

**28 février**

**12<sup>e</sup> Journée internationale des maladies rares**

**12<sup>ème</sup> Journée Internationale des Maladies Rares**



## **DOSSIER DE PRESSE**

Contacts presse :

**EURORDIS - Rare Diseases Europe** : Lara Chappell - 01 56 53 52 60 - [lara.chappell@eurordis.org](mailto:lara.chappell@eurordis.org)

**Alliance Maladies Rares** : Sabine Bru-Turgeman - 01 56 53 53 43 -

**Maladies Rares Info Services** : Thomas Heuyer - 06 25 19 15 54- [theuyer@maladiesraresinfo.org](mailto:theuyer@maladiesraresinfo.org)

**Orphanet** : Charlotte Rodwell - 01 56 53 81 37 - [media.orphanet@inserm.fr](mailto:media.orphanet@inserm.fr)

**Fondation maladies rares** : Anne-Sophie Blancher - 01 58 14 22 87- [anne-sophie.miossec@fondation-maladiesrares.com](mailto:anne-sophie.miossec@fondation-maladiesrares.com)

**AFM-Téléthon** : Stéphanie Bardon - 01 69 47 12 78 - [presse@afm-telethon.fr](mailto:presse@afm-telethon.fr)

# Diagnostic et dépistage néonatal, un retard français ?

Pour un très grand nombre de maladies rares, avoir un diagnostic fiable et précis est l'aboutissement d'une longue errance diagnostique. D'autres se trouvent en situation d'impasse diagnostique. L'amélioration de l'information et de l'accompagnement est nécessaire. Mais il existe aussi des outils de séquençage du génome qui pourraient réduire les errances et donner enfin des réponses. Pourtant ils ne sont toujours pas accessibles en France !

Certaines maladies rares qui disposent de traitements et prises en charge adaptées pourraient être dépistées dès la naissance. La France qui a été pionnière dans ce domaine accuse aujourd'hui un important retard. Les bébés français atteints de ces maladies ont une perte de chance par rapport à ceux de pays voisins. **Poursuivre la recherche fondamentale, développer les outils diagnostic performants et ouvrir à d'autres pathologies le dépistage néonatal est donc crucial pour les malades et leur famille.**

## I. Diagnostic des maladies rares, des progrès mais ...

**D'énormes progrès ont été réalisés** en matière de diagnostics génomiques et de développement d'outils très puissants de recherche et d'analyse des mécanismes biologiques, des perspectives commencent à poindre dans les domaines de la bioinformatique et de l'intelligence artificielle, les collaborations européennes et internationales se sont intensifiées...

**La France reste un exemple en matière d'organisations de soins** avec les centres de référence et les filières nationales maladies rares. Le troisième **Plan National Maladies Rares (PNMR3)** est dans sa phase de lancement. **Le Plan France médecine génomique 2025** avec ses deux plateformes de séquençage devrait très progressivement permettre l'accès à de nouveaux outils.

**Pourtant, les longues errances et les impasses diagnostiques non résolues continuent à concerner un très grand nombre de malades.**

### ° **Les enjeux du diagnostic**

**L'obtention d'un diagnostic précis est une première étape essentielle dans la prise en charge médicale et sociale d'une maladie rare**, et est souvent marquée par une **longue errance**, avec de multiples consultations, examens plus ou moins invasifs.

Ne pas pouvoir mettre un nom sur une maladie est une **terrible incertitude** à laquelle s'ajoutent la souffrance liée à la maladie et ses conséquences dans la vie quotidienne. Déjà complexes, les démarches sont rendues encore plus difficiles pour obtenir un soutien face au handicap qui en découle, adapter la scolarité ou la vie professionnelle. C'est aussi être confronté au **regard des autres**, qui ne font pas toujours preuve de la compréhension attendue. C'est aussi l'**angoisse de transmettre une maladie génétique à son enfant**, tant que l'anomalie n'a pas été identifiée.

Quelques chiffres :

- 28 % des personnes s'adressant à Maladies Rares Info Services sont sans diagnostic ;
- 20,9 % des malades avec un diagnostic concernés par l'enquête de l'Observatoire des maladies rares ont une errance de 6 ans ou plus, 48 % ont un sentiment d'isolement vis-à-vis de la famille et des amis et 51 % de grandes difficultés professionnelles ;
- La recherche du diagnostic dure au moins un an et demi pour une grande majorité des malades et dépasse même cinq ans pour plus d'un quart d'entre eux (Enquête Erradiag –Alliance maladies rares) ;
- 37 % des malades estiment avoir subi une ou plusieurs erreurs de diagnostic.

### **Un diagnostic précis permet :**

1) D'affirmer qu'un ensemble de manifestations cliniques quelquefois disparates appartiennent à une même cause nécessitant une prise en charge coordonnée

2) De donner un **nom et une explication**, et dans certains cas de mettre fin à un questionnement sur une « culpabilité » parentale (troubles du comportement, soupçons de maltraitance etc.)

