

## MALADIES RARES

# Fin de l'errance pour les patients sans diagnostic

**Des dizaines de milliers de patients atteints de troubles du développement vivent avec un handicap qui n'a pas de nom. La démocratisation d'outils de séquençage du génome devrait limiter l'insupportable attente du diagnostic.**

MATHIEU NOCENT

**A**tteinte de troubles du développement depuis ses premiers mois, Léna, 7 ans, la fille d'Emilie Bouvier, n'a toujours pas de nom à mettre sur sa maladie. « Tout bébé déjà, Léna n'avait pas beaucoup de forces. Elle pleurait souvent. On m'a dit de ne pas m'inquiéter. À 6 mois, elle ne tenait pas assise. J'ai commencé à me faire beaucoup de soucis. On m'a dit que chaque enfant avait son propre rythme, que je la comparais trop à son grand frère. » Léna s'assoit à 17 mois, commence à marcher à 3 ans, au prix de longues séances de psychomotricité. Les médecins suspectent une anomalie du développement d'origine génétique. « Lorsqu'elle a eu 5 ans, on a fait un caryotype qui s'est avéré normal. Début 2015, elle a passé une IRM cérébrale, normale aussi. Alors, au CHU de Cler-

### RARES ET DIAGNOSTIQUÉES TRÈS TARDIVEMENT

On estime à 3 millions le nombre de patients souffrant d'une maladie rare, parmi lesquels certains sont atteints de troubles du développement d'origine génétique. En mars 2015, l'observatoire des maladies rares publiait les résultats d'une enquête menée auprès de 448 usagers de Maladies Rares Info Services. Parmi eux, 86 % avaient un diagnostic.

En moyenne, le laps de temps entre les premiers symptômes et le diagnostic est de 4 ans. 10 % des diagnostiqués l'ont été après plus de 12 ans d'attente. 10 % des malades non diagnostiqués cherchaient à mettre un nom sur leur pathologie depuis plus de 30 ans. 7 000 maladies rares sont aujourd'hui répertoriées. Dans le monde, une dizaine de nouvelles pathologies continuent d'être découvertes chaque année.

mont-Ferrand où elle était suivie, on nous a dit "On ne sait pas quoi faire, Léna est atypique" ».

Environ 90 000 personnes atteintes d'anomalies du développement d'origine génétique seraient aujourd'hui sans diagnostic, soit 50 % des patients suivis. 80 % d'entre elles sont des enfants, 20 % des adultes. Huit centres de référence gèrent en France ces pathologies, au sein de la filière de santé AnDDI-Rares mais les patients n'y sont pas systématiquement orientés. « On ne pouvait pas se satisfaire de ce "on ne sait pas", alors on s'est adressés au centre de référence des maladies rares de Dijon. Sans être sûrs pour le moment que la pathologie de Léna relève effectivement d'un problème génétique », explique Emilie Bouvier. Une démarche rendue possible avec l'aide de l'association Sans diagnostic et unique créée en mars 2016 par Magali Padre.

### Solitude administrative et errance médicale

« J'ai une fille de 4 ans et demi, atteinte d'anomalies du développement. Dès les premiers symptômes, j'ai eu besoin de comprendre. Mais, sans nom apposé à la maladie de ma fille, je n'avais aucune structure à laquelle m'adresser. Alors, quand je me suis sentie capable de le faire, j'ai créé une association. Pour que les gens ne se sentent plus seuls », raconte la jeune femme. Car de cette période d'errance médicale découlent de nombreux obstacles pour les patients et leurs familles. Difficile de faire reconnaître la maladie dans son entourage lorsqu'aucun nom ne la caractérise. Difficile d'expliquer à son employeur ses absences à répétition, conséquences des multiples rendez-vous médicaux, séances de stimulation et de rééducation. « Et puis, lorsque le handicap de votre enfant n'a pas d'étiquette, ça complique toutes les démarches administratives », renchérit la mère de famille. Emilie Bouvier se souvient de sa difficulté à remplir le dossier de la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH) pour sa fille. « Parce que nous n'avions pas de nom à donner à sa maladie, on nous a demandé de venir avec elle pour justifier notre demande de carte de stationnement handicapé ». Idem, lorsqu'il a

CHAD BAKER JASON REED RYAN MCVAY GETTY IMAGES



fallu solliciter des aides sociales ou financières, par exemple pour l'obtention d'une auxiliaire de vie scolaire maternelle.

