisse du soin, de la recherche ou du diagnostic génétique, les malades transmettent leurs données personnelles, d'imagerie ou biologiques. En fait, lorsque l'on est atteint d'une maladie rare, on est prêt à tout donner pour découvrir de quoi on souffre.

Qui plus est, dans les maladies rares, notre philosophie est la suivante : aidons-nous nous-mêmes, mais aidons aussi les autres. C'est la raison pour laquelle nous sommes prêts à tout donner pour aider à l'identification d'une maladie, à la découverte de son origine ou à la définition d'un traitement. Parfois, nous le faisons au détriment de notre vie privée et il nous arrive de nous sentir mal d'avoir tant donné.

En l'occurrence, le séquençage génétique crée une situation nouvelle pour les malades. Celui-ci donne tout ou partie de son génome. Le patrimoine génétique qu'il donne ne se limite donc plus à sa propre pathologie et peut révéler d'autres problèmes de santé indépendants de la pathologie d'origine. Les évolutions liées aux progrès technologiques posent de nombreuses questions, de type :

- à quoi est-ce que je consens (recherche ciblée ou élargie) ;
- si mes données ont d'autres finalités de recherche, mon consentement sera-t-il à nouveau requis ;
- dans le cas du séquençage génétique d'un génome entier, combien de temps le consentement est-il valable ;
- puis-je refuser de donner mon consentement ;
- puis-je revenir sur mon consentement ;
- comment m'opposer à l'utilisation de mes données personnelles ;
- comment mes données personnelles peuvent-elles être retirées du circuit dans lequel elles ont été intégrées ;
- ai-je un droit de retrait et quelles sont ses conséquences, tant personnelles que générales ?

Le consentement libre et éclairé devra être très rapidement retravaillé. Aujourd'hui, toute nouvelle proposition de consentement doit être validée. Mais la recherche avance tellement vite que ce document doit pouvoir évoluer aisément.

Par ailleurs, en raison de la rareté de sa maladie, le malade est un donneur précieux. Une forte pression morale pèse sur lui. On évoque souvent la possibilité de séquencer son génome. Et sa motivation essentielle, qui vise à guérir, le rend désireux de s'engager dans ces nouvelles techniques. Mais il le fait avec prudence

pour en tirer le meilleur bénéfice tant au niveau individuel que collectif. Là encore, les questions sont nombreuses :

- que va-t-on découvrir ;
- quid du résultat ;
- quid de l'accompagnement avant, pendant et après l'annonce du diagnostic ;
- comment passer des données de soins aux données de recherche ?

Parfois, le croisement entre soins et recherche dans les maladies rares est source de confusion. D'où la nécessité absolue de prendre le temps d'informer le patient et sa famille. À cet égard, je vous informe que la filière AnDDI-Rares a élaboré, en partenariat avec une psychologue, un Guide du parcours de soins génomiques.

La protection des données

Les données génétiques, encore plus que les autres données de santé, touchent à notre intimité. Elles sont particulièrement sensibles. Leur production massive générée par le séquençage génomique fait ressentir au malade le besoin de protéger sa vie privée et l'amène à prendre conscience du risque d'utilisation malveillante ou inappropriée.

La question du lieu de stockage des données est également posée :

- dans des banques de ressources biologiques ;
- chez des hébergeurs publics ou privés ;
- dans les laboratoires disposant des résultats des caractéristiques génétiques ?

Quelles sont les garanties de confidentialité des différents hébergeurs ?

Il existe de très nombreuses bases de données. Google et Amazon proposent aujourd'hui d'héberger gratuitement des bases de données génomiques réputées. Les réseaux sociaux disposent aussi de nombreuses informations à partir des éléments échangés par les malades eux-mêmes. Ceux-ci doivent prendre conscience que la confidentialité n'est pas garantie à 100 %.

En outre, l'hyper connexion permet aussi aux données de voyager, y compris dans des circuits commerciaux où des pays dans lesquels leur protection n'est pas garantie.

Il est indispensable de répondre à toutes ces questions pour que le parcours de soins soit bien encadré et sécurisé. Les malades doivent pouvoir donner pour améliorer la recherche tout en se sentant en sécurité et en ayant conscience des risques pris.

- Combien de temps les données sont-elles conservées ?
- Existe-t-il un droit à l'oubli ?
- Où sont transférées les données ?

Ces questions se posent particulièrement avec la perspective des plateformes. Nous avons besoin de savoir comment les présenter à nos associations membres, à nos adhérents de base, aux malades. Bref, à tous ceux qui donneront de leur intimité pour découvrir ce qui les fait souffrir.

Le secret médical et l'anonymisation posent également question :

- puis-je accéder à toutes les données me concernant ;
- mes données sont-elles traitées dans le respect du secret médical ;
- sont-elles, si nécessaire, codées et anonymisées ?

L'absence de garantie sur le caractère irréversible de l'anonymisation représente une source d'inquiétude majeure pour les malades. Ces inquiétudes témoignent à la fois que nous sommes curieux et soucieux de notre qualité de vie.

La gestion des résultats

Le séquençage génomique est une révolution technologique qui fournit une foule de résultats génétiques susceptibles de donner des pistes thérapeutiques pour une maladie donnée, mais aussi de révéler des pathologies inattendues. De récentes études quantitatives et qualitatives ont eu pour objet l'impact des modalités d'information et d'annonce des résultats et l'analyse des attentes et des réactions des malades dans les handicaps et déficiences intellectuelles rares. Nous ne connaissons pas encore leurs conclusions.

Pour les généticiens aussi, les questions sur la gestion des résultats sont nombreuses :

- dire ou ne pas dire ;
- que dire ;
- comment dire ;
- comment expliquer ;
- comment s'assurer que ce qui a été expliqué est bien compris ?

« Données primaires », « données secondaires », « données incidentes », « données additionnelles »... Comment expliquer ces choses si compliquées avec des mots de tous les jours ? Il importe de prendre le temps qu'il faut car, in fine, le malade peut les comprendre. Et pour cause, il s'agit de sa vie.

Les promesses génétiques

La génomique tiendra-t-elle ses promesses ? D'importants dispositifs sont mis en place, sans disposer du recul nécessaire pour connaître leurs bienfaits. C'est la raison pour laquelle certains malades émettent une simple réserve quant au séquençage de leur génome entier, et d'autres le refusent. Tout dépend de leur pathologie et de l'existence ou non d'un traitement et d'un suivi. Le fardeau que représente leur maladie et la crainte d'apprendre qu'ils pourraient en avoir une autre nourrissent également la méfiance. D'autres patients, au contraire, notamment en errance diagnostique, sont très en attente des résultats que leur apportera le séquençage.

De façon générale, les tensions liées à l'information se dessinent symétriquement autour de l'incertitude des résultats et de la question du droit de savoir ou de ne pas savoir. La difficulté est encore plus grande lorsque cela concerne les enfants, car certaines pathologies peuvent ne se révéler qu'à l'âge adulte, âge auquel ils seraient donc capables de décider eux-mêmes de savoir ou pas. Les résultats peuvent aussi intéresser la parentèle :

- comment avoir un comportement éthique vis-à-vis de ses proches ;
- comment révéler l'essentiel de la réalité sans forcément tout dire ?

Certains malades veulent tout savoir et être systématiquement informés de toute anomalie soupçonnée ou certaine décelée lors du séquençage. Cette position entraîne, pour le généticien, l'exigence de tout dire ce qui peut converger avec une volonté de sa part de se protéger juridiquement en informant systématiquement, au risque de nuire et d'angoisser. C'est le risque : si le généticien dit tout, le malade peut se sentir agressé. Le malade ne devrait être informé que si la malformation décelée est certaine, pathogène et actionnable.

En outre, le malade pourrait ne pas être informé des résultats du séquençage de son génome. Il peut seulement connaître les résultats concernant sa maladie. D'où l'importance de la notion de consentement éclairé.

Dans tout ce contexte, les associations ont un rôle essentiel d'accueil et de soutien à jouer auprès des familles.

Médecine génomique et questions éthiques : point de vue juridique

Emmanuelle RIAL-SEBAG
Juriste INSERM-Université Paul Sabatier

Dans le domaine de la génomique, comme dans tout ce qui concerne le soin, la motivation principale et centrale du législateur est clairement la protection du patient – ce qui revient à tenter de répondre aux questions que vous venez de soulever.

Un encadrement juridique rigoureux

En France, la génétique est la seule discipline médicale à disposer d'un corpus juridique spécifique. Ce n'est pas le cas dans tous les pays d'Europe, et moins encore dans le reste du monde. Ce dispositif spécifique encadre le circuit complet de la réalisation d'un test génétique :

- prescription ;
- déroulé des tests ;
- remise du résultat ;
- conseil en génétique ;
- compétences du biologiste ;
- rôle des laboratoires.

Finalement, comme certains d'entre vous l'ont dit, il en résulte un système extrêmement contraint sur le plan juridique. Qui plus est, certains des grands principes de la génétique se retrouvent dans le Code civil, et leur application relève du Code de la santé publique.

Cet encadrement si rigoureux vient du caractère identifiant de la génétique.

Les principes de l'encadrement juridique de la génétique

D'une part, le droit considère la génétique dans sa double dimension :

- une dimension collective, que l'on retrouve dans le Code civil (protection du génome de notre espèce) ;
- une dimension individuelle, que l'on retrouve dans le Code de la santé publique (le test est prescrit pour un individu donné et / ou des membres de sa famille).

D'autre part, la génétique repose sur deux éléments :

- un élément biologique immatériel, l'ADN ;
- un élément immatériel, l'information générée par cet ADN.

Sur le plan juridique, cela se traduit par un étage supplémentaire : la protection du corps humain et celle de l'information.

Nous sommes donc en train de constituer un « mille-feuille » très complexe !

Sans compter que les différents usages définiront différents cadres juridiques :

- l'usage médical ;
- l'usage prédictif ;
- l'usage généalogique ;
- l'usage judiciaire, pour l'identification médico-légale ;
- et parfois même l'usage politique – dans certains pays, les responsables politiques font de leurs origines généalogiques un argument de campagne politique.

Enfin, la génétique peut être utilisée dans divers contextes :

- le système de santé ;
- Internet, avec la notion de génétique « récréative ».

En France, il est interdit d'effectuer des tests génétiques en dehors du système de santé. Ainsi, la génétique « récréative » est strictement interdite et pénalement sanctionner. Cela étant, il serait utopiste de penser pouvoir attraper toutes les personnes qui entrent dans ce circuit, notamment celles en errance diagnostique qui, en désespoir de cause, sont prêtes à passer des tests génétiques coûte que coûte. La question de l'égalité d'accès aux tests génétiques est donc fondamentale, de même que celle de la qualité de l'interprétation des résultats.

Par ailleurs, le droit s'intéresse à la question de l'accès l'identité d'une personne donc, potentiellement, de son utilisation frauduleuse.

Enfin, c'est la question de l'autonomie de la prise de décision qui fonde le régime juridique de la génétique en droit français.

L'application du principe d'autonomie

L'autonomie, le droit des patients, implique des devoirs pour les professionnels de santé – en l'occurrence, des devoirs de transparence :

- en France, les tests génétiques sont obligatoirement prescrits dans le contexte d'une consultation médicale, ce qui confère au médecin généraliste une place à part entière dans ce schéma ;
- l'information fournie au préalable doit être aussi complète que possible pour permettre un consentement éclairé ;
- le consentement doit être écrit ;
- l'information génétique à la parentèle doit être évoquée dès le moment de la consultation.

Le principe d'autonomie s'applique aussi à la gestion des données :

- modalités de recueil ;
- modalités d'utilisation ;
- modalités d'accès.

Le règlement général sur la protection des données (RGPD), entré en vigueur en mai dernier, qualifie les données de santé et génétiques comme sensible. Elles relèvent donc d'un régime particulier. Cet esprit se retrouvait déjà dans la loi Informatique et Libertés, laquelle a été modifiée pour consacrer, en son article 1, l'autodétermination, c'est-à-dire l'autonomie informationnelle, le droit pour chaque individu de maîtriser ses données de santé et leur devenir.

L'ambition d'une médecine personnalisée

Le PFMG 2025 porte l'ambition d'une médecine personnalisée. Mais le fait de devoir collecter un très grand nombre de données pour pouvoir individualiser une décision représente un paradoxe assez complexe à résoudre en droit !

Face à la volonté d'accélérer le transfert de la connaissance en clinique, les questions bioéthiques sont pour la plupart clairement identifiées. Reste à s'assurer que les questions sociétales ne seront pas éludées.

En termes d'enjeux purement juridiques, le PFMG 2025 ne soulève pas de questions nouvelles, autres que celles sur lesquelles nous travaillons de longue date dans le champ des biobanques. Certes, il entraîne un changement d'échelle, mais des outils existent déjà pour :

- l'information et le consentement sur le long cours (cas des personnes perdues de vue ou décédées) ;
- la réutilisation et le changement de statut des échantillons et des données ;
- la gestion des informations incidentes ;
- l'information à la parentèle ;
- la prise en charge des données.

Tout l'enjeu consiste donc à adapter des principes existants pour les mettre en œuvre dans le cadre du PFMG 2025, en restant dans un cadre de bonnes pratiques.

En revanche, le plan soulève des questions innovantes, concernant :

- la production et la gestion des données de masse, tant du point de vue de la majoration de la production des informations incidentes et du risque d'identification, que du point de vue de l'autoproduction des données et de celui de la valorisation des données ;
- la porosité entre le cadre de soin et le cadre de la recherche ;
- la gestion de l'incertitude et de l'évaluation du risque ;
- le cas des mineurs ;
- les avancées technologiques en thérapeutique, notamment la possibilité de modifier le génome.

Pour y répondre, il est indispensable d'aller au-delà de la dimension juridique. L'objectif étant d'être au service, dans une dimension beaucoup plus intégrée.

Cela impose aussi de clarifier les lois de bioéthique. Malheureusement, ce sujet n'intéresse pas le législateur au-delà du DPI et du DPN. Le cadre juridique mérite pourtant d'être pensé en lien avec les politiques publiques. Il ne saurait en être autrement.

Il importe également de promouvoir l'inclusion des sciences humaines et sociales, de ne pas occulter les enjeux financiers et d'inclure l'ensemble des acteurs.

Des systèmes de gestion de l'information incluant une dimension éthique doivent être développés.

Enfin, je suis convaincue qu'il faut plus largement construire une confiance éclairée avec le public.

Échanges avec la salle

Alexandre MÉJAT

Les données appartiennent au patient. Les associations de patients ont une position très claire sur ce point. Le RGPD va dans la même direction. Certes, le propriétaire de données n'est pas celui qui les valorise. Compte tenu du coût de production, de stockage et d'analyse, il est normal que la valorisation des données soit confiée aux plateformes. En tout état de cause, le propriétaire de données doit pouvoir, à tout moment, demander le retrait de ses données. C'est la position des malades et elle est indiscutable.

Emmanuelle RIAL-SEBBAG

Juridiquement, elle n'est pas indiscutable. Nous sommes d'ailleurs précisément réunis pour discuter ! En fait, je suis d'accord avec vous sur l'objectif final, mais j'observe que le raisonnement peut ne pas être celui que vous décrivez.

Alexandre MÉJAT

Par ailleurs, vous êtes passée très rapidement sur les conséquences pour la famille. J'ai découvert récemment que la loi impose à un porteur de mutation génétique qui reçoit un diagnostic d'informer l'ensemble des membres de la famille « dont on peut connaître les coordonnées ». Il peut s'agir d'un cousin que l'on n'a pas vu depuis dix, d'un grand-oncle avec qui l'on est brouillé : nous sommes tenus de les informer.

Outre un déni du secret médical, cette disposition pose des questions sur le plan biologique. Si l'on partage 50 % de son génome avec son frère, on n'en partage que 25 % avec ses cousins et 3 % avec les petits-neveux de ses cousins. Quel doit être le niveau de partage d'informations génétiques ?

Certes, certains hôpitaux ont mis en place des procédures qui évitent au patient d'informer lui-même l'ensemble des membres de sa famille dont il peut connaître les coordonnées. Il suffit que ce dernier fournisse la liste des personnes à informer. Mais ce dispositif n'existe pas partout. Sans compter qu'il pose la question

du respect du secret médical. La question de l'information de la parentèle est donc loin d'être réglée !

Pr Hélène DOLFFUS

Le patient a quand même le choix de dire qu'il ne tient pas à informer qui que ce soit ou qu'il ne connaît pas les membres de sa famille.

Emmanuelle RIAL-SEBBAG

Je viens d'effectuer trois ans de recherches sur l'information de la parentèle.

Lorsque j'affirme que cette question est réglée, je signifie qu'elle l'est au niveau du droit. Même si la mise en œuvre n'est peut-être pas encore effective, sur le plan juridique nous sommes sortis de la situation bloquante qui prévalait avant 2011. Les professionnels de santé se trouvaient alors dans une impasse : face à des pathologies héréditaires, le secret médical leur imposait de se taire.

Le secret médical n'est pas absolu. Des dérogations existent, qui figurent dans la loi. En l'occurrence, une nouvelle dérogation a été inscrite dans la loi bioéthique de 2011 pour l'information à la parentèle. Juridiquement, il n'existe donc plus de hiatus entre le secret médical et le secret professionnel d'une part et l'information à la parentèle d'autre part.

On peut ne pas être d'accord, mais on a simplement créé une dérogation. C'est le pouvoir du législateur. Du même coup, cette procédure est purement légale.

Par ailleurs, la loi distingue deux voies d'information :

- la voie principale, par laquelle le patient informe sa parentèle au degré qu'il estime être le plus pertinent ;
- la voie de l'information indirecte, lorsqu'un patient est fâché avec les membres de sa famille par exemple.

Dans la première voie, le travail du professionnel de santé consiste à tout mettre en œuvre pour convaincre le patient d'informer les membres de sa famille. La grande question, qui n'est pas réglée, est celle de la responsabilité judiciaire individuelle du patient.

Dans la deuxième voie, le médecin a la possibilité de faire une information anonymisée. Ce n'est pas idéal, car dans les faits cette information n'est jamais complètement anonymisée.

En résumé, quand je dis que cette question est réglée, c'est au regard des principes. Pour ce qui est de la mise en œuvre, nous faisons avec les moyens du bord et il reste une marge d'amélioration.



MaladiesRares

Atelier 3 :
Dépistage prénatal,
dépistage préimplantatoire
et maladies rares

CARE
'18

Introduction

Pr Sylvie ODENT
Co-rapporteur du 3e PNMR

Le diagnostic prénatal (DPN) recouvre l'ensemble des pratiques visant à diagnostiquer in utero d'éventuelles anomalies dans le cadre d'une grossesse spontanée. Initialement, les textes prévoyaient qu'il s'agissait d'anomalies « de particulière gravité ». Récemment, le comité consultatif national d'éthique (CCNE) a fait évoluer cette définition en y ajoutant la notion de dépistage thérapeutique.

