



HAL
open science

L'errance diagnostique dans les maladies rares

Tiphaine Detoudeville

► **To cite this version:**

Tiphaine Detoudeville. L'errance diagnostique dans les maladies rares. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01932874

HAL Id: dumas-01932874

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01932874>

Submitted on 23 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE
UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2017 - 2018

N°

THESE
pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 26 octobre 2018

par

Tiphaine Detoudeville

Née le 5 novembre 1990 à Rouen

L'errance diagnostique dans les maladies rares

Président du jury : *Monsieur le Professeur Philippe Vérité,*

Membres du jury : *Madame le Docteur Pascale Saugier-Veber,*

Monsieur le Docteur Matthieu Schuers,

Monsieur Hubert de Larocque-Latour.

REMERCIEMENTS

À Monsieur Philippe Vérité, pour avoir accepté de présider mon jury de thèse ainsi que d'avoir accepté le rôle de co-directeur.

Je tiens également à vous remercier pour votre accompagnement tout au long de ces années et pour m'avoir toujours fait confiance dans mes choix.

À Madame Pascale Saugier-Weber, pour m'avoir fait l'honneur de diriger ma thèse et de faire partie de mon jury.

Je tiens à vous remercier pour la confiance que vous m'avez accordée dans le choix de ce sujet quelque peu original. Je tiens également à vous remercier pour votre attention particulière à nous pousser, jeunes professionnels de santé, plus loin dans nos recherches afin que notre travail nous rende fiers et puisse amener une réelle contribution au monde de la santé.

À Monsieur Matthieu Schuers, pour avoir accepté de faire partie de mon jury. Je suis très honorée connaissant votre implication dans de nombreuses autres thèses.

À Monsieur Hubert de Larocque-Latour, pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Vous me faites un bien grand honneur. Je suis certaine que votre expertise sur les maladies rares m'aidera pour la suite.

À Madame Anne-Sophie Lapointe, qui a eu la gentillesse de m'accorder du temps pour me conseiller sur l'ensemble de mon travail. C'est un bien grand honneur que vous me faite connaissant votre nouvelle fonction.

À Sylvie, Emma-Rose, Julie, Lionel, Gaëtan, et tous les autres. Je vous remercie infiniment pour vos témoignages. Vous m'avez donné de la force dans l'écriture de ce sujet. Je ne saurais comment vous remercier pour la confiance que vous m'avez accordée. J'espère que j'aurai un peu répondu à vos attentes. Je remercie

évidemment le groupe « combattons le syndrome de Marfan » qui a permis la diffusion de l'appel à témoignages.

À Madame Caroline Mascret, pour m'avoir fait confiance en m'intégrant au Master de Marketing Pharmaceutique. C'est grâce aux magistrales 2016 que j'ai orienté ma thèse sur le sujet de l'errance diagnostique dans les maladies rares.

À ma famille et ami(e)s :

À ma mère, pour le niveau d'exigence que tu m'as transmis dans le travail et pour m'avoir donné l'exemple d'un modèle de femme forte.

À mon père, pour ta patience et ton calme. Tu as toujours su me rassurer quand il le fallait pour me redonner confiance. Joyeux anniversaire Papa.

Je vous remercie tous les deux de m'avoir permis de faire des études, de m'avoir fait confiance aux différentes étapes de mon parcours et de m'avoir soutenue jusqu'à ce jour. Je vous dédie ce travail.

À ma grand-mère Rolande, pour toutes les pensées et attentions à mon égard durant mes études. Une pensée particulière à mon grand-père Raoul, qui aurait été si fier d'être présent aujourd'hui.

À mes grands-parents Lucienne et Philippe, je pense à vous en ce jour si spécial. La bague de vos fiançailles ainsi que celle de tante Léa, m'ont accompagnée de l'année du concours jusqu'à aujourd'hui.

À mon frère Arnaud, je te remercie d'être le meilleur frère. Je suis certaine que tu seras, maintenant, le meilleur Papa.

À Françoise, Christian, Laetitia, Kevin, et Mireille pour votre présence et votre soutien durant toutes ces années.

À Rémi. Je te remercie de m'avoir soutenue dans ce long travail ces derniers mois. Joker et pomme de terre.

À mes amies et amis d'enfance ou la « mifa », Mathias, Olivia, Charlie, Romain, Mélissa, Olivier, Alexandre, Lucie, Sarah, Pierre, Juliette, Augustin, Sacha, Simon, Etienne, Félix, Romain, pour notre solide amitié. J'ai tellement de chance de vous avoir. Une pensée émue à Charles.