3) D'accéder, pour les familles concernées par une maladie rare d'origine génétique (la majorité) à un **conseil génétique**, c'est à dire la possibilité d'être conseillées et informées de la nature et des conséquences de la maladie, de la probabilité de la développer ou de la transmettre à leur descendance,

4) D'avoir accès à un éventuel **diagnostic prénatal ou préimplantatoire** en cas de nouveau projet parental

5) D'accéder à **prise en charge médicale, sociale, éducative adaptée (du patient et de sa famille)**, anticipation de comorbidités et de leur prise en charge, **dans certains cas traitement spécifique**

6) De pouvoir **rejoindre des associations de malades**, partager, s'entraider et agir contre la maladie et ses conséquences

## ◦ Pourquoi tant d'errance diagnostique ?

### ⇒ Des difficultés d'accès à l'information

Nombre de malades et de familles **errent pendant des années avant d'arriver aux lieux d'expertise** où un nom peut être posé sur leur maladie et un parcours de soins approprié peut leur être proposé.

Pourtant, l'expertise est bien organisée en France grâce notamment aux Filières de Santé maladies rares, structurées par centres de référence mis en réseaux avec des centres de compétence sur tout le territoire. **L'accès à une information de qualité pour les malades et leurs médecins traitants, les spécialistes de proximité, mais aussi les autres professionnels de santé est indispensable pour accélérer l'arrivée des malades à ce dispositif d'expertise.**

Un dispositif d'information spécifique existe en France et en Europe, mais son existence, comme celle des maladies rares, doit être apprise et disséminée par un effort public de formation et d'information.

### ⇒ Des enjeux de formation

Les médecins de ville et tout particulièrement les médecins généralistes sont insuffisamment sensibilisés et formés aux maladies rares. **La culture du doute reste encore peu présente** : pourrait-il s'agir d'une maladie rare ? Est-elle génétique ? A qui adresser ?

**Des métiers spécifiques doivent être développés** aussi bien en soins comme des infirmières de coordinations ou des conseillers génétiques spécialisés en analyse du génome entier mais aussi en biologie avec des bioinformaticiens, des spécialistes de la gestion des données par exemple ou de l'intelligence artificielle...

### ⇒ Des difficultés d'organisation

Si la France reste un modèle en termes d'identification et d'organisation des lieux d'expertise, **les moyens humains et financiers sont de plus en plus insuffisants**. Actuellement, pour obtenir un diagnostic de maladie rare, il y a une inégalité géographique en fonction du CHU et du type de maladie.

1) **Les tests génétiques sont mal remboursés** dans le système de soins. Dans les hôpitaux, la réalité des équipes de soins ou de diagnostic est, en taille et ressources, une vraie préoccupation.

2) **Difficulté d'accès rapide aux centres de référence** (délais importants pour obtenir des consultations par manque de personnel)

3) **Difficulté d'un accès rapide aux tests diagnostiques disponibles les plus efficaces** alors que l'explosion des connaissances des 10 dernières années a permis le développement d'outils diagnostics très performants. Le Plan France génomique 2025, doit

donner accès aux outils de séquençage du génome. Pourtant lancé en 2016, il peine à démarrer. En 2019 il ne concernera qu'un très faible nombre de malades

### ⇒ Des connaissances encore insuffisantes

1) Il y a encore trop peu de **recherches en Sciences humaines et sociales** sur l'annonce du diagnostic, sur l'impact de l'errance, sur la qualité de vie, sur les aspects économiques, etc

2) **Difficultés d'interprétation** des résultats de génomique, **pas assez de personnels compétents** (généticistes, bio informaticiens). Il est donc nécessaire d'accélérer la formation et les recrutements de personnels compétents.

3) **Connaissances scientifiques insuffisantes** : tous les gènes de maladies ne sont pas encore identifiés; difficulté de discriminer entre mutations pathogènes et variants VUS ou bénins ; nécessité de développer la recherche génomique pour permettre l'interprétation.

4) **Dans certains cas, probablement des mécanismes de causalité complexe qui dépassent les connaissances et approches actuelles** : il est indispensable de développer les recherches collaboratives à l'échelle internationale avec des cohortes de patients et des données cliniques précises.

Pour cela, trois initiatives majeures sont actuellement en place en Europe :

- **Solve-RD**, projet de recherche financé par la Commission européenne, a pour **ambition principale de « résoudre » un grand nombre de cas de maladies** pour lesquelles une cause moléculaire n'est pas encore connue, par des approches scientifiques combinées et sophistiquées. Ce projet est basé en grande partie sur les données des Réseaux Européens de Référence (ERNs).
- Les **24 Réseaux Européens de Référence** sont des réseaux réunissant des prestataires de soins de santé de toute l'Europe, qui visent à améliorer le diagnostic et le traitement de personnes souffrant de maladies rares ou complexes qui nécessitent un partage et une masse critique de connaissances et de ressources spécialisées.
- L'initiative **un million de génomes** réunit à ce jour 19 pays de l'Union Européenne (Autriche, Bulgarie, Croatie, Chypre, Espagne, Estonie, Finlande, Grèce, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Malte, les Pays-Bas, Portugal, République Tchèque, Royaume-Uni, Slovaquie et la Suède) qui s'engagent à partager les données génomiques de patients afin de comprendre et prévenir les maladies, Elle concerne des maladies rares, le cancer et les maladies neurologiques. L'objectif est d'unifier l'infrastructure fragmentée et l'expertise pour rendre les données génomiques d'un million de patients accessibles dans l'UE d'ici 2022.