Pour sa part, le diagnostic préimplantatoire (PMI) intervient lorsque la grossesse est obtenue par fécondation in vitro (FIV), avec un antécédent d'anomalie génétique, génique ou chromosomique. Le diagnostic est alors orienté vers une maladie précise et effectué dans l'éprouvette, avant la réimplantation de l'embryon.

Si, en théorie, les indications sont les mêmes dans les deux cas, les pratiques diffèrent largement sur le plan technique.

Organisation du DPI, état des lieux et perspectives

Pr Julie STEFANN

Service de génétique clinique – Génétique moléculaire, Hôpital Necker-enfants malades

Comme cela vient d'être rappelé, le DPI requiert une FIV, laquelle nécessite pour les patientes en procréation médicalement assistée une phase de stimulation hormonale comprise entre 10 et 14 jours. Lorsque les follicules sont arrivés à maturité, ils sont ponctionnés dans les ovaires en vue d'être fécondés par injection du spermatozoïde dans l'ovocyte. Les prélèvements d'embryons, ou « biopsies embryonnaires », interviennent entre le troisième et le cinquième jour de développement. Suivant la taille de l'embryon, il est possible de prélever jusqu'à une dizaine de cellules.

L'étude génétique est effectuée :

- soit par hybridation, pour la recherche d'anomalie du nombre de chromosomes ;
- soit par amplification dite PCR, pour la recherche de maladie génétique.

En général, les embryons sont transférés le cinquième jour de vie – et au plus tard le sixième jour.

Les annulations sont très nombreuses :

- en moyenne, nous perdons environ 35 % des patientes entre le début de la stimulation et le prélèvement de l'embryon, principalement en raison d'une non-réponse à la stimulation hormonale ou d'une hyperstimulation, mais également lorsque aucun embryon n'est prélevable au troisième jour de vie ;
- nous perdons également 12 % des patientes entre le prélèvement de l'embryon et le transfert, lorsqu'il n'existe pas d'embryon sain ou lorsque le seul embryon sain ne s'est pas développé jusqu'au cinquième jour de vie.

Au total, nous transférons un peu plus de la moitié des couples qui débutent une stimulation. C'est peu. Par ailleurs, lorsque nous transférons des embryons dans l'utérus d'une patiente, les chances de grossesse sont de l'ordre de 30 % et celles de ramener un bébé à la maison sont de l'ordre de 17 %. Cette faible proportion est globalement la même partout dans le monde. Cela signifie que deux tiers des couples concernés ne parviennent pas à avoir d'enfant.

Le contexte législatif dans lequel nous évoluons date de 1994, mais le décret d'application ne date que de 1998, soit 10 ans après le reste du monde.

- Le DPI est autorisé « à titre exceptionnel pour les couples ayant une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique d'une particulière gravité et reconnue comme incurable au moment du diagnostic ». Les notions de « particulière gravité » et « incurabilité » renvoient au

motif d'interruption de grossesse pour raison médicale. Il convient ici de préciser que le législateur n'a pas souhaité ouvrir au DPI ce qui ne serait pas recevable pour le DPN.

- « Les anomalies doivent avoir été préalablement identifiées chez au moins l'un des parents ». Cela signifie que nous ne faisons pas de DPI pour des risques faibles. Ainsi, un couple ayant déjà eu un enfant atteint de trisomie 21 par accident chromosomique ne relève pas du DPI.

- Le DPI est « soumis à consentement ».

- Le DPI est « limité à l'affection considérée ». Il ne permet donc pas de faire du dépistage – ce point différencie la France du reste du monde.

Cinq centres sont aujourd'hui autorisés à faire du DPI en France, à Paris, Strasbourg, Grenoble, Montpellier et Nantes. Compte tenu du faible nombre de personnes habilitées, tous connaissent des difficultés structurelles.

À Paris, les DPI sont effectués par l'hôpital Necker et l'hôpital Antoine Béchère. Les demandes de DPI sont discutées en staff pluridisciplinaire. Trois grandes notions sont examinées :

- la recevabilité de la demande ;

- la faisabilité du diagnostic ;

- la capacité à faire une FIV dans de bonnes conditions puis à transférer un embryon.

Nous refusons d'emblée un quart des demandes en moyenne, principalement parce que nous considérons que la procréation médicalement assistée est impossible ou impossible dans de bonnes conditions.

En 2017, nous avons commencé 299 cycles de stimulation, abouti à 250 ponctions et effectué 217 biopsies – ce qui a consisté à prélever 1 259 embryons. Cela correspondait à 203 couples pris en charge, dont 178 ont bénéficié d'un DPI effectif. Nous avons effectué 160 transferts de 177 embryons. Le transfert de deux embryons augmente les chances de grossesse, mais aussi les risques de grossesse gémellaire. Au total, il y a eu 47 grossesses évolutives, 44 accouchements et 55 enfants nés.

Pour les couples, les difficultés viennent principalement du fait que la procréation doit être médicalement assistée alors que la plupart d'entre eux sont fertiles, avec de faibles chances de grossesse et un nombre limité de prises en charge. En France, quatre FIV peuvent être remboursées en cas d'infertilité. En DPI, elles sont rarement plus de trois.

Par ailleurs, le coût du DPI est très élevé. À Paris, le budget dont nous disposons représente environ 256 cycles par an. Cela se traduit par 18 mois d'attente en moyenne, mais ce délai tend à se rallonger, en particulier pour les maladies monogéniques grâce aux succès du séquençage à haut débit et à la meilleure identification de maladies génétiques.

Dans le reste du monde, les principales indications pour lesquelles sont pratiqués des DPI sont le social sexing (diagnostic de sexe pour convenance) et l'aneuploidy screening (recherche d'anomalie chromosomique sur des embryons qui n'ont pas de sur-risque particulier de présenter une anomalie dans le cadre d'une FIV dans le but d'améliorer une grossesse). Ces indications ne sont pas autorisées en France, sauf dans de très rares exceptions. Les autres indications sont les maladies monogéniques et les anomalies chromosomiques.

Organisation du DPN, état des lieux et perspectives

Pr Alexandra BENACHI

Coordinateur du centre expert CPPN/CDPI, Hôpital Antoine-Béchère

Le DPN est assez bien organisé en France, au travers de 49 centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) réunis en fédération. Toute femme enceinte chez laquelle une anomalie du fœtus est découverte doit y obtenir un rendez-vous dans la semaine qui suit.

Conformément à la loi de bioéthique de 1994, le DPN s'entend des pratiques médicales, y compris l'échographie obstétricale et fœtale, ayant pour but de détecter in utero chez l'embryon ou le fœtus une affection d'une particulière gravité. Aujourd'hui, nous considérons qu'il ne doit plus être assimilé à l'IMG. C'est la raison pour laquelle, dans le cadre des discussions sur la révision de cette loi, nous avons proposé de faire évoluer cette définition comme suit : « le DPN s'entend des pratiques médicales, y compris l'échographie obstétricale et fœtale, ayant pour but d'assurer au mieux, in utero, chez l'embryon ou le fœtus, le dépistage, le diagnostic, l'évaluation pronostique et, si possible, le traitement des pathologies ou malformations pendant la grossesse ». Cette proposition a d'ailleurs été reprise par le CCNE dans son avis 129.

En 2016, 33 154 femmes ont vu leur dossier examiné au moins une fois en réunion pluridisciplinaire – soit l'équivalent de 4,3 % des naissances vivantes et une hausse de 24 % par rapport à 2013 grâce notamment aux progrès des échographies.

Dans le cadre de notre activité de génétique moléculaire, 25 881 fœtus ont été étudiés en 2016, parmi lesquels 524 étaient atteints. 346 couples ont choisi une IMG et 62 ont poursuivi une grossesse. Nous n'avons pas les données concernant les 106 autres. Cette activité est stable depuis 2012, sans augmentation des demandes.

L'IMG est proposée en cas de pathologie sévère et incurable au moment du diagnostic. Les principales indications sont les malformations ou les syndromes polymalformatifs, les anomalies chromosomiques et, beaucoup plus rarement, des pathologies génétiques infectieuses. Certaines IMG peuvent aussi être envisagées pour pathologie maternelle. L'évolution est stable d'une année sur l'autre, avec un peu plus de 7 000 cas par an. En revanche, il est intéressant de noter qu'un nombre croissant de patientes choisissent de poursuivre leur grossesse même quand une IMG aurait pu être autorisée.

La France est, avec Israël, le seul pays où une grossesse peut être interrompue quel que soit le terme, même jusqu'à la veille de l'accouchement. C'est très important, car cela permet de suivre aussi tard que possible l'évolution et d'envisager l'IMG à partir d'une certitude, donc de travailler dans de bonnes conditions. Cette possibilité est ouverte depuis la loi Mattei dite de bioéthique de 1994. En Italie, une grossesse ne peut pas être interrompue après 24 semaines. En Allemagne ou en Angleterre, il est théoriquement possible d'interrompre une grossesse au troisième trimestre, mais dans de très rares cas.

En résumé, la France dispose de véritables atouts au regard de :

- l'organisation du DPN ;
- la réglementation et la surveillance de ses activités ;
- la qualité des lois de bioéthique ;
- l'homogénéité des pratiques ;
- les liens avec les centres de référence maladie rare sur l'ensemble du territoire.

En revanche, quelques faiblesses demeurent concernant :

- la recherche ;
- les liens avec les associations ;
- la fœtopathologie.

Besoins des malades
Sandrine DAUGY
Association Génération 22

Mon exposé portera sur les besoins des personnes atteintes par la délétion 22q11.2, dite syndrome de Di George ou VCFS.

Le phénotype de ce syndrome génétique est extrêmement variable, allant de cas atypiques à des cas très sévères – y compris au sein d'une même famille. Certains symptômes apparaissent également avec l'âge. Pour toutes ces raisons, le diagnostic est difficile à poser.

Qui plus est, c'est un syndrome avec une transmission autosomique dominante : lorsqu'un parent est atteint, le risque de transmission à son enfant est de 50 %. Et souvent, le parent n'est diagnostiqué qu'après son enfant. Le DPI ou le DNP peuvent être envisagés qu'en cas d'antécédents familiaux. Or 80 à 90 % des cas sont de novo, ce qui signifie que les parents ne sont pas atteints.

Ce syndrome entraîne des anomalies du développement, avec plus de 180 symptômes. Mais lors d'une échographie, seules quelques anomalies peuvent être repérées. La plupart du temps, il s'agit d'une cardiopathie. Si le diagnostic est avéré, une IMG peut être proposée en cas d'atteinte sévère – y compris très tard dans la grossesse. Le cas échéant, nous pensons qu'un soutien psychologique est indispensable. Notre association considère que, dans tous les cas, la décision d'une IMG appartient aux couples. En 2016, 272 DPN ont donné lieu à 70 % d'IMG – avec une proportion équivalente de cas de novo et de cas hérités.

En revanche, le DNP n'apporte aucune indication sur plusieurs symptômes, notamment le déficit immunitaire ou les troubles cognitifs et psychiatriques, qui apparaissent plus tard dans le développement de l'enfant.

Par ailleurs, certains signes d'appel ne conduisent pas à rechercher ce syndrome. Une sensibilisation des professionnels semble nécessaire pour systématiser cette recherche. D'autant qu'un diagnostic précoce permet une meilleure prise en charge et une meilleure qualité de vie pour les enfants à naître, même si certains symptômes ne se manifesteront que plus tard. Un DPN permet ainsi de faire une recherche de déficit immunitaire et, si celui-ci est avéré, d'éviter d'administrer certains vaccins. Il évite aussi l'errance diagnostique et permet la prise en charge précoce des troubles psychiatriques.

Enfin, j'insiste sur l'importance de l'accompagnement psychologique des parents également, quelle que soit la période de diagnostic.

DPN/DPI : quelles avancées avec le PNMR3 ?

Pr Sylvie ODENT

Co-rapporteur du 3e PNMR

Dans le cadre de l'élaboration du PNMR3, le DPN et le DPI ont été abordés par le groupe de travail « du diagnostic à la médecine individualisée ». Il est intéressant de noter que toutes les bonnes idées ont été reprises dans le plan sorti en juillet dernier et intitulé : « partager l'innovation, un diagnostic et un traitement pour chacun ».

Ainsi que nous l'avons vu ce matin, les cinq grandes ambitions du PNMR3 sont les suivantes :

- favoriser un diagnostic rapide pour chacun ;
- innover pour un traitement de qualité ;
- améliorer la qualité et l'autonomie des malades ;
- informer et former ;
- moderniser les organisations et les financements.

Le DPN et le DPI relèvent de la première.

Par ailleurs, ces cinq ambitions sont déclinées en 11 axes de travail et 55 mesures.

L'axe 2 intéresse tout particulièrement cet atelier, puisqu'il vise à « faire évoluer le dépistage néonatal et les diagnostics prénatal et préimplantatoire pour permettre des diagnostics plus précoces ». Il s'inscrit dans le cadre de la stratégie nationale de santé 2018-2022 et de « Priorité Prévention », qui prévoient de renforcer le dépistage et de garantir l'accès au DPN.

Parmi les grandes actions de l'axe 2, peuvent être mentionnées :

- l'action 2.3 : adapter l'accès au diagnostic prénatal à l'évolution des technologies ;
- l'action 2.4 : répondre aux besoins de DPI.

Le PNMR3 détaillé est consultable sur le site du ministère de la Santé.

DPN/DPI : point de vue de l'agence de la biomédecine
Dr Pascale LEVY
ABM

L'Agence de la Biomédecine, créée par la loi de bioéthique de 2004, est un établissement public sous tutelle du ministère de la Santé. Elle est compétente dans différents domaines, notamment celui du DPN et du DPI.

Elle évolue dans un environnement institutionnel et professionnel assez large : Ministère de la Santé, ARS et autres agences sanitaires, sociétés savantes, professionnels de santé, etc. Elle entretient des contacts réguliers avec l'Alliance.

Ses missions visent à répondre à trois grands objectifs.

- Garantir la qualité et la sécurité des pratiques

Par exemple via l'autorisation et l'inspection des structures de DNP et de DPI et l'agrément de leurs praticiens.

- Garantir un accès aux soins sur l'ensemble du territoire

Par exemple via la rédaction de bonnes pratiques des CPDPN ou du dépistage et le diagnostic de la trisomie 21, mais aussi la modélisation du financement de DPI ou encore l'évaluation des activités des structures autorisées au travers des rapports annuels.

- Garantir l'information et la transparence

Via la rédaction de différents rapports d'information notamment à destination du législateur ou du Gouvernement, ou la diffusion d'informations au public au travers du site www.génétique-médicale.fr ou différents supports papier.

L'Agence a également un appel d'offres recherche, à hauteur de 400 000 euros pour l'assistance médicale à la procréation, le DPN, le DPI et la génétique post-natale, par exemple.

DPN / DPI : Questions éthiques, point de vue des malades
Bernadette ROUSILLE
Membre du comité éthique et société de l'Alliance Maladies Rares

Le comité éthique et société de l'Alliance Maladies Rares regroupe une dizaine de représentants de malades et d'experts.

Du point de vue des malades, tout ce qui va dans le sens des progrès médicaux, donc de l'amélioration des diagnostics et des traitements, doit être favorisé. Les malades participent d'ailleurs aux recherches et acceptent de transmettre leurs données. Pour autant, ils font preuve de la plus grande vigilance quant aux risques de dérives. Et ce d'autant que le DPN et le DPI peuvent poser deux problèmes éthiques essentiels : l'interruption de grossesse et l'eugénisme.

En l'occurrence, nous mettons l'accent sur le respect de quatre principes éthiques fondamentaux :

- le respect de l'autonomie des patients et de leur famille ;
- la non-malfaisance ;
- la justice ;
- le secret médical et la confidentialité.

Le respect de l'autonomie, en vertu duquel ce sont les parents qui décident et qui signent, repose sur trois exigences :

- l'information, qui doit être dispensée dans le dialogue et assortie d'un temps de réflexion ;
- le consentement, qui doit être éclairé et donner une place au droit de refuser ou de ne pas savoir (qui permet la procédure de « diagnostic d'exclusion ») ;

- l'accompagnement, au travers d'un soutien des familles avant et après la décision.

À l'instar du Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE), le comité éthique et société de l'Alliance Maladies Rares considère que la culture génétique devrait être développée dans les écoles.

Pour sa part, le respect du principe de non-malfaisance repose sur l'encadrement strict des procédures, ce qui est le cas tant pour le DPN que pour le DPI. En l'occurrence, le comité éthique et société estiment que le fonctionnement des CPDPN est relativement satisfaisant et que les critères de la gravité particulière et de l'incurabilité au moment du diagnostic constituent des garanties indispensables. Corrélativement aux principes de non-malfaisance et de bienfaisance, nous insistons constamment sur le nécessaire renfort de la politique de prise en charge du handicap.

Quant au respect du principe de justice, il passe par un accès égal au diagnostic, donc un remboursement correct par l'Assurance Maladie. Si le territoire national est assez bien couvert par le CPDPN, il l'est moins pour le DPI. Aussi préconisons-nous un renforcement des moyens, notamment pour les conseillers génétiques ou les biostatisticiens – pour lesquels il n'existe toujours pas de statut professionnel.

Enfin, le respect du secret médical et de la confidentialité peut être mis à mal par les risques de circulation non protégée des données des patients voire de marchandisation et d'utilisation par des tiers (assurance, employeur, etc.). La plus grande vigilance doit être de mise concernant la protection de la vie privée, mais aussi le droit à l'oubli. Des garde-fous et des sanctions sont indispensables, d'autant que l'accès au séquençage de nouvelle génération (NGS) facilitera le développement du DPN et du DPI, donc la détection d'anomalies ni gravissimes ni incurables, ainsi que la fourniture de données incidentes et secondaires non-prévues.

DPN / DPI et questions éthiques

Pierre-Henri Duée

Président de la section technique du Comité consultatif national d'éthique (CCNE)

La bioéthique est l'éthique appliquée aux conséquences soulevées par les progrès des sciences et techniques de la vie et de la santé. Il existe un écart entre ce qui est techniquement possible et ce qui est éthiquement souhaitable, qui légitime la réflexion éthique et questionne la notion de progrès. D'où l'importance de prendre du recul avant de légiférer, et de garder constamment à l'esprit la notion d'intérêt général.

Au titre des grands principes, nous l'avons vu dans l'exposé précédent, figure l'autonomie. Celle-ci ne doit pas être une fin en soi. Nous considérons qu'il importe d'affirmer sa dimension relationnelle. L'autonomie passe par l'accès à l'information et la liberté, mais doit aussi être complétée par les notions de solidarité et de responsabilité. L'éthique de la vulnérabilité consiste aussi à protéger les plus faibles : respecter l'intérêt de l'enfant, mais aussi faire diminuer la souffrance.