À Marine, la très belle rencontre que m'ont apportée ces années d'études. Pour notre complicité, tous ces moments de rire, de partage, de bonne humeur. Je te remercie pour ton soutien et d'être toujours là pour moi.

À Pascale et Caco, je vous remercie pour tous ces petits moments partagés avec vous dans votre famille durant ces années d'études.

À tous mes amis pharmaciens, l'équipe Docdoc et plus particulièrement Bertrand. Merci d'avoir été assez fou pour me suivre dans l'aventure Docdoc.

À Annabelle, pour m'avoir aidée dans la dernière ligne droite de cette thèse. Merci pour la relecture et tes précieux conseils.

À Maëlle, Marion, Muriel, Aude et tous les autres ami(e)s que j'oublie. Je vous remercie pour votre amitié, votre écoute et votre soutien.

À Noah.

L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2017 - 2018

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN :

Professeur Pierre FREGER

ASSESEURS :

Professeur Michel GUERBET

Professeur Benoît VEBER

Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE (<i>détachement</i>)	HCN	Médecine interne (gériatrie) – Détachement
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW (<i>surnombre</i>)	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie

Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUJA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique

Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François MUIR (<i>surnombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>surnombre</i>)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	HCN	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Anaïs SOARES	Bactériologie
-------------------------	---------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Anne-Sophie CHAMPY	Pharmacognosie
M. Jonathan HEDOUIN	Chimie Organique
Mme Barbara LAMY-PELLETER	Pharmacie Galénique

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEUIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Marianne **LAINÉ** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine OVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANPGM : Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
AP-HP : Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
BNDMR : Base Nationale de Données Maladies Rares
CCMR : Centre de Compétences Maladies Rares
CERIMES : Centre de Ressources et d'Informations sur le Multimédia pour l'Enseignement Supérieur
CNAMTS : Caisse Nationale de l'assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CNRS : Centre National de la Recherche Scientifique
CRMIR : Centre de Référence Maladies Rares
CREAI : Centres d'Étude Régionaux sur les Inadaptations
DGS : Direction Générale de la Santé
ECRD : Conférence Européenne sur les Maladies Rares et les Produits Orphelins
FDA : Food an Drug Administration
FDNA : Facial Dysmorphology Novel Analysis
FSMR : Filière de Santé Maladies Rares
HAS : Haute Autorité de Santé
HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique
iECN : Épreuves Classantes Nationales Informatisées
INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IRDIRC : Consortium International de la Recherche Maladies Rares
LEEM : Les Entreprises du Médicament
MERRI : Missions d'Enseignement, de recherche, de référence et d'Innovation
MIGAC : Missions d'Intérêt Général d'Aide à la Contractualisant
NGS : Next Generation Sequencing
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PDA : Personal Digital Assistants
PFMG : Plan France Médecine Génomique
PNMR1 : Plan National Maladies Rares 2005-2008
PNMR2 : Plan National Maladies Rares 2011-2016

PNMR3 : Plan National Maladies Rares 2018-2022

PNDS : Protocole nationaux de diagnostic et de soins

PHRC : Programme hospitaliers de Recherche Clinique

QCM : Questionnaire à Choix Multiple

RaDiCo : Rare Disease Cohorts

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

SNIIRAM : Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie

SWAN : Syndromes without a name

UE : Union Européenne

VIH/SIDA : Virus de l'Immunodéficience Humaine/syndrome d'immunodéficience acquise

WES : Whole Exome Sequencing

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Les maladies rares en quelques chiffres

Figure 2 : Les trois intervalles de temps de l'errance diagnostique d'après Nick Black et al.

Figure 3 : Infographie « les français et les maladies rares » d'après Opinionway pour le groupe Groupama

Figure 4 : Exemples de sensibilisation sur les maladies rares auprès du grand public

Figure 5 : Les cinq missions des CRMR

Figure 6 : Mission des CCMR

Figure 7 : Infographie de la coordination des FSMR entre les acteurs « maladies rares » d'après le Ministère de la Santé et des Solidarités

Figure 8 : Exemples de projets réalisés par Alliance Maladies Rares

Figure 9 : Quelques exemples de réalisations d'EURORDIS

Figure 10 : Le consortium d'Orphanet

Figure 11 : Le projet de la Banque Nationale de Données Maladies Rares

Figure 12 : Mode d'utilisation de l'application « docdoc » étape 1

Figure 13 : Mode d'utilisation de l'application « docdoc » étape 2

Figure 14 : Mode d'utilisation de l'application « docdoc » étape 3

Figure 15 : Mode d'utilisation de l'application « docdoc » étape 4

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Médiane du délai entre les premiers symptômes et le diagnostic d'après l'étude EURORDIScare2*