C'est pour proposer des solutions à ces patients et à leurs familles que la filière AnDDI-Rares, l'association Sans diagnostic et unique et Maladies Rares Info Services, se sont unies au mois de mai et ont lancé l'initiative « Tous pour les sans diagnostic ». Thomas Heuyer, le délégué général du service d'information, explique le but de cette initiative. « Il s'agit d'attirer l'attention des acteurs mobilisés contre les maladies rares, et d'apporter de nouveaux services aux patients. Nous avons par exemple créé un espace réservé aux "sans diagnostic" sur le Forum maladies rares. » Magali Padre ajoute : « Ce partenariat doit nous permettre de sortir les familles de leur détresse face à l'errance diagnostique. On veut qu'elles obtiennent plus vite des réponses à leurs questions. » L'une d'elles les taraude : quel est le risque de transmission du handicap ?

### Une technique de séquençage du génome accélère le diagnostic

C'est une des raisons pour lesquelles, explique le Pr Laurence Faivre, praticienne hospitalière au CHU de Dijon et coordinatrice nationale de la filière AnDDI-Rares, il est primordial pour les familles de poser un diagnostic. « 80 % des maladies du développement d'origine génétique sont accidentelles, les mutations génétiques intervenant lors de la conception. Dans ce cas, le risque de récurrence est estimé à 1 % - mais il peut être précisé par le biais d'un diagnostic prénatal. Les 20 % restants sont hérités des parents. Il est alors essentiel de déterminer si la transmission provient de l'un des parents, est liée au chromosome X,

ou si les deux parents sans symptômes ont, chacun apportant un gène récessif, transmis la maladie. » Poser rapidement un diagnostic permet de prendre plus efficacement en charge les comorbidités associées à chaque maladie génétique. « Il faut, pour cela, déterminer quelle variation génétique est responsable de la pathologie. Et la technique la plus rapide pour obtenir cette information est le séquençage à haut débit de l'exome », explique Laurence Faivre. Cette technique, qui consiste à scanner les régions codantes du génome, permet de ne plus rechercher, les uns après les autres, les gènes impliqués dans les maladies actuellement connues. « Aujourd'hui utilisée en recherche, elle est peu démocratisée en tant qu'outil de soin, mais cela va changer », se félicite la généticienne. Le plan France Génomique 2025, remis le 22 juin 2016 par Yves Levy, P-DG de l'Inserm à Manuel Valls et Marisol Touraine, ambitionne de déployer 12 plateformes de séquençage d'ici 2020. Elles permettraient de prendre en charge 235 000 séquences de génomes par an, correspondant à 20 000 patients atteints de maladies rares, et leurs familles, et 50 000 patients atteints de cancers métastatiques résistants aux traitements. Grâce à l'association Sans diagnostic et unique, Léna Bouvier et ses parents ont eu accès à ce séquençage en mars 2016. Ils devraient recevoir les premiers éléments de réponse sur un éventuel diagnostic au mois de septembre. ☉

#### À RETENIR

- 50 % des patients atteints d'anomalies du développement suivis dans les centres de référence français n'ont pas de diagnostic.
- L'absence de diagnostic freine la reconnaissance sociale du handicap.
- Poser un diagnostic permet d'évaluer le risque de transmission de la maladie.
- Le gouvernement ambitionne de pouvoir scanner le génome de 70 000 patients par an à compter de 2020.