En 2018, le CCNE a organisé la consultation publique préalable à la révision de la loi de bioéthique de 2011. L'un des neuf thèmes ouverts à l'ensemble de la consultation concernait les examens génétiques et la médecine génomique. Je vous en présenterai nos principales conclusions.

Le premier semestre de l'année a été consacré au débat public et à la consultation via :

- un site Internet, qui a recueilli 29 000 participations dont 6 000 pour les tests génétiques ;
- l'audition de 154 associations dont 47 sur les tests génétiques, et 36 sociétés savantes dont 11 sur les tests génétiques ;
- 217 événements en région, dont 61 sur les tests génétiques ;
- un comité citoyen.

Puis, à compter du 25 septembre, nous avons travaillé à l'élaboration de grandes orientations en vue d'alimenter les réflexions des parlementaires. Au total, nous avons émis 50 propositions dans le cadre de notre

avis 129 – auquel vous pouvez avoir accès sur les sites des états généraux de la bioéthique ou du CCNE. La proposition de loi devrait être déposée début 2019, pour une révision de la loi au printemps prochain.

Les très nombreuses contributions sur les examens génétiques et la médecine génomique ont permis d'entendre tous les arguments et de dresser un panorama des motivations de la société, à partir de la question suivante :

- comment éviter que la recherche sur le génome, qui permet d'anticiper l'éventuelle survenue de maladies, n'aboutisse à sélectionner et déterminer les individus ?

Plusieurs pistes étaient évoquées :

- une plus grande accessibilité des analyses génomiques (mais faut-il les autoriser pour les patients indemnes de maladies génétiques connues ?) ;
- des examens difficiles à interpréter, à comprendre et à accepter ;
- le risque de l'eugénisme et la notion de médecine prédictive ;
- les nouveaux outils de la génomique, comme les ciseaux moléculaires (Crispr-Cas9). Force est de constater que cette piste n'a pas beaucoup été reprise par la société.

Plusieurs grandes attentes ont été exprimées :

- un besoin d'information sur ce que sont ou ne sont pas les examens génétiques et, plus généralement le développement d'une médecine génomique. Cela relève des missions importantes des chercheurs, des médecins, mais aussi des associations, des instances voire des journalistes ;
- le désir de conserver une liberté de choix ;
- l'accompagnement et l'encadrement des pratiques ;
- le renforcement de la politique de santé concernant le handicap.

Il est également apparu qu'il existe une tension forte au sein de la société : la crainte d'un eugénisme versus la volonté de réduire la souffrance.

Au terme de cette consultation et fort de ses 35 ans d'existence, le CCNE a rédigé 50 propositions.

L'avis 129 rappelle notamment que la médecine génomique et les examens génétiques permettent de réduire l'incidence de certaines maladies génétiques graves et ouvrent de nouvelles pistes pour des prises en charge adaptées pour les patients. Cependant, ce progrès ne doit pas s'accompagner d'une stigmatisation des porteurs de ces mutations génétiques et d'une diminution de la solidarité de notre société pour prendre en charge ces maladies.

Par ailleurs, une société incapable de reconnaître la dignité et la souffrance de la personne, enfant, adolescent ou adulte, la plus vulnérable, et qui la retranche de la collectivité en raison même de son extrême vulnérabilité, est une société qui perd son humanité.

Enfin, le sort de chaque personne est loin d'être scellé dans ses gènes.

Les 8 propositions relatives à la génétique sont les suivantes.

- Le CCNE souhaite que le diagnostic génétique préconceptionnel puisse être proposé à toutes les personnes en âge de procréer qui le souhaitent après une consultation spécialisée. Ce diagnostic préconceptionnel reposerait sur le dépistage des porteurs sains de mutations responsables de maladies héréditaires monogéniques graves, et non polygéniques, quelle que ce soit la technique utilisée : panel de gènes, séquençage de l'exome ou du génome entier. Acte médical de prévention, il serait pris en charge par l'Assurance Maladie.

- Le CCNE se propose d'examiner de façon plus approfondie les possibilités de l'extension du dépistage génétique à la population en générale. Il souhaite que soit très rapidement mise en place une étude pilote portant sur plusieurs régions et sur des tranches d'âge différentes afin d'en évaluer les conséquences en termes de santé publique, de retentissement psychologique et de coût.

- Le CCNE est favorable à l'autorisation de la recherche d'aneuploïdies, au cours des fécondations in vitro, pour les couples ayant recours au diagnostic préimplantatoire (DPI), et certains couples infertiles.
- Le CCNE souhaite qu'une nouvelle définition du diagnostic prénatal soit établie, pour être en accord avec les pratiques et possibilités thérapeutiques récemment développées in utero et à la naissance.
- Le CCNE considère qu'il serait souhaitable d'élargir le dépistage néonatal aux déficits immunitaires héréditaires.
- Le CCNE est favorable à l'autorisation des examens génétiques sur un prélèvement de patient décédé, sauf si un refus a été exprimé de son vivant.
- Le CCNE souhaite la création d'un statut des conseillers génétiques, du fait du développement exponentiel des tests génétiques, incluant des non-médecins.
- Le CCNE propose la rédaction de consentements éclairés élargis pour les analyses génétiques.

Échanges avec la salle

De la salle

J'ai contracté la toxoplasmose durant les premières semaines de ma grossesse, et mon enfant est atteint d'une maladie rare qui n'a pas été détectée à la naissance. Aurais-je dû être orientée vers un CPDPN ? Le traitement par Rovamycine a-t-il pu avoir une incidence ?

Pr Alexandra BENACHI

A priori, il n'y a pas de lien entre les deux. Tout dépend la manière dont vous avez contracté la toxoplasmose, et à quel moment. Normalement, toutes les patientes qui contractent la toxoplasmose sont adressées au CPDPN, sauf si leur médecin obstétricien est compétent en la matière. En tout état de cause, l'on aurait dû vous parler de l'amniocentèse.

De la salle

Je n'ai pas eu d'amniocentèse.

La maladie dont mon fils est atteint est le syndrome de Sturge-Weber, dont l'origine est inconnue. Comment faire avancer la recherche dans ce cas ? Est-il possible de faire un diagnostic intra-utérin ? Si oui, vers qui orienter les femmes concernées ?

Pr Sylvie ODENT

Le gène responsable du Sturge-Weber est inconnu pour l'instant. Nous suspectons qu'il s'agit de phénomènes en mosaïque, c'est-à-dire des mutations qui surviennent juste après la formation du zygote et qui n'existent que dans certaines cellules. Deux équipes y travaillent actuellement, en Belgique et à Dijon. Elles recherchent des mutations somatiques à partir des lésions angiomateuses.

Par ailleurs, ce syndrome est accidentel, de novo, donc non-hérité des parents, et somatique. En outre, le risque de récurrence est quasi nul. Le rôle du clinicien généticien est donc de rassurer les parents. Pour ma part, je ne connais pas une seule famille qui ait eu deux enfants atteints.

Enfin, le DPN est très compliqué dès lors qu'aucune mutation n'est encore identifiée. En outre, les signes morphologiques sont extrêmement rares et impossibles à détecter à l'échographie, si excellente soit-elle. Vous soulevez là les limites du prénatal.

Pr Sylvie ODENT

Les mères pensent toujours que c'est leur faute. Mais il n'existe pas toujours de raison, et nous n'avons pas toujours la réponse. Le cas échéant, je pense qu'il est important de le dire clairement.

De la salle

Pouvez-vous préciser quand intervient le diagnostic préconceptionnel ?

Pr Sylvie ODENT

Le diagnostic préconceptionnel (DPC) concerne les couples qui ont un projet de grossesse.

Pierre-Henri DUÉE

Il existe déjà pour prévenir une pathologie chez un enfant en cas d'antécédent. Notre suggestion serait de l'étendre à ceux qui veulent, pour une liste de gènes.

Pr Alexandra BENACHI

Il ne permettra pas de rechercher les pathologies extrêmement rares pour tous les couples qui désirent un enfant – ne serait-ce que pour une question de coût.

Pour le DPN, il n'existe pas de liste de gènes. Chaque cas est différent. Une IMG peut ainsi être proposée dans une famille mais pas dans l'autre.

Pr Julie STEFANN

Nous parlons bien de diagnostic. Aujourd'hui, le DPC est autorisé quand il est à visée diagnostique ciblée, quand on sait ce que l'on recherche – par exemple si votre sœur a eu un enfant atteint d'une mucoviscidose. Les discussions portent aujourd'hui sur son extension aux personnes sans antécédent de maladie génétique, dans une visée de dépistage. Actuellement, en France, nous ne faisons pas de dépistage génétique.

De la salle

Une fois que les embryons sont réimplantés après un DPI, quand le diagnostic est-il connu ?

Pr Julie STEFANN

Nous prélevons les embryons puis nous faisons la biopsie d'une cellule, sur laquelle nous effectuons un test génétique. Si l'embryon est sain, on le réimplante. S'il est atteint, on le détruit. Normalement, nous transférons l'embryon au cinquième jour de vie. Pour ce faire, nous tentons de rendre un résultat dans les 24 heures.

De la salle

Existe-t-il une liste des pathologies ouvrant droit au DPI ?

Pr Julie STEFANN

Il n'existe pas de liste a priori. Le cadre légal est le même que pour le DPN ciblé. En revanche, il existe une liste a posteriori puisque tout DPI effectué en France est déclaré à l'Agence de Biomédecine.

De la salle

Plusieurs familles avec un syndrome d'Ehlers Danlos vasculaire ont demandé un DPI, mais elles n'ont pas reçu la même réponse.

Pr Julie STEFANN

Un DPI pour cette pathologie ne saurait être refusé au motif de la gravité. L'indication n'est pas le seul critère. La patiente doit avoir de bonnes chances de succès en FIV, donc être jeune.

Pr Sylvie ODENT

L'on observe parfois, d'un centre à l'autre, une absence de consensus concernant certains indicateurs. Cela reflète la complexité du sujet ! Il n'existe pas de règle stricte. Tout dépend du contexte familial, de l'expressivité de la maladie ou du ressenti dans la famille. Chaque histoire est singulière. Une grille de lecture commune permettrait peut-être d'homogénéiser les pratiques et la démarche de raisonnement.

Bernadette ROUSILLE

Pouvez-vous revenir sur les patients qui font le choix de poursuivre la grossesse ? Le font-ils malgré l'attestation d'IMG ?

Pr Alexandra BENACHI

Certains le font alors qu'ils auraient pu demander une IMG, qui leur aurait été accordée. Ceux qui poursuivent la grossesse malgré une attestation d'IMG le font le plus souvent pour des raisons religieuses. D'autres, enfin, changent d'avis en cours de processus. Le fait que nous puissions interrompre la grossesse tardivement permet aux couples de prendre le temps nécessaire dont ils ont besoin pour se décider. Les patients ont, qui plus est, le droit de changer d'avis. Nous leur laissons le temps de le faire s'ils le souhaitent.

Bernadette ROUSILLE

C'est très rassurant.

Pr Sylvie ODENT

Il ne faut pas oublier que ce sont les couples qui demandent l'IMG. Une attestation suit toujours une demande.

Bernadette ROUSILLE

Il est envisagé d'étendre le DPI aux aneuploïdies. J'avais pourtant l'impression que c'était déjà le cas.

Pr Alexandra BENACHI

Ce DPI est autorisé en Europe, mais pas en France.

Bernadette ROUSILLE

Est-ce à dire que l'examen de la trisomie intervient plus tard ?

Pr Alexandra BENACHI

Pour moi, c'est du dépistage et non du diagnostic.

Pr Julie STEFANN

C'est un débat. Le sujet n'est pas simple. Dans les embryons très précoces, de très nombreuses anomalies chromosomiques ne touchent pas le chromosome 21 mais tous les autres. La principale d'entre elles, par exemple, touche le chromosome 16 – qui n'est pas un problème, puisque dans ce cas, l'embryon ne se développe pas. Faut-il vraiment rechercher toute sorte d'anomalies, alors que les tests ne sont pas si fiables que cela et n'ont qu'une valeur prédictive ? L'on peut ainsi trouver une anomalie chromosomique dont on ne peut pas dire si elle est présente dans toutes les cellules du reste de l'embryon. À l'inverse, ce n'est pas parce que vous ne trouvez rien sur l'échantillon que vous pouvez garantir que l'embryon n'a rien.

Pr Sylvie ODENT

De nombreux centres vérifient le caryotype à l'occasion d'un DPN de mucoviscidose ou d'amyotrophie spinale, si le matériel est suffisant. Cela permet de vérifier l'absence de trisomie 21. Cette pratique n'est pas officielle, mais très courante. Pour le DPI, c'est plus discuté.

De la salle

Vous avez évoqué 24 mois d'attente : quels sont les critères de sélection ?

Pr Julie STEFANN

Nous procédons par ordre d'arrivée.

De la salle

À quel moment de la grossesse peut-on faire un DPN ?

Pr Alexandra BENACHI

Tout dépend des cas. Pour les maladies génétiques, la biopsie du trophoblaste (futur placenta) doit théoriquement avoir lieu entre 11 et 14 semaines d'aménorrhée. Mais si une anomalie apparaît à l'échographie du cinquième mois ou du troisième trimestre, on entre dans le DPN à ce moment-là.

De la salle

La femme doit-elle alors nécessairement accoucher ?

Pr Alexandra BENACHI

Non. Si l'enfant est atteint et si le couple a fait cette démarche dans le but d'interrompre la grossesse le cas échéant, nous effectuons une aspiration jusqu'à 14 semaines d'aménorrhée. Au-delà, nous procédons différemment pour ne pas endommager l'utérus.

De la salle

Si une grossesse se produit après un DPI, faites-vous un DPN au premier trimestre ?

Pr Julie STEFANN

Nous ne faisons quasiment jamais de vérification en DPN. Dans les faits, cela doit concerner un ou deux couples par an. Cela étant, le dépistage d'anomalies durant la grossesse est le même que pour toutes les autres grossesses.

Par ailleurs, nous informons les couples qu'il existe un petit risque d'erreur du DPI.

De la salle

En cas d'IMG, est-il normal de systématiquement demander aux parents d'autoriser une autopsie du fœtus ?

Pr Sylvie ODENT

Si l'IMG a été proposée suite au diagnostic de mucoviscidose sur un fœtus dont l'un des parents est aussi porteur de la maladie, on ne demande pas d'autopsie, qui ne présenterait aucun intérêt. En revanche, si l'on détecte un enfant polymalformé pendant la grossesse et qu'il y a une décision d'IMG, l'autopsie est extrêmement importante pour mieux étiqueter l'origine du syndrome polymalformatif et informer le couple du risque encouru ou non lors d'une nouvelle grossesse, ou si un DPI est possible.

De la salle

Pour la maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT), le DPI et le DPN sont autorisés à Strasbourg mais pas à Paris.

Pr Julie STEFANN

Pour le DPI, cela s'explique par des contraintes techniques et non par des raisons éthiques. En effet, les différents centres se sont réparti les indications. À Paris, nous sommes principalement axés sur les pathologies pédiatriques, parce que c'était notre recrutement principal, tandis que Strasbourg avait davantage un recrutement neuromusculaire. Quant au DPN, je n'ai jamais eu de demande pour cette maladie car les familles sont prises en charge par la Pitié Salpêtrière.

Pr Sylvie ODENT

Dans mon CHU, nous avons déjà reçu des demandes pour des CMT, mais de façon très marginale, et nous en avons accepté quelques-unes. Chaque dossier est discuté au cas par cas en fonction du contexte familial, de la gravité et du ressenti de la maladie.

De la salle

Comment juge-t-on de l'état du matériel reproductif pour prononcer l'éligibilité ou non au DPI ? Que se passe-t-il, par exemple, si l'on fait le test en phase d'insuffisance ovarienne précoce ? Peut-on faire un nouveau test ultérieurement ?

Pr Alexandra BENACHI

Lorsque l'on considère qu'une patiente a une insuffisance ovarienne, c'est que les tests ont été très parlants. Dans ce cas, des follicules ne poussent pas. L'appareil reproductif féminin dispose d'un stock d'ovules qui ne fait que décroître. Stimuler une patiente avec une insuffisance ovarienne ne serait pas un service à lui rendre. En effet, il faudrait lui donner beaucoup d'hormones pour avoir beaucoup d'ovocytes alors qu'au final, il n'y aura pas suffisamment d'embryons pour effectuer un diagnostic. Mieux vaut tout de suite dire que l'indication n'est pas bonne plutôt que de donner de faux espoirs.

De la salle

Dans le cadre de la révision des lois de bioéthiques, la question de l'incitation à l'avortement lorsque l'on considère que les parents ne seront pas en mesure d'élever leur enfant a-t-elle été abordée ? En Irlande, il existe même des pratiques de stérilisation forcée, notamment pour les personnes atteintes du syndrome de l'X fragile. Quelle est la position du CCNE et de la France sur ces sujets ?

Pierre-Henri DUÉE

L'avis 129 n'aborde pas ces sujets. Cela étant, une association de patients peut nous saisir sur telle ou telle question. N'hésitez donc pas à écrire au CCNE, qui décidera de réfléchir ou non à cet axe. Dans tous les cas, nous vous répondrons.

Pr Alexandra BENACHI

Il n'existe pas de politique de stérilisation. Nous essayons au maximum d'informer les familles et de nous adapter au mieux en fonction de l'état du parent atteint de l'anomalie. Parfois, les jeunes femmes ne se rendent pas compte de ce qui attend leur enfant.

De la salle

Le cas échéant, l'avortement est-il considéré comme une IVG ou une IMG ?

Pr Alexandra BENACHI

En général, lorsqu'il s'agit d'une pathologie maternelle, c'est une IMG. Chaque situation est discutée au cas par cas. Aucune généralisation ne saurait être faite. Très souvent, il arrive que les deux parents soient dans la même institution et sous tutelle. Ils ne peuvent donc rien signer.

De la salle

Il me semble important, malgré tout, de prendre en compte la capacité d'expression du ressenti. Notre société n'est pas adaptée aux personnes différentes. Pourtant, ces personnes ressentent les choses.

Pr Alexandra BENACHI

Bien sûr, mais il faut aussi penser à l'enfant à venir, dont il faudra s'occuper. Notre rôle de professionnels de la périnatalité consiste à nous assurer que l'enfant pourra être pris en charge correctement. Encore une fois, chaque situation doit être gérée au cas par cas.

Pierre-Henri DUÉE

Il est primordial, pour le CCNE, de s'appuyer sur les professionnels de santé experts du domaine, mais aussi sur des biologistes ou des juristes. L'objectif est de bénéficier de regards croisés multidisciplinaires.