**Pour améliorer le diagnostic des maladies rares en France, il est nécessaire de collaborer sur les projets à la pointe de la recherche génomique et de partager l'expertise au-delà des frontières.**

## II. Diagnostiquer dès la naissance, la France en retard

Le dépistage néonatal (DNN) est un programme de santé publique fondamental pour les maladies rares qui ne concerne **en France que 5 pathologies** :

- la phénylcétonurie : maladie génétique qui entraîne un retard mental sévère et des complications neuropsychiatriques

- l'hypothyroïdie congénitale : défaut du fonctionnement de la glande thyroïde qui génère notamment un retard mental sévère

- l'hyperplasie congénitale des surrénales : défaut génétique du fonctionnement des glandes surrénales qui peut déboucher sur des déshydratations aiguës sévères et des troubles du développement génital

- la drépanocytose : anomalie génétique de l'hémoglobine qui peut se traduire par une anémie persistante, des complications vasculaires, des crises douloureuses et des infections répétées

- la mucoviscidose : maladie génétique qui entraîne des infections respiratoires sévères et répétées ainsi que des complications digestives.

Si elle a été **pionnière en la matière dans les années 70, la France accumule aujourd'hui un important retard par rapport** à nos voisins européens ; à titre d'exemple l'Autriche, l'Espagne, l'Islande, la Hongrie et le Portugal ont déjà plus de 15 pathologies dépistées.

Le DNN représente, depuis 1972 en France, plus de 25 000 enfants dépistés positifs à l'une des cinq pathologies. **Pour tous ces enfants des traitements ont pu être proposés de façon précoce avant que les maladies ne provoquent des dégâts irréversibles.** Ce sont autant de vies dont le cours a été considérablement amélioré.

**Des milliers d'enfants français atteints de maladies rares perdent la possibilité d'une vie meilleure parce que la France dépiste très peu de maladies à la naissance. Combien de temps cela va-t-il continuer ?**

Comment expliquer ce retard français ? Ce n'est pas **le coût, car il est dérisoire** au regard du nombre d'enfants qui ont pu être diagnostiqués et qui ont ainsi pu bénéficier très rapidement de soins afin de prévenir l'aggravation de leurs maladies. **Cela représente seulement 8,6 millions d'euros par an pour l'assurance maladie, soit 11 euros par nouveau-né !**

Depuis 2011, la Haute Autorité de Santé a recommandé de mettre en œuvre le dépistage néonatal du Déficit en MCAD, mais la **mauvaise organisation du système français de dépistage néonatal et l'extrême lenteur à le réformer** a bloqué toute évolution. Aujourd'hui une nouvelle organisation est enfin mise en place et semble prête à permettre l'augmentation du nombre de maladies à dépister.

Mais **la nouvelle organisation sera-t-elle en mesure de simplement rattraper le retard accumulé ou également de se projeter dans l'avenir ?**

Les outils de séquençage génétique ne sont aujourd'hui pas utilisés alors qu'ils ouvrent d'importantes possibilités.

Pour un nombre croissant de maladies rares des **thérapeutiques innovantes arrivent sur le marché** et leur administration pré symptomatique peut permettre de considérablement améliorer le pronostic.

Des nourrissons français atteints de maladies rares graves, faute d'avoir été dépistés ne peuvent être inclus dans des essais cliniques pourtant très prometteurs.

Le dépistage néonatal pourrait également permettre de lutter contre l'errance diagnostique et notamment de permettre l'accès au conseil génétique et d'éviter la naissance de fratrie d'enfants gravement malades.

**Combien de temps faudra t'il avant qu'en France ces maladies soient dépistées dès la naissance ? L'urgence est là, il est temps d'agir.**

Il faut envisager une meilleure organisation de notre système de soins et la prise en compte des nouvelles technologies pour le dépistage néonatal. Nous devons aussi nous assurer de saisir les opportunités: lancement du 3<sup>e</sup> Plan National Maladies, mise en œuvre du Plan France Médecine Génomique 2025 et sa nécessaire ouverture aux maladies rares, ou encore de la révision prochaine de la loi bioéthique qui rendra opérationnelle quelques mesures clés du PNMR3.

***Il est nécessaire de :***

- **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 ;**
- **Etendre rapidement le dépistage néonatal à d'autres pathologies.**