De la salle

Qui décide en dernier ressort de la particulière gravité pour un DPI, notamment lorsque l'on n'est pas sûr de la pénétrance de la maladie ?

Pr Julie STEFANN

La quasi-totalité des maladies génétiques ont une très grande variété d'expression. D'où la difficulté du conseil génétique : ce n'est pas parce que vous portez la mutation que vous serez malade, ni que vous aurez une forme sévère. C'est la raison pour laquelle nous vous écoutons sur votre vécu et sur ce que vous

voulez faire pour vos enfants, et nous vous expliquons nos limites. Êtes-vous prêts à aller jusqu'à l'IMG s'il apparaît que votre bébé est porteur de l'anomalie sans que l'on sache quelle gravité aura la maladie chez lui ? En moyenne, je l'ai dit, deux tiers de couples n'ont pas d'enfant à l'issue du processus.

Nous sommes capables de dire si un bébé est ou non porteur d'une anomalie génétique, mais nous ne pouvons pas dire s'il sera malade ou pas. C'est aux parents de décider. Certes, si une demande nous semble déraisonnable, nous le faisons savoir. Mais la décision ne nous appartient pas.

De la salle

Lorsque les adhérents de notre association sur la maladie de Strümpell-Lorrain nous demandent un avis, doit-on les inciter à s'adresser directement au centre de Strasbourg ? C'est l'exemple type d'une maladie à gravité très variable.

Pr Sylvie ODENT

Il n'est pas nécessaire de se rendre d'emblée à Strasbourg. Des informations peuvent être obtenues localement par un spécialiste de la maladie ou un généticien. En revanche, pour cette indication, le DPI est effectué à Strasbourg.

De la salle

Le dossier peut-il être constitué ailleurs qu'à Strasbourg ?

Pr Sylvie ODENT

Oui. Les généticiens des différents centres travaillent en relais les uns des autres.

De la salle

Êtes-vous limités par le délai que met le laboratoire de génétique qui effectue le test à délivrer le résultat ?

Pr Julie STEFANN

Tout dépend de l'étape du processus. Comme je l'ai précisé, nous nous prononçons sur dossier, sur l'éligibilité et la faisabilité de la demande. Ensuite, lorsque nous avons reçu les couples en consultation pluridisciplinaire, nous lançons des études sur des cellules circulantes des patientes pour simuler le DPI. Cela signifie qu'avant d'effectuer le test sur l'embryon, une longue phase de mise au point est nécessaire. En général, elle dure un à deux mois.

De la salle

De quoi débattiez-vous lorsque vous vous réunissez à la fédération des CPDPN ? Quelles sont les questions qui vous divisent, sur le plan sociétal et éthique ?

Pr Alexandra BENACHI

Actuellement, nous discutons par exemple de l'utilisation du diagnostic non-invasif sur l'ADN fœtal : implantation des tests, accès pour les patients, lecture des résultats, etc. Lors de notre dernière réunion, nous avons rédigé un courrier commun à l'attention de la DGS, demandant que le test soit remboursé plus rapidement. Un autre sujet polémique concerne les centres d'IVG qui nous contactent lorsque des patientes ont dépassé la date mais sont en détresse.

De la salle

La situation est-elle la même en France et à l'étranger ?

Pr Alexandra BENACHI

En France, les soins sont gratuits. C'est un gage de qualité pour la médecine génétique.

De la salle

J'ai trois enfants, dont un atteint de la sclérose tubéreuse de Bourneville. Lorsque mon autre fils m'a annoncé que sa femme était enceinte, je lui ai demandé s'il avait effectué un test pour savoir s'il était lui aussi

atteint de la maladie de son frère. Il m'a répondu par la négative, précisant qu'il irait voir un généticien quand il envisagerait d'avoir un deuxième enfant.

Pr Julie STEFANN

Chaque situation est singulière ! Votre témoignage renvoie à la notion d'autonomie.



MaladiesRares

Atelier 4 :
Errance diagnostique
dans les
maladies rares

CARE
'18

Introduction
Catherine DERVIEUX
Membre du Bureau de l'Alliance Maladies Rares

Dans le domaine de l'errance diagnostique, l'Alliance Maladies Rares, voix des malades, se bat non seulement pour ceux qui n'ont pas encore de diagnostic mais aussi pour ceux dont la maladie ne s'est pas encore manifestée. En effet, si on se réfère au chiffre communément admis de 1 personne sur 20 concernée par une maladie rare et qu'on applique ce chiffre à l'ensemble des futurs malades, on peut avancer qu'une personne sur les 20 qui tomberont malades dans l'avenir, risquera de subir une errance diagnostique.

Par expérience, nous savons combien le diagnostic est important pour :

- nommer le problème, ce qui est très important psychologiquement ;
- mettre en place une prise en charge ;
- éviter les erreurs de prise en charge ;
- profiter d'un conseil génétique éclairé, le cas échéant ;
- faciliter l'inclusion dans la société.

Dans un système de santé prônant l'équité, un futur patient atteint d'une maladie rare devrait idéalement avoir un parcours équivalent à celui pour lequel le diagnostic d'une maladie commune a été posé. Ainsi, les délais de prises de rendez-vous devraient être corrects et le nombre de consultations devrait être raisonnable. Nous savons pourtant qu'il n'en est rien.

Ne serait-ce que parce que, contrairement aux cancers qui, s'ils peuvent toucher n'importe quel organe, ont tous une caractéristique commune (la prolifération anarchique de cellules), il existe autant de causes que de maladies rares. Les professionnels de santé de premier ou deuxième recours ne pensent pas toujours à une maladie rare et, même s'ils y pensent, ils ne savent pas toujours où orienter le malade.

Le PNMR3 permettra-t-il une réelle avancée en la matière ? La volonté est bien là : « à l'issue du PNMR 3, les seules personnes sans diagnostic précis au plus tard un an après la première consultation d'un spécialiste se limiteront à celles en impasse diagnostique pour lesquelles l'état de l'art ne permet pas d'aboutir à un diagnostic précis ».

Pour concrétiser cette ambition, le Plan repose sur :

- un objectif : structurer et uniformiser la démarche diagnostique ;
- des actions : prendre en charge toutes les personnes suspectes de maladies rares dans les centres de référence, structurer l'offre de diagnostic génétique et non-génétique, mettre en place un observatoire du diagnostic, organiser et systématiser les réunions de concertation pluridisciplinaires.

En outre, le PNMR 3 confère aux associations une place et un rôle dans les lieux d'expertise. À nous, donc, de travailler en collaboration avec les autres acteurs des maladies rares, afin que :

- les maladies rares soient prises en compte par les professionnels de santé non-spécialistes de maladies rares ;
- le fléchage vers les lieux d'expertise soit lisible ;
- les malades suspects de maladie rare soient pris en charge par les centres de référence et le bon centre de référence dans un délai acceptable ;
- les résultats soient communiqués dans un délai acceptable.

« Ensemble, soyons plus forts ! » Sans les médecins, les professionnels de santé, les acteurs publics et la plateforme des maladies rares, nous n'avancerons pas.

Quels outils pour lutter contre l'errance diagnostique ?

Dr David GENEVIÈVE

Réseau Maladies Rares Méditerranée

Je vous prie d'excuser l'absence du Dr Delphine Héron, qui devait dresser l'état des lieux et présenter les perspectives de la lutte contre l'errance diagnostique.

• État des lieux

ERRADIAG et Eurordis ont conduit deux études très importantes concernant l'errance diagnostique, dont il ressort que le délai moyen de diagnostic est d'un an et demi, mais supérieur à cinq ans pour 1 patient sur 4.

En France, 20 à 25 % des patients (soit 800 000 personnes) n'ont pas de diagnostic. Or l'absence de diagnostic signifie, sur le plan médical :

- pas de soins adaptés ;
- pas de reconnaissance du handicap,
- pas de conseil génétique.

Sur le plan socio-médical, cela se traduit par :

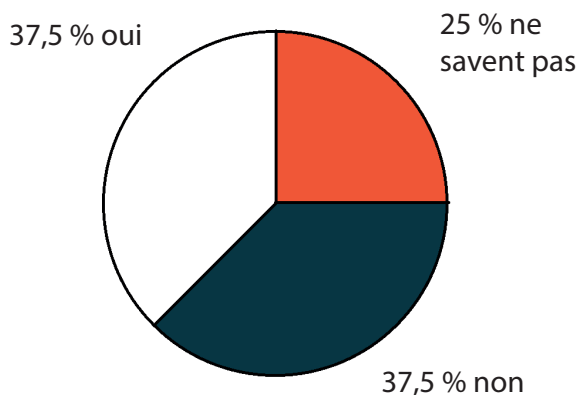
- une « odyssee du diagnostic » ;
- des démarches administratives peu ou pas efficaces ;
- des difficultés de compréhension patients / soignants.

Qui plus est, outre les malades en errance diagnostique, plus de 260 000 personnes ont un mauvais diagnostic. Cette situation entraîne, du point de vue des patients :

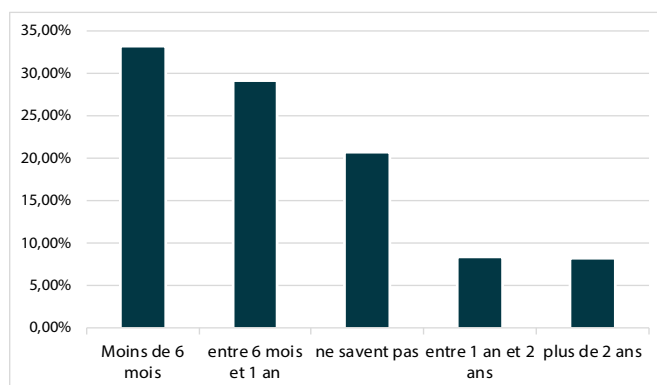
- une véritable maltraitance, puisque la personne ne reçoit pas les bons soins et passe des examens inutiles ;
- une iatrogénie inutile ;
- une absence de reconnaissance du handicap le cas échéant ;
- un conseil génétique erroné ;
- une incompréhension patients / soignants qui peut donner lieu à des démarches administratives inutiles.

Par ailleurs, dans le cadre d'une enquête régionale, 75 CRMR / CCMR ont été interrogés en Occitanie Est en 2018. Ceux qui ont répondu (64 %) estiment à 36% en moyenne le taux de faux diagnostic. Les principaux autres résultats sont les suivants.

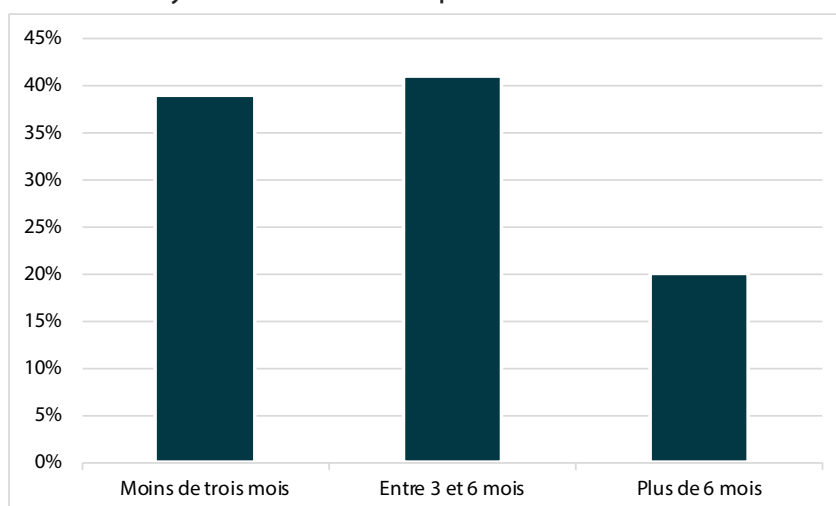
- « Les patients qui dépendent de votre CRMR / CCMR ont-ils du mal à vous identifier ? »



- « Quelle est la durée moyenne d'attente pour identifier le bon CRMR / CCMR ? »



- « Quel est votre délai moyen de rendez-vous pour une consultation ? »



Concernant l'accès aux examens permettant le diagnostic, moins de la moitié des centres interrogés sont en capacité d'effectuer des examens génétiques, notamment pour des raisons de coût. En revanche, la plupart d'entre eux peuvent faire passer des examens non-génétiques, d'autant que ceux-ci sont remboursés par la Sécurité Sociale. En l'occurrence, le remboursement est un réel facteur d'errance diagnostic.

• Actions et perspectives

Les PNMR 1 et 2 visaient à limiter l'errance diagnostique en créant des guichets. De fait, aujourd'hui en France, la structuration nationale est réelle et l'offre inégale. Mais la visibilité de ces guichets que sont les CRMR et les FSMR est très faible.

Ces outils entraînent deux difficultés supplémentaires que l'on n'aurait jamais imaginées :

- d'une part, la production d'éléments de communication par les CRMR et les FSMR a fini par laisser place à un véritable brouhaha ;
- d'autre part, les documents diffusés sont si nombreux que le patient ne sait plus auxquels se référer.

À la demande de l'Alliance Maladies Rares et sous l'impulsion du Pr Pierre Sarda, nous avons réfléchi à une solution permettant de limiter ces écueils et créé un réseau de santé régional chargé de :

- faire le lien entre la ville et l'hôpital ;
- standardiser et hiérarchiser les documents existants.

Ce réseau régional (www.reseau-maladies-rares.fr) propose de très nombreux outils.

Un médecin régulateur maladies rares est présent dans le réseau de santé afin d'aider le premier recours à orienter le patient dans le bon CRMR / CCMR via un guichet unique. Il sera également en relation avec les plateformes territoriales d'appui (PTA) en cours de mise en place. Un réseau spécifique existe depuis 2009 pour les maladies rares.

Par ailleurs, au-delà de l'accessibilité au bon guichet, il importe de recevoir un bon diagnostic. Le Plan France Médecine Génomique 2025 (PMFG 2025) permettra de garantir une certaine équité d'accès aux examens génétiques sur le territoire. C'est un outil majeur pour les maladies rares puisqu'en l'état actuel des connaissances, 80 % sont d'origine génétique – et cette part pourrait augmenter avec l'avancée de la recherche.

Un diagnostic génétique de précision est toujours meilleur qu'une hypothèse clinique, si forte soit-elle. Pour les maladies génétiques, seule la preuve biologique permet d'asseoir le diagnostic.

Les examens génétiques présentent malgré tout des limites. Ainsi, nous savons que chaque être humain

compte deux fois 20 000 gènes et 46 chromosomes, mais nous ne lisons correctement qu'un quart des gènes. En effet, nous ne connaissons la fonction que de 5 000 d'entre eux, dont 3 600 auxquels des maladies humaines sont rattachées (dont on évalue le nombre entre 7 et 8 000). En outre, 4 à 5 nouvelles maladies génétiques sont identifiées chaque semaine, ce qui représente 100 nouveaux gènes par an. Grâce aux outils de Big Data, nous espérons que le Plan France Médecine Génomique 2025 nous permettra de nous adapter à cette accélération des informations. À défaut, le risque existera de passer de « sans diagnostic » à « impasse diagnostique ».

• L'observatoire dynamique de l'impasse diagnostique

A la demande de l'Alliance Maladies Rares, a été mis en place avec le PNMR3 un observatoire dynamique de l'impasse diagnostique, adossé au comité de pilotage des filières (action 1.4).

Il a pour missions de :

- s'assurer qu'il existe une surveillance technologique, clinique et éthique permettant de ne pas perdre de vue les patients sans diagnostic ;
- garantir un accès au diagnostic pour les membres de la famille ;
- s'assurer que les maladies rares ne sont pas oubliées dans le PMFG 2025 ;
- s'assurer qu'il existe des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) d'amont et d'aval dans toutes les structures.

L'observatoire jouera un rôle épidémiologique, l'objectif étant de diminuer le nombre de personnes en errance ou en absence de diagnostic.

Le PNMR3 prévoit 15 M€ pour l'observatoire sur cinq ans. Il faut donc réfléchir aux organes de pilotage, à la déclinaison en filières et au parcours d'une filière à l'autre. Prenons l'exemple d'un enfant qui présente des difficultés d'apprentissage, une malformation cardiaque, une fente du palais et des troubles de la régulation du calcium : de quel CRMR et de quelle filière dépend-il ? Quelle structure sera capable d'assurer la coordination nécessaire à une bonne prise en charge ?

En résumé, nous l'avons vu, lutter contre l'errance diagnostique, c'est :

- arriver au bon guichet, donc être bien informé (ce qui passe par une rationalisation de la communication, donc des campagnes nationales) ;
- recevoir le bon diagnostic (le PMFG 2025 est un bon outil, qui permettra d'avancer. Mais il faudra impérativement disposer des 12 plateformes envisagées) ;
- passer les bons examens (dès lors qu'on ne rattache que 5 000 maladies à un gène, par exemple, est-il vraiment utile de faire un exome ?) ;
- recevoir la bonne prise en charge (la principale difficulté, une fois que l'on a un bon diagnostic, est de savoir où se trouvent les bons professionnels de santé. Un travail de maillage territorial s'avère donc indispensable. Le réseau de santé est un premier pas vers ce maillage).

Utiliser les nouvelles technologies est très important également, comme :

- la banque nationale des maladies rares (BNDMR) ;
- le partage de données à l'international – qui permet d'accélérer le diagnostic ;
- les outils de e-santé (phénotype en ligne, par exemple).

Mais force est de constater que le « choc de simplification » n'est pas encore une réalité ! Sans compter les autres freins :

- insuffisance des moyens humains ;
- barrières entre les filières ;
- formation des professionnels parfois pas assez solide ;
- manque de généticiens cliniciens.

Comment structurer la démarche diagnostique dans les maladies rares ?

La démarche diagnostique est au cœur du parcours de soins, qui va du médecin de première ligne (souvent le médecin traitant) au spécialiste, en passant par le médecin de recours. Ce parcours permet de passer du plus simple ou fréquent au plus complexe et au plus rare – ce qui impose de hiérarchiser, de structurer, d'adapter.

Doit-on faire un séquençage d'exome au premier patient venu à partir d'une goutte de sang prélevée sur le bout du doigt comme pour une glycémie capillaire ? Sans doute pas. L'on a parfois tendance à imaginer que l'on fera de la génétique à tout le monde, mais il s'avère indispensable délaborer une stratégie.

Le PNMR3 et le PFMG 2025 traitent tous deux de la démarche diagnostique :

- le premier vise à structurer et uniformiser la démarche diagnostique – c'est une véritable gageure, en l'absence de cause commune à toutes les maladies rares. Il aborde également la notion de consentement électronique interactif, pour faciliter les procédures administratives et fluidifier les circuits ;
- le second vise une démarche diagnostique plus précise (« diagnostic de précision ») et la constitution de panels de gènes grâce au NGS (Next Generation Sequencing).

Pourquoi se soucier de l'errance diagnostique ? Une enquête relative aux arthrites juvéniles idiopathiques montre que le délai de diagnostic est de plus en plus long. Peut-être parce qu'une plus grande quantité de ces pathologies sont diagnostiquées ? En tout état de cause, cet allongement interroge peut-être en corrélation avec un plus grand nombre de malades diagnostiqués.

Qui doit-on former ? Qui doit savoir qu'il est en face d'une maladie rare : le médecin en première intention, en seconde intention, le patient directement ? Nous avons besoin de structurer l'accès au recours. Le maillage des 23 FSMR est plutôt bon, mais il n'est pas connu.

Quand diagnostiquer ? Le plus tôt possible, pour lutter contre l'errance. L'idée même de maladie rare n'est pas familière. Il existe plusieurs campagnes d'information, qu'il serait utile de centraliser. La question « et si c'était une maladie rare ? » doit être largement diffusée auprès du grand public.

Comment s'y prendre ? L'actuel programme de formation des médecins ne compte pas un seul cours sur les maladies rares. Intégrer ce concept, de même que la culture du doute, au sein de la formation initiale serait très précieux. C'est difficile, car comment parler de toutes les maladies rares ? Nous envisageons de recourir à des témoignages de patients, souvent très marquants. Par ailleurs, un DU maladies rares existe depuis deux ou trois ans, de même que des DU sur la médecine de précision. Des tutoriels peuvent aussi être utilisés sur les réseaux sociaux. Du côté de la recherche, la culture des essais cliniques s'applique difficilement aux maladies rares. Il faut donc revisiter la manière de penser les essais cliniques, afin qu'un patient unique puisse servir de contrôle. Ce serait un véritable changement de paradigme.

Il importe d'organiser l'avis de recours, via :

- les médecins experts de proximité ;
- la télémédecine ;
- les RCP.

Au sein de notre filière, nous avons instauré une RCP nationale constituée de quatre à cinq médecins de trois spécialités différentes. L'avis rendu par le collège d'experts est toujours meilleur qu'un avis rendu par un individu.

Il importe également de structurer la démarche diagnostique :

- avec les soignants et les patients ;

Pour être efficace, une stratégie de sensibilisation doit combiner :

- efficacité dans la proximité ;
- mutualisation des moyens et des supports.

• Information

Outre la sensibilisation, l'information a toute son importance également.

Le dispositif actuel d'information s'articule autour de deux volets :

- Orphanet, portail d'information sur les maladies rares en France et en Europe ;
- la plateforme d'écoute spécialisée Maladies rares Info Services et, plus globalement, le dispositif associatif (Alliance Maladies Rares, CIF, FSMR).

Orphanet est rédigé en 7 langues et comptabilise 800 000 visiteurs uniques par mois, depuis plus de 230 pays – le premier étant la France. Ce dispositif permet d'apporter de la visibilité aux autres acteurs. Cela étant, la stratégie ne doit pas systématiquement consister à tout centraliser. Par ailleurs, Orphanet construit et actualise une nomenclature de ces maladies et les classe. Cela permet notamment de trouver un CRMR / CCMR lorsque l'on suspecte une « maladie neurologique » ou un « syndrome malformatif », par exemple, même en l'absence de diagnostic précis.

De façon générale, la notion de guichet unique d'information est très intéressante, à condition que cet outil ne se surajoute pas au reste. En fait le véritable portail unique est Google ! Mieux vaudrait donc élaborer une stratégie de référencement ciblé et pertinent. Aujourd'hui, si vous cherchez « maladies rares » ou « maladie rare » sur Internet, le site de Doctissimo ressort parmi les premiers liens. Ce site n'a pourtant pas actualisé ses informations sur les maladies rares depuis le PNMR 2 !

Sur le site d'Orphanet, les médecins, les autres professionnels de santé et les malades peuvent avoir accès à diverses informations textuelles, sur les maladies rares en général comme sur des maladies précises, notamment au travers de :

- l'Encyclopédie Orphanet Professionnelle (EOP), qui propose des critères de recherche d'articles ;
- l'Encyclopédie Orphanet Grand Public (EOGP), qui n'est toutefois plus mise à jour depuis 2015 faute de financements ;
- l'Encyclopédie Orphanet Handicap (EOH).

Un catalogue de services permet de localiser l'expertise en France et en Europe, par maladie ou par groupe de maladies. Il est élaboré à partir des fichiers fournis par la DGOS.

Enfin, Orphanet propose deux applications mobiles : « Urgence » et « Handicap ».

• Formation

Il existe déjà une formation initiale de deux heures en premier cycle d'études de médecine, ainsi que des formations diplômantes et des formations continues en présentiel ou en e-learning.

Il importe désormais de structurer l'offre d'information en 2e et 3e cycles, et d'introduire des volets maladies rares dans tous les modules de développement personnel continu. En effet, il existe des formes rares de diabète ou de cardiopathie par exemple.

• Perspectives

Finalement, les trois mots-clés de la lutte contre l'errance diagnostique seraient :

- la **coordination**, qui passe par une interconnexion des dispositifs, une complémentarité de l'écosystème d'information et une coordination de la production d'informations ;
- la **collaboration**, qui requiert par le partage et l'harmonisation des méthodes et des missions, en France comme à l'échelle européenne ;
- la **proximité**, dont une stratégie efficace consisterait à franchir la porte des cabinets des médecins

et à introduire les maladies rares dans les dispositifs de DPC non-rares.

Franchir la porte, et la bonne, est une première étape indispensable. Même si elle ne suffit pas.

Dr Nelly DEQUIDT
Conseillère médicale à la direction de la stratégie de l'ARS Grand-Est

En tant que médecin gynéco-obstétricienne, j'ai toujours été passionnée par la génétique. En outre, je crois à l'importance du diagnostic. Faire émerger la cause de la maladie permet de mieux accompagner le patient et de mieux le traiter. Au cours de ma carrière, j'ai également eu la chance d'effectuer de la prévention, domaine peu exploré et dans lequel il reste tant à faire, dans toutes les spécialités. Aujourd'hui, je suis médecin-conseil à l'ARS Grand-Est, notamment en charge de participer à l'élaboration du schéma régional d'orientation sanitaire (SROS) en matière de génétique.

Dans le cadre de ces travaux, nous avons dressé un état des lieux visant notamment à mettre en lumière les acteurs locaux. En effet, dans tous les laboratoires et les CHU dans lesquels nous nous sommes rendus, nous n'avons rencontré que des professionnels passionnés. Malheureusement, leurs travaux ne sont pas suffisamment valorisés – sans doute parce qu'ils sont à la fois très techniques et très spécifiques. Comme nous l'avons vu ce matin, les consultations de génétiques sont peu nombreuses en France, et pas toujours très visibles. Sans compter que le manque de personnel, notamment de conseillers en génétique, allonge les délais d'attente.

J'ai également eu la chance de croiser le chemin d'Isabelle Thuault-Vernet, déléguée régionale de l'Alliance Maladies Rares Grand-Est, qui n'a cessé d'œuvrer pour montrer l'intérêt d'élaborer un parcours de santé « maladies rares » dans le cadre de la Stratégie Nationale de Santé. Grâce à la forte participation et la coopération totale des associations, des acteurs de terrain et de l'ARS, nous avons pu co-écrire ce parcours.

À l'époque, j'étais rattachée à la Direction du médico-social et j'avais pu assister à la mise en place d'un service d'accompagnement spécialisé (SAS) handicap rare dans le cadre du premier schéma national d'organisation sociale et médico-sociale pour les handicaps rares (GNCHR). Cela m'avait donné l'opportunité de rencontrer des associations et de me nourrir de leurs connaissances, alors que j'étais complètement novice dans le domaine. Leur éclairage constitue une ressource absolument extraordinaire !

J'ajoute que dans le Grand-Est, nous avons un réseau handicap rare qui a, lui aussi, permis de véritables avancées. Lorsque les acteurs sont impliqués et connaissent leur sujet, l'ARS n'a plus qu'un rôle de facilitateur à jouer.

C'est dans ce contexte – mais aussi grâce à notre directeur, qui s'avère très à l'écoute des associations et des patients –, que nous nous sommes emparés de l'élaboration du parcours de santé « maladies rares », qu'il convient désormais de mettre en œuvre. Son objectif, ambitieux, vise à réduire de 25 % le délai entre les premiers signes de la maladie et la preuve du diagnostic.

Pour un patient, le parcours est souvent long et difficile avant d'arriver au bon CCRM / CRMR. Des leviers facilitateurs existent, toutefois. Les ARS peuvent apporter leur aide en la matière, notamment en :

- aidant à la mise en œuvre du parcours de santé « maladies rares » avec l'association des patients experts ;
- inscrivant ce parcours dans les contrats locaux de santé ;
- rendant visibles les CCRM/CRMR ;
- intervenant en relais d'Orphanet et de Maladies Rares Info Services auprès des patients ;
- favorisant la coordination entre les praticiens et les autres acteurs de terrain ;
- faisant acte de candidature sur la plateforme de séquençage à haut débit ;
- favorisant la formation de tous les professionnels de santé, y compris les pharmaciens ;
- utilisant au mieux les plateformes d'appui.

Échanges avec la salle

Catherine DERVIEUX

Les 3 millions de malades rares en France pourraient être autant d'ambassadeurs pour sensibiliser les médecins généralistes et le grand public aux maladies rares en général.

De la salle

Dr Nelly Dequidt, vous devriez organiser des séminaires pour ses confrères des autres ARS. Je vous félicite pour le travail que vous accomplissez !

Je dirige un laboratoire qui traite d'une maladie extrêmement rare du foie chez l'enfant. L'on estime qu'elle concerne entre 150 et 200 patients dans le monde, et nous en traitons 80 aujourd'hui au travers de notre plateforme de diagnostic mondiale. En Allemagne, tous les patients atteints étaient transplantés, sans savoir qu'il existait un diagnostic et un traitement. Depuis que nous avons mis en place notre dispositif d'information, nous traitons six patients en Allemagne, qui n'ont pas été transplantés et qui vivent très bien. Voilà un bon exemple des apports rapides d'une bonne information.

Par ailleurs, il faudrait faire prendre conscience à nos autorités du coût de l'errance diagnostique, au-delà de la souffrance. Malheureusement, trop peu d'articles sont recevables sur le plan méthodologique et d'analyse complète de cette question. Ce serait pourtant un excellent moyen de pression pour dégager des budgets afin d'optimiser la communication, de favoriser l'apprentissage et d'accroître le nombre de séquençage. Dans cette optique, il serait intéressant de constituer un collectif. Les industriels du LEEM seraient tout à fait prêts à y participer.

Enfin, je regrette que la France souffre d'une « acronymopathie aigüe », qui nuit elle aussi à la lisibilité des filières ! Si nous avons une filière « foie », une filière « dermatologie » ou encore une filière « neurologie », le paysage aurait été beaucoup plus simple.

Catherine DERVIEUX

Le coût de l'absence de diagnostic est réel, en effet – pour les patients, mais aussi pour la société. Et dépasse donc la seule dimension économique. Une réflexion est en cours à l'Alliance Maladies Rares sur ce sujet.

Dr Alexandre BELOT

Ces analyses micro-économiques présentent un réel intérêt. Les outils de diagnostic dont nous discutons aujourd'hui permettraient à coup sûr de réaliser des économies. Certes, le séquençage de génome complet (whole genome) coûte très cher. Mais une fois qu'il est constitué, on n'a pas à le renouveler, cette information reste pour toute la vie et permet sans doute de limiter le nombre d'examen à passer. Aucune étude ne le démontre. Quoi qu'il en soit, les deux plateformes labellisées par le PFMG 2025 ont précisément pour mission de développer ces outils médico-économiques.

Isabelle THUAULT-VERNET

Les contrats locaux de santé devraient être développés. Ils permettraient de montrer que si chaque maladie rare concerne peu de patients, les malades sont très nombreux, et que les médecins généralistes en reçoivent en consultation plus qu'ils ne le pensent. Les étudiants futurs professionnels de santé et de soin constituent aussi une cible intéressante. Ils sont en général à la fois curieux, attentifs et à l'écoute. De façon générale, les actions de sensibilisation doivent être aussi pragmatiques que possible. Il importe aussi de les inscrire au plus près du territoire de vie.

Catherine DERVIEUX

Il est important, pour lutter contre l'errance diagnostique, de sensibiliser les médecins généralistes – c'est-à-dire la base de la pyramide – au fait qu'ils recevront peut-être un patient atteint de maladie rare par jour

en consultation. 1 personne sur 20 risque d'être atteinte. Ce n'est donc pas parce que c'est rare que cela n'arrive qu'aux autres. Les maladies rares sont tout autour de nous.

La sensibilisation du grand public est primordiale également.

De la salle

Il y a quelques années, avait été évoquée la possibilité de désigner un médecin référent par CHU. Où en est ce projet ?

Pr David GENEVIÈVE

Il existe des médecins référents, qui sont très actifs à l'échelle de leur centre de référence ou de leur filière. La communication sur les maladies rares doit être nationale, récurrente et porter des messages très simples, de type « une épilepsie, et si c'était une maladie rare ? ».

La solution de la formation au cours des études de médecine est indispensable elle aussi.

Il faudrait aussi revoir la sémantique. Les réseaux « handicaps rares », par exemple, ne sont pas complètement dédiés aux maladies rares, ce qui ajoute au flou.

Dr Ana RATH

La définition du handicap rare n'existe qu'en France. Il est vrai que la sémantique est inutilement confuse. Tous les handicaps rares ne sont pas associés à une maladie rare, et vice versa. Mais lorsqu'une maladie rare est associée à un handicap non rare, elle ajoute de la complexité.

Dr Nelly DEQUIDT

L'organisation des uns est intéressante pour les autres, à la fois en proximité sur les territoires et en matière de relais.

Par ailleurs, le binôme patient / professionnel sous la forme de formateur / formé constitue une piste très intéressante pour démultiplier l'information et renforcer la visibilité.

Dr Alexandre BELOT

Le PNMR3 prévoit des plateformes maladies rares, comme autant de comptoirs locaux.

Catherine DERVIEUX

Ces plateformes seront créées sur appel à projets.

Par ailleurs, le Plan Ma Santé 2022 prévoit que les grands CHU sont appelés à devenir des hôpitaux d'expertise, tandis que les hôpitaux de proximité traiteront des cas les plus courants. Les plateformes maladies rares, rattachées aux grands CHU, seront alors plus visibles.

De la salle

Comment avoir accès aux 3 millions d'ambassadeurs que sont les personnes atteintes d'une maladie rare ? Je suis assez sensible à la pyramide proposée par Ana Rath, avec la distinction entre l'errance et l'impasse. C'est vraiment sur la base de cette pyramide qu'il faut travailler, avec les médecins mais aussi les patients. Tout en évitant la multiplication des discours, y compris dans le milieu associatif, où chacun veut avoir sa place, sa voix et sa spécificité – ce qui entraîne un « saucissonnage ».

De la salle

Quand vous pensez à la formation, n'oubliez pas les 40 000 chirurgiens-dentistes ! Plus de 800 maladies génétiques comportent des signes buccodentaires. En outre, de nombreuses personnes atteintes de maladie rare ont des pathologies buccodentaires liées au manque de soins – ce qui ajoute au handicap et nourrit une réelle souffrance psychologique.

Par ailleurs, les témoignages de patients ont souvent démontré leur efficacité, en termes de sensibilisation.

Je lance donc un appel aux patients qui voudraient venir témoigner devant les professionnels du CRMR orales et dentaires de Strasbourg ! Votre témoignage marquera à coup sûr les esprits.

De la salle

Les associations ont un grand rôle à jouer, d'autant qu'elles se substituent aux pouvoirs publics. Finalement, nous faisons le travail que ces derniers devraient faire.

Par ailleurs, vos présentations sont un peu idylliques. La réalité n'est pas celle que vous présentez. Certes, les hôpitaux avaient été dotés d'argent pour les maladies rares. Mais l'on n'en voit plus la couleur ! Tous les budgets ont été confondus. De la même façon, la tarification des injections de toxine, seule solution efficace pour soulager les personnes atteintes de dystonie, a été revue à la baisse. Dès lors, tous les petits centres régionaux ferment un à un – ce qui allonge encore les délais, et entraîne des frais de transport. Nous avons alerté le Ministère de la Santé, mais tous nos courriers sont restés sans réponse. Nous sommes livrés à nous-mêmes. Heureusement que l'Alliance Maladies Rares existe, sinon nous laisserions tout tomber !

Pr David GENEVIÈVE

L'iniquité territoriale pour l'offre maladies rares (accès aux soins, errance diagnostique, diagnostic) est une évidence. Il est temps de redonner de l'équité dans ce domaine, comme dans d'autres.

De la salle

Il existe des logiciels médicaux intéressants. Dans le domaine des cholestases, nous envisageons de créer un pop-up qui apparaîtrait systématiquement à l'écran dans les cabinets des médecins ville et dans les laboratoires de biologie, avec le message « Et si c'était... ? ».

Pr David GENEVIÈVE

Malheureusement, les logiciels sont aussi divers que nombreux, entre le privé et le public notamment. Dans le cadre du PNMR3 et de la BNMDR, il est prévu de conduire des études pilotes pour éviter la double saisie. Cette seule démarche paraît déjà très compliquée !

Dr Ana RATH

Il existe, en effet, de nombreux logiciels hospitaliers différents. Peut-être est-ce moins le cas avec les logiciels de ville ? En tout cas, afficher un bandeau avec un message « Et si c'était une maladie rare ? » serait une solution intéressante. Cliquer sur ce bandeau permettrait de savoir où trouver l'information et comment accéder à la télé-expertise, qu'il faut aussi faire entrer dans le dispositif de ville. Trouvons des moyens ingénieux de pousser la porte des cabinets médicaux ! Ensuite, nous pourrons aller plus loin.

L'expérience d'une maladie rare est très marquante, pour un médecin. Elle est très formatrice.

De la salle

Personne n'a parlé du vecteur de sensibilisation que sont les médias, en particulier des émissions de qualité comme « Ça se discute ». C'est pourtant un mode de sensibilisation très efficace. Après la diffusion d'une telle émission, les visites sur notre site Internet sont très nombreuses. Le problème, ensuite, est de savoir comment transformer l'opinion d'un patient en diagnostic par un médecin de ville qui ne connaît pas la maladie.

Catherine DERVIEUX

Les émissions sur telle ou telle maladie sont intéressantes, mais elles mettent trop souvent l'accent sur la rareté – les téléspectateurs s'identifient donc difficilement. Souvent, par ailleurs, les téléspectateurs ne font pas le rapport entre le Téléthon et la recherche sur les maladies rares. C'est la raison pour laquelle je considère qu'il est primordial d'aller au-delà de chaque pathologie, pour parler des maladies rares en général.

De la salle

Lorsque l'ARS PACA a été créée, j'ai été sollicité pour participer à de nombreuses commissions, puis pour informer sur les maladies rares à la faculté de médecine, à l'école dentaire ou encore à l'Institut d'études politiques d'Aix-en-Provence. Je suis désormais diplômé en éducation thérapeutique du patient (ETP) et je participe à de nombreuses réunions de médecine.

Catherine DERVIEUX

Pour en revenir au sujet de l'atelier, lutter contre l'errance diagnostique nécessite de s'attarder sur le bas de la pyramide : les généralistes et les médecins spécialistes de premier recours, mais aussi les malades. Il est indispensable que les médecins puissent rapidement trouver l'information dont ils ont besoin, par exemple le nom et l'adresse du centre auquel adresser un patient.

Dr Nelly DEQUIDT

Souvent, il existe une sorte de « no man's land » entre le patient et le CRMR. Il faudrait rendre visible le chemin, en l'occurrence la ressource que représentent les spécialistes des groupements hospitaliers de territoires qui contribuent au diagnostic. Tout le monde ne peut pas tout savoir, cela va de soi. J'insiste également sur l'importance d'insuffler la culture du doute, comme cela a été rappelé ce matin.

Pr David GENEVIÈVE

Les plateformes territoriales d'appui (PTA) sont censées rendre service aux médecins généralistes qui les interrogent en trouvant la ressource dont ils ont besoin. Cette mission semble très compliquée, mais je ne doute pas que des solutions émergeront.

Dr Alexandre BELOT

Certains médecins ne sont pas en CHU et participent toutefois à la prise en charge des patients maladies rares : ce sont ceux qui nous adressent ces patients. De plus en plus, nous leur réadressons ces patients. La culture change, en la matière. Nous ne conservons pas captifs les patients qui ont eu un diagnostic, et nous développons des consultations de suivi conjoint. Cette manière de « renvoyer la balle » est importante. Par ailleurs, nous avons qualifié certains « centres experts » au sein de notre filière. Ils jouent un véritable rôle dans la lutte contre l'errance diagnostique.

Dr Ana RATH

Orphanet réfléchit à la façon d'accompagner les PTA, par exemple en diffusant des tutoriels.

De la salle

En province, nous sommes souvent perdus. En effet, les grands centres sont loin de nous. Les CRMR / CCMR, réseaux ou filières n'ont aucune visibilité pour les familles, et même pour les médecins.

Mon enfant est le seul à être touché par la pathologie du déficit en Glut-1 dans le Sud-Ouest. Avec l'aide d'un neurologue du CHU de Bayonne, j'ai invité tous les pédiatres et médecins généralistes à une soirée d'information en présence de chercheurs avec lesquels nous travaillons sur le dépistage. Mais un seul médecin s'est déplacé ! J'ai très envie de sensibiliser les médecins, mais comment faire lorsqu'ils ne sont pas prêts à écouter ?

Par ailleurs, il serait intéressant de mettre une information commune « maladies rares » sur les sites des hôpitaux, avec un lien qui renverrait vers les FSMR, les CCMR et les CRMR de chaque région. Le besoin de clarté est réel.

Enfin, dans les maladies rares, les démarches de suivi de traitement sont souvent si nombreuses que les patients ou leurs parents finissent par baisser les bras. Nous avons le sentiment d'être des numéros et de ne pas être écoutés. Les médecins veulent souvent garder les informations pour eux. Pourtant, la richesse vient du partage.

Je suis d'accord avec Catherine Dervieux lorsqu'elle dit qu'il faut parler de toutes les maladies rares, de façon générale. Je suis aujourd'hui présente au nom de mon association, et je transmettrai ce que j'ai entendu aujourd'hui aux familles adhérentes. Mais je le relaierais aussi sur le site des handicaps rares, ce qui

permettra une diffusion à 30 autres associations. C'est en partageant l'information que nous serons plus écoutés.

La pyramide présentée par Ana Rath est formidable ! Elle est simple et elle parle beaucoup. Elle est très efficace. La base de la pyramide est aussi importante que les racines d'un arbre.

De la salle

J'ai vécu une belle expérience en octobre grâce à un laboratoire du 15^e arrondissement de Paris. Afin d'aider les patients hémochromatosiques à la recherche d'une structure de soins, sa directrice a demandé à l'ARS l'autorisation de procéder à des saignées thérapeutiques – seul traitement existant. L'ARS lui a opposé un refus au motif que son laboratoire ayant une vocation de biologie médicale, il ne peut faire de thérapie. Ce laboratoire a alors organisé un EPU avec l'amicale des médecins généralistes de l'arrondissement, et financé le dîner des 45 médecins qui se sont déplacés.

De façon générale, je pense que les amicales de médecins généralistes, qui existent partout en France, peuvent constituer un bon relais.

Pr David GENEVIÈVE

C'est une initiative très intéressante. Mais si l'on faisait une réunion par jour pour chaque pathologie, il faudrait faire 21 ans avant d'avoir balayé les 8 000 maladies rares !

La e-santé et les outils numériques sont très intéressants pour diffuser l'information à grande échelle. L'application « ViMaRare », par exemple, pourrait diffuser les protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS) en les transformant en véritables guides pratiques utilisables par les médecins traitants et les patients.

Dr Alexandre BELOT

En tant que patients, vous avez un rôle majeur à jouer pour former votre médecin traitant, notamment en leur apportant les PNDS. Il est illusoire d'imaginer que tous les médecins généralistes connaîtront toutes les maladies rares. En revanche, ils sont intéressés au premier plan par celles dont souffrent leurs patients.

Pour limiter l'isolement, sachez que les FSMR peuvent intégrer des associations, ce qui accroît leur reconnaissance. N'hésitez donc pas à vous rapprocher de ces structures.

Enfin les téléconsultations permettront aussi de renforcer la proximité. Il existe aussi des programmes d'ETP à distance.

De la salle

Où trouve-t-on ces informations ?

Pr David GENEVIÈVE

C'est la bonne question ! Outre l'errance diagnostique, il existe une véritable errance de prise en charge. Normalement, toutefois, le médecin qui rend un diagnostic de maladie génétique est censé informer le patient de l'existence des différentes associations pour sa pathologie. Orphanet, Google ou le blog de Maladies Rares Info Services constituent de précieuses sources d'information également.

De la salle

Pour certaines pathologies, il n'existe pas de PNDS.

Pr David GENEVIÈVE

En effet, et quand ils existent, ces documents très volumineux sont parfois démotivants.

Les cartes d'urgence, en revanche, sont un format très intéressant. Elles sont élaborées par les FSMR, dont vous trouvez les coordonnées sur Orphanet.

J'insiste quant au fait que les FSMR sont censées démultiplier vos actions.

De la salle

Maladies Rares Info Services a fait une campagne nationale sur le thème « Et si c'était une maladie rare ? ». C'est une première pierre à l'édifice.

Par ailleurs, il faudrait créer un moteur de recherche qui orienterait directement vers des cartographies par grande famille (problèmes du foie, problèmes des os, etc.). Les thésaurus médicaux sont trop détaillés pour le grand public.

Enfin, les filières n'ont pas apporté de réelle lisibilité pour les malades. Heureusement, le réseau associatif reste très puissant. Ce n'est pas parce qu'un centre n'est pas labellisé que les médecins qui y travaillent ne sont pas experts de telle ou telle maladie. Or les associations connaissent ces médecins, en dehors des CRMR et des CCMR.

Dr Ana RATH

Nous travaillons avec des sociétés chargées d'établir des systèmes experts aussi pratiques d'utilisation que possible. Nous réfléchissons à la façon dont ces systèmes pourraient aider à l'orientation, non seulement en diagnostic différentiel, mais déjà par grand groupe de maladies.

De la salle

Si une maladie est rare, elle n'est pas connue. Or les médecins s'intéressent plutôt à ce qui est déjà connu. Ils sont formés pour diagnostiquer, soigner et guérir une maladie identifiée.

Ensuite, encore faut-il pouvoir faire un diagnostic. C'est à ce moment charnière qu'il faut aider les médecins, en particulier les médecins généralistes. Quels outils leur apporter ?

Enfin, quand il s'agit de passer du diagnostic à la gestion du problème, c'est encore plus compliqué !

Catherine DERVIEUX

Ce n'est pas au médecin généraliste de faire le diagnostic d'une maladie rare.

Dr Ana RATH

Il faut l'orienter vers le haut de la pyramide.



MaladiesRares

Atelier 5 :
Impasse diagnostique
dans les
maladies rares

CARE
'18

Introduction

Pr Laurence FAIVRE
Animatrice Filière de santé AnDDI-Rares

Le Plan National Maladies Rares 3 (PNMR 3° définit clairement l'errance et l'impasse diagnostiques :

- l'errance diagnostique est « la période allant de l'apparition des premiers symptômes à la date à laquelle un diagnostic précis est posé » ;
- l'impasse diagnostique « résulte de l'échec à définir la cause précise de la maladie après avoir mis en œuvre l'ensemble des investigations disponibles en l'état de l'art. Elle concerne les malades atteints d'une forme atypique d'une maladie connue, ou d'une maladie dont la cause génétique ou autre n'a pas encore été reconnue ».

Aujourd'hui, il existe une grande disparité des tests disponibles selon l'endroit où l'on se trouve en France. Cela complique donc l'interprétation de la définition de l'impasse diagnostique. Une lecture stricte inciterait à considérer qu'un enfant avec des malformations et une déficience intellectuelle n'est en impasse diagnostique qu'après un séquençage d'exome. Mais dans les faits, 95 % des enfants qui seraient candidats à cet examen ne le passent pas. L'impasse diagnostique ne sera qualifiée qu'une fois que seront mises en place les plateformes prévues par le Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG 2025).

Qu'il soit question d'errance ou d'impasse, les enjeux sont les mêmes pour les familles :

- difficultés dans le conseil génétique et les projets de procréation (faible connaissance des risques de récurrence pour une autre grossesse ou pour une autre personne de la famille, par exemple) ;
- perte de chance pour la prise en charge et le suivi (et, quand il existe, le traitement) ;
- difficultés à ne pas mettre un nom sur la maladie ;
- difficultés sociétales ;
- sentiment de solitude et d'injustice ;
- manque d'informations ;
- difficultés d'accès aux soins.

L'impasse diagnostique est conditionnée à une révolution majeure : le séquençage à haut débit, c'est-à-dire la possibilité de séquencer tous les gènes en une seule analyse. On parle alors d'exome, ou séquençage de toutes les parties codantes (exons) de tous les gènes.

Le premier séquençage d'un génome humain date de 2003. Ce projet a duré 13 ans et coûté plus de 3 milliards de dollars, pour un seul génome. Les technologies ont ensuite progressivement évolué, pour permettre en 2015 le séquençage d'un génome en trois jours (en ne dédiant une machine qu'à cela) pour un coût de 1 000 dollars (hors interprétation). Les coûts devraient désormais baisser de plus en plus, de même que le temps de séquençage.

Les enjeux pour la société sont réels :

- permettre l'accès au diagnostic pangénomique, lorsque c'est nécessaire ;
- financer des programmes de recherche post-exome ;
- développer des programmes de formation pour les patients et les familles ;
- accompagner les familles.

Le PNMR3 est très ambitieux, puisqu'il vise un diagnostic pour tous, dans des délais relativement courts. Il se fixe ainsi pour objectifs que :

- toutes les personnes malades souffrant de maladies rares aient reçu un diagnostic précis un an après la première consultation médicale spécialisée et puissent bénéficier des soins et thérapies disponibles ;
- les seuls malades sans diagnostic précis au plus tard un an après la première consultation d'un spécialiste se limitent à ceux pour lesquels l'état de l'art scientifique et technique ne permet pas d'aboutir

à un diagnostic précis ;

- tous les malades en impasse diagnostique entrent dans un programme global coordonné de diagnostic et de recherche.

La première étape, pour réduire l'errance et l'impasse diagnostiques, a consisté en la structuration des Centres de Référence Maladies Rares (CRMR) et des Filières de Santé Maladies Rares (FSMR). Un progrès certain a été réalisé en matière d'organisation des soins.

Le deuxième élément indispensable est le PFMG 2025, qui doit permettre à la France :

- d'occuper une place de leader dans l'organisation des soins et de la recherche sur les maladies rares en Europe ;
- de prendre en compte la dimension éthique et médico-économique des innovations thérapeutiques.

Dans le cadre de la mise en place de ce plan, des plateformes devraient voir le jour en 2019.

Une structure assurera la coordination au niveau national. Quatre projets pilotes seront lancés, sur :

- les maladies rares ;
- le cancer ;
- les maladies communes ;
- la population générale.

Le projet pilote sur les maladies rares vise à séquencer 1 200 génomes chez des enfants et adultes atteints de déficience intellectuelle. Il devrait débuter en début d'année.

La recherche est très présente dans le PNMR3, qui prévoit notamment un programme de recherche français sur les impasses diagnostiques, en lien avec les initiatives européennes déjà en place.

Par ailleurs, les FSMR disposent d'outils de diagnostic. Elles proposent par exemple des journées d'information pour le public, parfois à dimension internationale, des flyers, des documents d'information pour les familles ou encore des programmes de formation pour les médecins, y compris généticiens.

Point de vue des malades

Magali PADRE

Présidente de l'Association Sans Diagnostic et Unique (ASDU)

L'ASDU a été fondée en mars 2016 pour rompre l'isolement des familles et les aider dans leur impasse diagnostique. Elle a signé un partenariat avec la filière AnDDI-Rares et Maladies Rares Info Services afin de mettre l'expertise et l'information à disposition des familles.

Pour certaines familles, l'errance diagnostique est parfois supérieure à cinq ans. Cela rend la situation dévastatrice. En effet, tant que l'on est en errance diagnostique, il n'est pas possible de bénéficier du conseil génétique. Rester dans l'inconnu est très difficile.

L'on estime que seule la moitié des personnes concernées par une anomalie de développement auraient un diagnostic. L'autre moitié est donc en errance voire en impasse diagnostique, ce qui pose de réelles difficultés.

En outre, il existe une forte disparité territoriale pour l'accès au diagnostic génétique, malgré la volonté des CRMR de le faciliter. Il a également été démontré que la recherche gène par gène était désormais plus coûteuse qu'un séquençage à haut débit. Or tous les centres ne proposent pas ce séquençage.

L'ASDU a l'opportunité de travailler en collaboration avec les différents acteurs médico-sociaux. Nous al-

lons donc régulièrement à leur rencontre. L'un de nos objectifs est que les familles puissent rester dans leur secteur. Aujourd'hui, certaines doivent parcourir jusqu'à 1 000 kilomètres pour espérer obtenir un diagnostic. Il est indispensable que cette disparité territoriale cesse, et que le séquençage haut débit soit proposé partout.

Marie-Pierre BICHET
Vice-présidente de l'Alliance Maladies Rares

Initialement, l'Alliance Maladies Rares souhaitait dédier un atelier uniquement à l'impasse diagnostique – même si le PNMR3 traite à la fois de l'errance et de l'impasse. En effet, l'impasse concerne près de la moitié des malades. Il y a donc urgence ! C'est aussi l'affaire de tous : des malades, des associations, des médecins, des chercheurs mais aussi des pouvoirs publics. Malheureusement, des outils existent, mais nous n'en tirons pas le meilleur profit.

Aujourd'hui, avec le PNMR3, le PFMG 2025 et la re-labellisation des filières, s'ouvre une fenêtre propice à l'action. D'où notre volonté de mettre l'impasse diagnostique en exergue.

Avant d'arriver à l'impasse, il y a toujours l'errance, cette phase de « ballottage » d'une maladie à une autre – jusqu'au jour où l'on a tout exploré, sans qu'un diagnostic ait été posé. Les familles se sentent seules, comme perdues en mer face à un horizon flou. Les phrases de ce type reviennent souvent :

- « je souhaite avoir un autre enfant mais pour l'instant, c'est hors de question... » ;
- « j'ai peur d'un avenir dont on ne connaît rien » ;
- « on ne peut se préparer à rien » ;
- « on est à l'affût de n'importe quelle piste, même la plus farfelue, c'est obsédant! » ;
- « on culpabilise » ;
- « les maladies sont écartées une à une, quelle perte de temps précieux... » ;
- « quel gaspillage de ressources ! ».

Par ailleurs, certaines paroles interdisent l'espoir – « on ne peut plus rien pour vous », par exemple.

Un diagnostic change tout ! Les enjeux sont nombreux, pour les malades et leurs familles :

- bénéficier d'un traitement plus adapté, éviter les mésusages de traitements, les erreurs médicales ;
- bénéficier d'un conseil génétique, avoir des projets de parentalité ;
- pouvoir rejoindre une association et échanger avec d'autres personnes au vécu similaire ;
- faciliter les démarches administratives ;
- mettre fin à la pression psychologique et au risque d'exclusion ;
- bénéficier d'une reconnaissance de son environnement (familial, scolaire, professionnel) ;
- initier des recherches et des essais cliniques ;
- envisager l'avenir plus sereinement.

Le PNMR3 propose deux nouveaux outils pour réduire l'errance et l'impasse diagnostiques.

- **L'observatoire du diagnostic**

L'observatoire du diagnostic aura pour but d'organiser la veille scientifique, technologique, clinique et éthique.

Il sera également chargé d'établir des recommandations de bonnes pratiques : favoriser l'équité, éviter la perte de temps et la multiplication des examens, organiser le partage des données, le rendu des résultats, etc.

Cet observatoire sera adossé au Copil Filières. Des comités multidisciplinaires seront également mis en place dans chaque filière avec l'ensemble des parties prenantes.

Enfin, l'observatoire produira des tableaux de bord annuels.

- **Le registre national dynamique des personnes en impasse diagnostique**

Il sera chargé du recueil des données cliniques, génétiques, biologiques et d'imagerie.

Le génome n'est pas le seul à pouvoir renseigner sur les symptômes. Il existe de nombreuses autres données, qu'il sera très important d'agréer. Grâce aux approches dites « multiomics », nous pourrions trouver des explications à certaines maladies non-génétiques également.

En lien avec l'observatoire de diagnostic et interopérable avec la BNDMR, ce registre produira un bilan annuel. À mi-chemin entre la recherche et le diagnostic, il produira aussi du savoir et mènera un travail important sur les sans-diagnostic avec les entrepôts de données européens et internationaux.

Réduire l'impasse diagnostique, c'est aussi :

- associer et mobiliser les laboratoires de génétique moléculaire pour le diagnostic et pour la recherche ;
- organiser l'accès aux plateformes de séquençage, pour une équité et une rapidité d'accès (avec un objectif de 20 000 séquençages de maladies rares en 2020 ;
- systématiser les réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) d'amont et d'aval, et mieux les faire connaître aux professionnels de proximité et aux malades ;
- structurer l'offre génétique et non-génétique ;
- diffuser l'information ;
- penser l'accompagnement des personnes concernées et mesurer les impacts de l'errance et de l'impasse diagnostiques par le biais des sciences humaines et sociales.

Les acteurs de la lutte contre l'errance et de l'impasse diagnostiques sont nombreux :

- les 23 FSMR ;
- les laboratoires de diagnostic ;
- la BNDMR ;
- le PFMG 2025 ;
- les acteurs européens.

Puisque l'objectif du PNRM 3 est que l'errance ne dure pas plus d'un an, il deviendra possible de se concentrer sur l'impasse diagnostique, avec des acteurs bien identifiés et que nous espérons bien dotés, qui partageront une stratégie avec des moyens et des outils qui mériteront d'être structurés, en articulation avec l'Europe.

Nous espérons que d'ici cinq ans, tous les malades qui seront encore en impasse diagnostique seront intégrés dans la BNDMR et dans le registre national dynamique des personnes en impasse diagnostique. Nous souhaitons aussi qu'il soit possible de bénéficier d'un séquençage à haut débit sur tout le territoire et dans des délais adaptés. Enfin, il faudra que l'impasse puisse être régulièrement re-considérée selon un processus établi par les filières.

Nous espérons que demain, il n'y aura plus de famille perdue en pleine mer, et qu'il y aura un horizon – même lointain !

État des lieux européen et international
Virginie BROS-FACER
Eurordis

Au sein d'Eurordis, mon rôle consiste à impliquer les patients dans des projets de recherche et leur donner les outils pour mieux connaître leur environnement – condition indispensable pour avoir de l'influence.

• Le réseau SWAN Europe

SWAN (Syndrom Without A Name) est un réseau d'organisations et de groupes de soutien pour les patients sans diagnostic ou atteints de maladies sans nom ou ultra-rares pour lesquelles il n'existe pas encore de recherche.

Il poursuit plusieurs objectifs :

- fournir un forum pour le partage d'informations et d'expériences ;
- travailler ensemble pour accroître la visibilité des syndromes et des maladies et renforcer le profil du réseau et de ses associations membres, afin de développer la communauté de soutien ;
- travailler à la construction d'une plateforme pour donner à la communauté sans diagnostic une voix dans l'élaboration des politiques en Europe.

Ce n'est pas un réseau officiel dans le sens où il ne dispose pas de financements. Mais notre envie d'avancer ensemble est réelle.

• Le projet Solve-RD (Rare Disease)

Ce projet européen est financé par la Commission Européenne depuis janvier dernier pour une durée de cinq ans.

Ses principales ambitions visent à :

- trouver une solution pour le plus grand nombre (notamment trouver un nom aux maladies pour lesquelles la cause moléculaire n'est pas encore connue) ;
- améliorer le diagnostic des patients en contribuant à la participation et à la mise en œuvre d'un site Internet de connaissances génétiques.

Ce projet repose principalement sur les données de quatre réseaux européens de référence (ERN), qui offrent une opportunité unique d'accéder à ces cas isolés. À terme, il sera élargi à la totalité d'entre eux.

Dans le cadre de ce projet, Eurordis effectue plusieurs actions :

- lancer un groupe de travail visant à développer une communauté de soutien avec des représentants de patients, des experts, des médecins et des généticiens ;
- encourager la participation des patients dans le développement et la mise en œuvre des nouvelles voies du diagnostic ;
- proposer une formation annuelle pour les représentants de patients, intitulée « Winter School ».

• Le réseau UDNI

UDNI est un réseau de centres cliniques. Il ne bénéficie d'aucun financement et repose, à l'instar de SWAN, sur les participations volontaires et bénévoles de ses membres. Ses objectifs sont les suivants :

- partager les connaissances, les bonnes pratiques et des protocoles communs notamment au travers de conférences annuelles ;
- faciliter la recherche en collectant et en partageant des données ;
- créer des comités de recherche collaborative.

Développer les liens entre les chercheurs et les cliniciens est indispensable.

Eurordis participe avec NORD et Wilhelm Foundation à un groupe de travail sur l'engagement des patients, pour :

- encourager la réflexion et promouvoir le dialogue ;
- informer les organisations de patients et leurs représentants des critères d'inclusion pour que les patients sans diagnostic soient référés par leurs médecins à l'un des centres cliniques participants ;
- soutenir UDNI en s'engageant avec des institutions gouvernementales locales, nationales et internationales.

• Recommandations internationales

Il y a deux ans, Eurordis a rédigé des recommandations internationales en lien avec d'autres organisations :

- sensibiliser aux besoins et aux priorités des personnes sans diagnostic ;
- promouvoir le partage international de données responsables et éthiques ;
- sensibiliser aux besoins pour développer et soutenir des programmes spécifiques aux niveaux national et international ;
- soutenir le développement et l'engagement actif d'un réseau international de représentants de patients.

Ces recommandations sont consultables sur le site Eurordis avec le mot-clé « sans diagnostic ».

Lutter contre les impasses : l'exome, et après ?

Pr Laurence FAIVRE

Animatrice Filière de santé AnDDI-Rares

L'exome est le séquençage des parties codantes des gènes (exons). Il est désormais techniquement accessible et est même devenu un examen routinier dans certains pays et certaines équipes. En France, de plus en plus de biologistes sont capables d'en interpréter les résultats.

Auparavant, lorsque les consultations génétiques étaient allées au bout de ce qu'elles savaient faire, elles n'avaient aucune autre piste à offrir aux patients. Désormais, les analyses d'exome offrent une perspective potentielle. Les situations d'exome négatif font même l'objet de multiples programmes de recherche, à l'échelle nationale comme européenne. La dynamique est très positive, même si les autres examens qui peuvent être effectués restent encore du domaine de la recherche. Peuvent notamment être cités l'analyse de génome, RNAseq et Epigénome.

• Génome

Le génome est le matériel génétique complet compris dans nos chromosomes, dont les gènes ne représentent que 1,5 %. L'analyse du génome va donc au-delà du séquençage des exons, en permettant d'avoir accès à des parties non-codantes de l'ADN mais aussi à certaines parties codantes qui échappent à l'exome. La connaissance des parties non-codantes est encore balbutiante. Toutefois, avec le développement des plateformes de séquençage, l'analyse de génome va devenir un standard de diagnostic dans quelques années.

• RNAseq

La deuxième technique, que l'on essaie de coupler avec l'analyse de génome dans les projets de recherche sur les maladies rares sans diagnostic, est dite RNAseq, ou séquençage de l'ARN – qui est la traduction de l'ADN avant la transformation en protéines. En permettant de séquencer et de quantifier l'ARN, elle devrait faciliter l'analyse du génome qui s'avère très compliquée compte tenu du nombre d'informations obtenues et des régions encore mal connues qu'elle explore.

• Épigénome

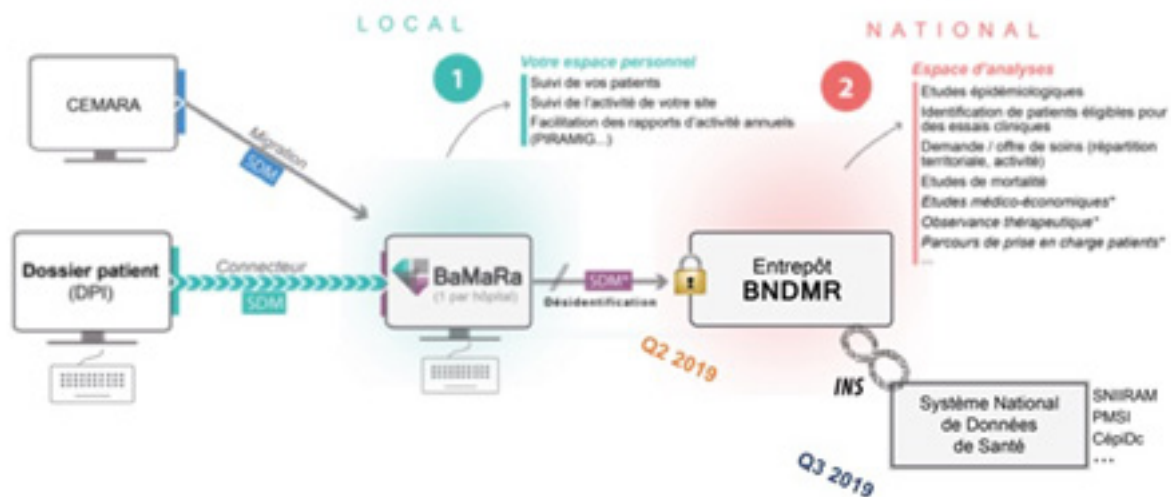
L'épigénétique étudie la nature des mécanismes modifiant de manière réversible, transmissible et adaptative l'expression des gènes sans en changer la séquence nucléotidique. Ainsi, dans certaines maladies génétiques, la lecture du gène est strictement normale – en fait, le gène n'est pas accessible avec des techniques classiques.

La Banque nationale de données maladies rares

Arnaud SANDRIN

Directeur opérationnel BNDMR

La BNDMR propose plusieurs applications.



CEMARA (centres des maladies rares) existe depuis dix ans sur Internet. Les médecins s’y connectent pour saisir un set de données minimum sur la prise en charge des patients atteints de maladies rares. Pour aller plus loin, le Ministère de la Santé a confié à l’APHP le soin de créer BaMaRa (base des maladies rares), également renseignée par les médecins. Nous sommes en train de mettre en place son interopérabilité avec le dossier patient informatisé (DPI), logiciel disponible dans chaque hôpital. Pour le moment, BaMaRa ne contient que des données par hôpital, sans agrégation nationale.

C’est la raison pour laquelle un entrepôt de données de santé sera créé afin de collecter toutes les données de tous les BaMaRa de tous les hôpitaux, avec une désidentification. En effet, il s’agit d’une base de données de recherche et non de soins, qui permettra de faire de l’épidémiologie (âge des premiers signes, délai du diagnostic, ...). La BNDMR devrait être fonctionnelle en juin 2019. Nous la chaînerons alors avec le SNDS (système national de données de santé), qui inclut toutes les données très générales de la Sécurité Sociale.

Grâce à CEMARA, plusieurs données sont disponibles sur le diagnostic :

- 522 000 patients inscrits à fin septembre ;
- 27 000 patients pour lesquels le médecin est sûr du diagnostic posé.

Plusieurs statuts peuvent être renseignés :

- diagnostic en cours ;
- diagnostic infirmé ;
- diagnostic probable ;
- diagnostic indéterminé.

D’autres informations concernent également le délai au diagnostic, qui est une notion complexe. Parfois, par exemple, le diagnostic n’est posé qu’au bout de 20 ans. Mais il arrive aussi que le diagnostic soit posé avant même l’apparition de premiers signes – quand la maladie est présente dans la famille.

L’action 1.7 du PNMR3 prévoit de « confier aux CRMR, avec l’appui des FSMR, la constitution d’un **registre national dynamique des personnes en impasse diagnostique** à partir de la BNDMR ». D’ordinaire, un registre doit permettre de rechercher l’exhaustivité des cas. Tel n’est pas l’objectif visé ici. Pour autant, il s’agit bien de remettre le plus grand nombre possible de patients dans un parcours de diagnostic. Cela passera par le réexamen des dossiers des personnes malades, notamment celui des malades vus à l’adolescence puis qui ont décroché. Par ailleurs, pour construire ce registre, un lien sera fait avec l’action 5.4 sur la recherche sur les impasses diagnostiques. En outre, les données seront remontées dans l’observatoire du diagnostic.

Ainsi, ce registre sera à la fois :

- un observatoire ;

- un outil de soins ;
- un outil de recherche.

Sur le plan opérationnel, les données à collecter (signes et symptômes, niveau de sévérité, examens effectués) ne peuvent être définies que filière par filière. Une fois qu'elles sont saisies dans la base de données, un outil permet de savoir s'il est opportun de proposer un nouvel examen à un patient. Il importe d'impliquer les associations de patients et les patients eux-mêmes dans cette démarche, afin de ramener vers le parcours diagnostique ceux qui s'en seraient éloignés. Dans certains pays, d'ailleurs, les patients peuvent se déclarer eux-mêmes. À terme, le jeu de données aura vocation à être standardisé.

Enfin, cette démarche est en lien avec le PFMG 2025, notamment au travers du type de données collectées ou de la fiche d'e-prescription, qui vise à organiser l'accès aux plateformes.

Stratégie de lutte contre l'impasse diagnostique :
L'expérience de l'AFM-Téléthon
Paloma MORENO-ELGARD
 Directrice du service régional Alsace Lorraine
 de l'Association Française contre les Myopathies (AFM-Téléthon)

Notre réseau de professionnels accompagne les familles dès qu'apparaît une suspicion de maladie neuromusculaire, avec ou sans diagnostic posé. En Alsace Lorraine, nous intervenons auprès de 750 à 780 personnes et leurs familles, dont une file active de 300 personnes.

Le plan « Un diagnostic pour chacun », que nous construisons depuis trois ans avec Filnemus, est très ambitieux puisqu'il vise à lutter contre l'errance diagnostique et l'impasse diagnostique des patients atteints de maladies rares neuromusculaires à l'aube du séquençage à haut débit.

La première étape consiste à repérer tous les patients sans diagnostic, que ce soit hors ou dans le circuit de prise en charge, dans le but de permettre :

- l'identification précise des personnes selon leur état de diagnostic ;
- un accompagnement individualisé des malades dans leur parcours diagnostique ;
- une priorité d'accès à la plate-forme de séquençage à très haut débit pour les malades pour lesquels l'état actuel des connaissances n'a pas permis d'aboutir à un diagnostic précis.

Notre plan d'action s'est déroulé de la façon suivante :

- mise en place d'un comité de pilotage AFM-Téléthon / Filnemus pour la gouvernance de l'opération ;
- classification des diagnostics selon l'état d'avancement ;
- réalisation d'un kit « Diagnostic pour chacun » pour l'accompagnement des familles sans diagnostic précis, qui sera distribué dans tous les CRMR / CCMR ;
- formation des services régionaux de l'AFM-Téléthon.

Les étapes de l'accompagnement vers un diagnostic précis sont les suivantes :

- mettre à jour les informations relatives au diagnostic ;
- classer par typologie de situation diagnostique ;
- se rapprocher de la consultation (pour voir combien de personnes pourraient être concernées par une révision du diagnostic et comment les services pourraient absorber l'arrivée de ces nouveaux patients) ;
- accompagner en fonction de chaque typologie des situations diagnostiques (si le patient le souhaite) ;
- faire le lien avec la consultation, notamment par le biais des Référents Parcours de Santé.

Pour faire le lien avec les codes BaMaRa, nous avons identifié quatre types de diagnostic :

- diagnostic confirmé (l'AFM-Téléthon utilise un code de pathologies très précis) ;
- diagnostic suspecté ;
- diagnostic en cours ;
- diagnostic non déterminé, avec une suspicion de maladie neuromusculaire.

Par ailleurs, l'AFM-Téléthon dispose de Référents Parcours de Santé. Ces professionnels sont chargés d'aider la personne accompagnée à mobiliser ses propres ressources et celles de son environnement pour trouver des solutions, faire valoir ses droits et poursuivre son projet de vie. L'objectif est d'accompagner à l'autonomie en santé dans la durée. Ils exercent au sein d'un service régional et dans une équipe pluridisciplinaire, et sont à la fois généralistes et spécialistes. Nous en comptons 160, dans toutes les régions.

Certes, nous accompagnons les personnes atteintes de maladies neuromusculaires. Mais nos outils ont vocation à être proposés à l'ensemble des filières.

Impasse diagnostique : le rôle des laboratoires

Pr Claude HOUDAYER

Association nationale des praticiens de génétique moléculaire

L'impasse diagnostique résulte de l'échec à définir la cause précise de la maladie après avoir mis en œuvre l'ensemble des investigations disponibles en l'état de l'art. Elle concerne les malades atteints d'une forme atypique d'une maladie connue, ou d'une maladie dont la cause génétique ou autre n'a pas encore été reconnue. La réduire implique donc des connaissances, des compétences et une expertise.

Les processus pathologiques sont d'une très grande complexité dès lors qu'un élément peut alterner la fonction normale d'un gène à tous les niveaux. Aujourd'hui, le véritable défi de la génétique n'est pas celui du séquençage de l'ADN, mais de :

- l'interprétation du séquençage ;
- la compréhension des mécanismes pathogènes à l'œuvre.

Les plateformes de grand séquençage et les outils bio-informatique d'aide à l'interprétation, alliés à l'intelligence artificielle, sont présentés comme devant permettre de faire reculer l'impasse diagnostique. Ce discours très prometteur n'est que partiellement vrai. Bien sûr, les plateformes de grand séquençage sont absolument nécessaires – et sont d'ailleurs trop peu nombreuses. Toutefois, elles ne constituent pas la panacée, ni l'outil miracle qui réglerait tous les problèmes. Elles représentent le camp de base à partir duquel l'on peut grimper jusqu'au diagnostic.

Pour répondre à l'impasse, nous avons besoin d'expertise. C'est là que le rôle des laboratoires prend tout son sens, grâce à leur expertise dans :

- les gènes étudiés ;
- l'interprétation des variants nucléotidiques ;
- les risques associés ;
- les examens complémentaires et le développement des tests fonctionnels ;
- les arbres décisionnels ;
- l'expression de besoins et l'aide au développement d'outils bio-informatiques d'aide à l'interprétation et à la découverte ;
- la participation aux réunions de concertation pluridisciplinaires ;
- la contribution à des bases de données de qualité ;
- la reprise des dossiers de patients en déshérence en fonction de l'état de l'art ;
- la formation à la génomique de l'ensemble des acteurs ;
- la compréhension de la pathologie.

Je souhaite encore dire un mot du financement des laboratoires. Avec le RIHN (référentiel actes innovants hors nomenclature), poussé par les directeurs des CHU, il est malheureusement appelé à exploser – ce qui

soufflera nos réseaux d'expertise patiemment bâtis et indispensable tant pour la prise en charge que pour réduire l'impasse. C'est pourtant sur eux que repose une génétique de qualité, de l'expertise et de l'engagement même de réduire l'impasse diagnostique.

Échanges avec la salle

De la salle

Entre l'impasse et l'errance, il existe les erreurs. Il arrive ainsi que les médecins de ville fassent un diagnostic et envoient leur patient à l'hôpital, où on lui affirme qu'il n'a pas la pathologie diagnostiquée. Les patients se sentent alors complètement perdus.

Pr Laurence FAIVRE

Les CRMR ont été mis en place pour y remédier. Encore faut-il que les patients y parviennent. Mais les maladies rares sont mal connues et les patients ne sont pas toujours bien orientés. Qui plus est, la recherche évolue. C'est la raison pour laquelle il ne faut pas hésiter à retourner régulièrement dans son CRMR, car une même équipe peut porter un diagnostic différent quelques années plus tard.

De la salle

En cas de pluripathologies, faut-il parler d'impasse ou d'errance ?

Pr Laurence FAIVRE

Les pluripathologies émergent de plus en plus. Nous apprenons progressivement à les identifier, notamment grâce au séquençage à haut débit.

De la salle

L'impasse diagnostique n'est-elle pas incontournable dès lors que la médecine n'est pas une science exacte et que la recherche doit encore faire des progrès ?

Pr Laurence FAIVRE

Il existe de nouvelles solutions, qui ne sont pas encore complètement mises à profit. Mais nous sommes à une période où nous pouvons aller de l'avant, et où nous ne pouvons plus dire que l'on ne peut plus rien faire.

Marie-Pierre BICHET

Le fait de dire que l'on n'a pas de solution fait tomber un couperet. Or aujourd'hui, les connaissances évoluent beaucoup plus vite que par le passé. On ne connaissait pas du tout les gènes il y a 20 ans, et voyez où nous en sommes aujourd'hui !

Magali PADRE

Les familles ne peuvent pas entendre qu'il n'y a aucune solution. C'est pourtant ce que leur disent certains centres qui n'offrent pas le séquençage à haut débit.

Pr Claude HOUDAYER

Notre discipline évolue extrêmement vite, avec des résultats enthousiasmants. Nous pouvons donc nous montrer optimistes.

De la salle

En tant que responsable régionale de l'Alliance Maladies Rares pour la Bretagne, je reçois régulièrement des appels de personnes en errance et en impasse diagnostique. Je les renvoie alors vers le CRMR adéquat. D'où l'importance de disposer d'une cartographie des pathologies par CRMR.

De la salle

Quelle est la formation des Référents Parcours de Santé de l'AFM-Téléthon ?

Paloma MORENO-ELGARD

Ils ont des profils divers. Dans mon équipe, il y a deux ergothérapeutes, une assistante sociale, une conseillère d'éducation familiale et sociale et une éducatrice spécialisée. Il s'agit de leur formation initiale, mais ils n'exercent plus en tant que tels.

Marie-Pierre BICHET

L'expérience de l'AFM-Téléthon est très inspirante. Le projet « compagnons maladies rares » débutera en Nouvelle-Aquitaine. Ces sept personnes, présentes aujourd'hui, sont directement concernées par les maladies rares et salariées de l'Alliance Maladies Rares. Elles accompagneront les patients qui le souhaitent en proximité, pour un accompagnement à l'autonomie en santé. Elles seront très certainement sollicitées par des personnes qui n'ont pas de diagnostic. Il s'agit d'une expérimentation entièrement financée par les ARS.

De la salle

Lorsqu'un médecin indique qu'il a une idée de ce qui nous arrive mais qu'il n'en connaît pas la cause, s'agit-il d'une impasse diagnostique ?

Pr Laurence FAIVRE

Nombre de FSMR ont mis en place des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP). Le cas échéant, vous pouvez demander que votre dossier y soit discuté. Au-delà, je ne peux que vous renvoyer aux réseaux européens de référence.

Paloma MORENO-ELGARD

Les RCP font appel à l'ensemble des CRMR concernés, le cas échéant. L'objectif est de partager l'information dans toute la communauté, de façon spontanée. Le diagnostic, ou l'absence de diagnostic, n'est donc pas le fait d'un seul médecin.

De la salle

En cas de reprise ou de poussée, comment arbitrer quand les soignants « sèchent » ? Il est difficile d'aller de l'avant et de garder confiance.

Pr Laurence FAIVRE

Les RCP permettent aussi de traiter des questions de prise en charge.

De la salle

De nombreux outils nationaux et européens se mettent place. J'ai malgré tout l'impression que nous arriverons à une impasse d'accessibilité à cette expertise. Par ailleurs, nous savons désormais séquencer un génome, mais l'interprétation du séquençage est cruciale. Comment les experts feront-ils face à l'afflux de nouvelles données à analyser ? Je ne pense pas que les CRMR en aient les moyens – ni financiers, ni humains. Ne donnons donc pas trop d'espoir aux patients dans l'immédiat. Sans doute faudra-t-il un PNM4 voire un PNM5.

Pr Laurence FAIVRE

La dynamique qui est engagée va dans le sens d'une augmentation des moyens.

Pr Claude HOUDAYER

Vos constats sont exacts. La question vise surtout nos tutelles, puisque nous évoluons dans un contexte de moyens limités et contraints. Malheureusement, les financements mis en place aujourd'hui vont plutôt dans le sens d'un détricotage de ce qui existait. Pour autant, je reste résolument optimiste !

De la salle

Les plateformes qui seront lancées à compter de 2019 ne seront pas suffisamment nombreuses. En outre, je crains qu'il ne s'agisse de coquilles vides. En tant qu'associations, devons-nous pousser nos patients vers

ces dispositifs ? Faut-il en parler aux généralistes, sachant que nombre d'entre eux ne renvoient pas vers les spécialistes ?

Pr Laurence FAIVRE

Des formations à destination des médecins et du public sont prévues par le PNMR3. Les connaissances seront donc renforcées.

Magali PADRE

Nous conseillons aux familles de ne rien lâcher. Nous les orientons vers des CRMR dans lesquels nous savons qu'elles auront accès à l'exome ou au génome. Mais parfois, elles se tournent vers des laboratoires privés.

Marie-Pierre BICHET

Les associations doivent être conscientes que l'on ne fait pas un exome si facilement. Il conviendra d'ailleurs de diffuser des recommandations afin de ne pas engorger le système, d'encadrer les demandes et de les réserver aux cas avérés d'impasse.

De la salle

J'entends beaucoup parler de l'aide au diagnostic accompagnée par l'intelligence artificielle. Mais le diagnostic sera-t-il systématiquement confirmé par un spécialiste ?

Virginie BROS-FACER

Oui. L'intelligence artificielle permet de disposer d'une liste un peu plus courte de pathologies au sein de laquelle le médecin peut inscrire son diagnostic.



Maladies Rares

Quelle feuille de route
pour répondre à l'accès
au diagnostic pour tous
dans les maladies rares ?

CARE
'18

Avec

Jean-François MALATERRE | Vice-président de l'AFM-Téléthon et membre du Bureau de l'Alliance Maladies Rares

Pr Hélène DOLLFUS | Animatrice de la Filière de santé maladies rares SENSGENE

Pr Sylvie ODENT | Co-rapporteur du PNMR 3

Catherine DERVIEUX | Membre du Bureau de l'Alliance Maladies Rares

Pr Laurence FAIVRE | Animatrice de la Filière de santé maladies rares AnDDI-Rares

Nathalie TRICLIN-CONSEIL

Je vous propose de résumer le contenu de l'atelier que vous avez animé, et d'identifier les grandes perspectives qui en sont ressorties.

Jean-François MALATERRE

J'ai animé l'atelier sur le dépistage néonatal (DNN). Les interventions du panel d'experts qui avait répondu à notre invitation ont été à la fois très instructives et enrichissantes.

Nous avons fait le constat que la France accusait un certain retard en matière de DNN, puisqu'elle ne dépiste que cinq pathologies quand d'autres en dépistent plusieurs dizaines – même si la situation n'est pas toujours comparable d'un pays à l'autre. Toutefois, nous pouvons espérer que la réorganisation du service en charge du DNN dans notre pays permettra de réduire les délais d'attente.

Nous avons abordé l'exemple de la mucoviscidose, dernière pathologie intégrée au DNN en 2002. Celle-ci ne répond pas vraiment aux critères de l'OMS, puisqu'il n'existe pas encore de traitement curatif. Cela étant, plusieurs arguments ont permis de montrer qu'il était nécessaire de mettre le DNN en place. Le retour d'expérience est positif et peut constituer un bon modèle pour les pathologies candidates.

Il est également ressorti de l'atelier que nous nous trouvons à un véritable tournant, dans la mesure où des biothérapies innovantes permettront la mise sur le marché de traitements efficaces. Cela permettra de revisiter les critères de dépistage pour un certain nombre de pathologies, par exemple l'amyotrophie spinale dont le traitement vient d'obtenir l'AMM mais qui est une maladie asymptomatique. Outre la question des modalités de dépistage pour ce type de pathologie, se pose également celle du délai de mise en œuvre à partir du moment où un consensus aura été trouvé. Le sujet est extrêmement complexe, avec des composantes très diverses à intégrer.

La question de l'accompagnement des familles qui participent à un dépistage a également été posée, surtout en cas de diagnostic sévère posé alors que l'enfant est asymptomatique : que dépister, comment, et que faire des résultats ?

À nous de réfléchir à la façon de nous organiser pour avancer !

Pr Hélène DOLLFUS

L'atelier sur l'exploration du génome à visée diagnostique pour les maladies rares a été très productif lui aussi.

Nous avons commencé par dresser l'état des lieux européen des différents projets de recherche autour de la génomique, puis nous avons traité du PFMG 2025 et des plateformes qui se mettent actuellement en place. Les intervenants ont apporté des détails d'importance sur les différences échéances, par exemple pour la répartition territoriale entre les deux plateformes françaises. Les premières indications retenues par la HAS devraient être connues mi-2019. Concernant l'organisation de la e-prescription et des RCP sur le terrain, nous avons souligné la nécessité d'une concertation entre toutes les parties afin d'avoir un seul outil – solution idéale mais pas simple !

Une autre intervention a présenté les impacts des analyses génomiques sur les traitements contre le cancer. Cet éclairage s'est avéré très intéressant.

Enfin, la dernière partie de l'atelier a été consacrée aux questions éthiques. Nous avons pu entendre le

point de vue de l'Alliance Maladies Rares, celui des malades, mais aussi un point de vue juridique. Les tests génétiques touchent l'intimité et la vie privée des patients. Des inquiétudes légitimes sont donc exprimées quant à la sécurité des données. Nous avons également souligné l'importance du respect du choix du patient de savoir ou pas, de faire un test ou pas. Plusieurs documents relatifs à ce thème sont consultables en ligne, notamment sur les sites anddi-rares.org et alliance-maladies-rares.org.

Plusieurs notions ont été soulevées durant tout l'atelier : le consentement éclairé, la porosité soin / recherche, la temporalité de l'information ou encore l'information à la parentèle. Enfin, nous avons eu le sentiment que les enfants étaient un peu oubliés dans le PFMG 2025.

Pr Sylvie ODENT

J'ai coordonné l'atelier sur le DPN et le DPI dans les maladies rares. De multiples questions pratiques ont été posées, mais les réflexions ont été nombreuses également.

Les indications et les limites techniques du DPI (qui consiste en un diagnostic sur une cellule unique avant l'implantation de l'embryon), véritable parcours du combattant, ont été rappelées, de même que l'organisation française du DPN – unique en Europe. Nous avons également beaucoup parlé de l'évolution de la définition du DPN au fil du temps. La plus récente vise à aller vers le diagnostic d'affection en vue d'un dépistage, d'un diagnostic, d'un pronostic et d'une thérapeutique.

Nous avons également abordé le fait que la France et l'Israël sont les seuls pays qui n'imposent pas de limite de terme pour effectuer une IMG. Cela peut sembler choquant, mais c'est aussi une façon d'éviter de pratiquer des IMG à la hâte et de sauver certaines grossesses. En effet, il arrive qu'un diagnostic affiné soit moins défavorable qu'initialement envisagé.

Nous avons traité de l'expression du besoin des malades, en insistant sur les difficultés de décision d'une IMG et en rappelant que celle-ci appartient avant tout aux couples.

J'ai ensuite présenté les avancées envisagées par le PNMR3 pour le DPN et le DPI. J'ai également rappelé qu'il ne fallait pas oublier la foetopathologie, pour laquelle le PNMR3 ne prévoit pas de financement. Les professionnels devront rester vigilants sur ce point.

Nous avons également entendu un exposé de l'agence de la biomédecine, véritable interface entre les tutelles, les professionnels et les patients. Cette organisation est, là encore, assez unique en Europe.

Enfin, nous avons abordé deux volets éthiques, du point de vue des malades et de celui du CCNE. Les quatre grands principes éthiques ont notamment été rappelés :

- le respect de l'autonomie des patients ;
- la bienfaisance ;
- la justice ;
- le secret médical.

Des craintes de marchandisations ont été exprimées.

Nous avons, nous aussi, insisté sur le respect du droit des patients de ne pas savoir et de ne pas faire de DPN ou de DPI.

L'avis 129 du CCNE sur la future révision de la loi de bioéthique a également été présenté, en rappelant qu'une révision devait être une nouvelle vision. Dans ce cadre, le comité a auditionné de très nombreux acteurs, dont les associations et différents mouvements de pensée.

Nous aurions pu discuter des heures, car ces sujets sont passionnants !

Catherine DERVIEUX

Dans l'atelier sur l'errance diagnostique, Ana Rath nous a présenté une superbe pyramide, depuis le médecin généraliste à la base jusqu'à l'impasse diagnostique au sommet. (Cf. Atelier 4, intervention du Dr Ana Rath)

Tous les intervenants sont tombés d'accord pour considérer que la lutte contre l'errance diagnostique nécessite avant tout d'agir dans les deux premiers étages de la pyramide (médecins généralistes et spécialistes de premiers recours), afin qu'ils prennent ensuite le réflexe de pousser la porte des lieux de l'expertise.

Les médecins généralistes et les spécialistes de ville de premiers recours doivent prendre conscience que la rareté n'est peut-être pas aussi rare qu'ils peuvent le penser. En effet, si l'on raisonne de façon générale, ils peuvent être relativement fréquemment confrontés à des maladies rares dans leur pratique quotidienne. Cette prise de conscience passe par des campagnes de sensibilisation du type « et si c'était une maladie rare ? ». Ce slogan doit devenir une petite musique dans leur tête. La même démarche doit être suivie à l'attention des malades, par le biais d'une grande campagne de sensibilisation.

Nous avons également réfléchi aux différents moyens d'entrer dans les cabinets des médecins généralistes pour parler des maladies rares. En effet, l'expérience montre qu'ils ne se déplacent que très rarement dans les colloques consacrés à ce thème.

Souvent, le brouhaha des trop nombreuses communications est tel qu'il est très compliqué de trouver la bonne information. Les solutions pour améliorer la situation, au-delà des PTA, passent par la formation mais aussi et surtout par un meilleur référencement dans les moteurs de recherche.

Pr Laurence FAIVRE

L'atelier sur l'impasse diagnostique a commencé par un tour d'horizon qui a montré que la différence entre errance diagnostique et impasse diagnostique n'est pas toujours claire. Nous avons donc repris les définitions du PNMR3 – la notion d'impasse étant au cœur de ce plan.

Nous avons ensuite entendu le point de vue des malades, puis dressé un état des lieux des grands projets européens et évoqué les nouvelles solutions de recherche envisageables en cas d'exome négatif. Par ailleurs, le directeur opérationnel de la BNDMR nous a présenté le registre national dynamique des impasses diagnostiques.

Une initiative de lutte contre l'impasse diagnostique, portée par l'AFM-Téléthon, a également été exposée. Dans la discussion, nourrie, le projet « compagnon maladie rare » de l'Alliance Maladies Rares a également été présenté.

Enfin, nous avons entendu le point de vue des laboratoires – ce qui nous a permis de mieux comprendre les difficultés de mise en place du PFMG 2025.

Dans la discussion avec les participants, l'importance de la formation a été mise en exergue. Des inquiétudes ont également été exprimées face à l'espoir suscité par les nouvelles perspectives, même s'il y a lieu de se montrer optimiste. Enfin, des questions sont allées au-delà de l'errance diagnostique, pour porter sur l'errance de prise en charge ou thérapeutique.

Malheureusement, nous n'avons pas eu le temps de discuter de la formation et de l'accompagnement à la déception que peut susciter un diagnostic. Plus l'errance est longue, plus l'espoir que le résultat permettra de véritables changements est élevé. Or il n'existe pas toujours de thérapeutique et les connaissances ne sont pas toujours développées concernant telle ou telle pathologie.

Nathalie TRICLIN-CONSEIL

Quels mots clés retiendriez-vous à l'issue de ces ateliers ?

Pr Hélène DOLLFUS

Avoir les moyens de nos ambitions. C'est vraiment le leitmotiv !

Pr Sylvie ODENT

Je citerais pour ma part la révision des pratiques de DPI et DPN au fil du temps, avec l'arrivée des nouvelles technologies mais aussi de nouvelles problématiques sociétales.

Catherine DERVIEUX

Pour ma part, les mots-clés seraient « Et si c'était une maladie rare ? », le besoin de clarification de l'information et l'importance de la culture du doute.

Pr Laurence FAIVRE

J'ajouterai l'inquiétude de ne pas parvenir à répondre à tout le monde.

Jean-François MALATERRE

Pour moi, c'  st la prise de conscience que l'on ne peut pas en rester là et que le retard accumulé doit désormais être rattrapé. Un travail transversal est indispensable.



MaladiesRares

Conclusion

CARE
'18

Nathalie TRICLIN-CONSEIL
Présidente de l'Alliance Maladies Rares

Cette très belle journée s'achève et il me revient de la conclure.

CARE'18 a réuni près de 300 personnes, venues d'horizons très différents. Cela nous permet de renforcer significativement notre combat.

Je remercie l'ensemble des responsables d'atelier, qui ont parfaitement réussi leur mission. Je remercie également tous les participants aux tables rondes et aux ateliers, à qui nous avons parfois posé des questions déroutantes. Ils ont tous su aborder ces sujets en profondeur, avec honnêteté et compétence. Chacun pourra repartir avec une moisson d'idées nouvelles, ce qui enrichira assurément la mise en œuvre du PNMR3.

Je remercie vivement les membres du conseil national de l'Alliance pour leur aide dans le choix des sujets, ainsi que l'AFM-Téléthon pour son soutien notamment dans la réalisation du film « Un diagnostic pour tous dans les maladies rares » que vous avez pu visionner ce matin.

Je remercie Eurordis et RDI pour leur éclairage européen et international, nécessaire et inspirant.

Plus largement, je remercie l'ensemble de la plateforme Maladies Rares, qui était réunie au complet aujourd'hui. C'était très important à nos yeux. Un grand merci aussi aux bénévoles et à l'équipe de l'Alliance Maladies Rares pour la logistique !

J'espère que vous avez apprécié cette journée autant que moi. J'ai été ravie de la qualité des débats. Il existe désormais un standard pour les rencontres CARE de l'Alliance.

Je ne doute pas qu'il y aura d'autres sujets à débattre dans deux ans, pour CARE'20.

Prenez soin de vous !

Je vous souhaite le meilleur !