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	2
LISTE DES ABRÉVIATIONS	15
LISTE DES FIGURES	17
LISTE DES TABLEAUX	18
table des matières	19
INTRODUCTION	22
1.Qu'est-ce que l'errance diagnostique dans les maladies rares ?	27
1.1.Les maladies rares	27
1.1.1.Une définition reposant sur la prévalence	27
1.1.2.Une nomenclature spécifique	27
1.1.3.Les maladies sont rares, mais les malades nombreux	28
1.1.4.Maladies complexes, défis multiples	28
1.2.L'errance diagnostique des maladies rares	29
1.2.1.Le délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic	29
1.2.2.Représentation de Nick Black et al.	30
1.2.3.La place des généticiens cliniciens dans le diagnostic	32
1.3.Etude de l'évolution de l'errance diagnostique dans les maladies rares à partir de trois enquêtes	33
1.3.1.Étude CREAM LR « Attentes et besoins des malades et des familles »	33
1.3.2.Observatoire des maladies rares 2011	35
1.3.3.ERRADIAG : L'enquête de l'Alliance Maladies Rares - février 2016	36
1.4.Les facteurs influençant le délai de diagnostic	38
1.5.De lourdes conséquences en termes de prise en charge	43
1.5.1.De lourdes conséquences psychologiques et sociales	43
1.5.2.La lourdeur des démarches	43
1.5.3.Le coût financier de l'errance diagnostique	44
2.L'évolution de la place des maladies rares en France : de la naissance de la mission des médicaments orphelins à l'élaboration du troisième plan maladies rares 2018-2022	46

2.1.Naissance de la Mission des Médicaments orphelins	46
2.2.Règlement de l'Union Européenne sur les médicaments orphelins en 1999	48
2.3.Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique	48
2.4.Plan National Maladies Rares 2005-2008 (PNMR1)	49
2.4.1.Les axes stratégiques	49
2.4.2.Évaluation et impact sur l'errance diagnostique	50
2.5.Plan National Maladies Rares 2011-2014 (PNMR2)	50
2.5.1.Les axes stratégiques	50
2.5.2.Évaluation et impact sur l'errance diagnostique	52
2.6.Plan National Maladies Rares 2018-2022 (PNMR3)	53
2.6.1.Objectifs sur l'errance diagnostique	54
2.7.Le rôle majeur des associations dans la reconnaissance des maladies rares	55
3.Recommandations stratégiques dans la lutte contre l'errance diagnostique	56
3.1.Maintenir l'effort d'information sur les maladies rares	56
3.2.Identifier, développer et promouvoir les structures dédiées Maladies Rares	60
3.2.1.Centres de Référence Maladies Rares (CRMR)	60
3.2.2.Centres de Compétences Maladie Rares (CCMR)	62
3.2.3.Filières de Santé Maladies Rares (FSMR)	62
3.2.4.Alliance maladies rares	65
3.2.5.AFM téléthon	66
3.2.6.EURORDIS	67
3.2.7.Maladies Rares Info Services	69
3.3.Permettre une accessibilité à l'information de haute qualité et libre d'accès sur une plateforme unique	71
3.3.1.Orphanet	71
3.4.Renforcer le partage d'informations grâce aux bases de données	74
3.4.1.La Banque Nationale de Données Maladies Rares	74
3.5.Développer, promouvoir et rendre accessible les technologies accélérant le diagnostic	76
3.5.1.Le séquençage très haut-débit ou NGS (Next Generation Sequencing) et le Plan France Médecine Génomique 2025	76
3.5.2. Télé-expertise	77
3.5.3.Autres exemples de technologies	78

3.6.Mettre en place une mesure ou un indicateur de suivi de l'errance diagnostique	79
3.7.Continuer les avancées dans le domaine de la recherche	79
3.8.Encourager et promouvoir les actions collectives dans les territoires	80
3.9.Renforcer la formation des professionnels de santé	82
3.9.1.Formation sur l'ensemble des maladies rares	82
3.9.2.L'écoute du patient	83
3.10.Adopter une stratégie européenne et mondiale	84
4.Proposition d'un serious game chez les étudiants en médecine	86
4.1.Introduction	86
4.2.Une stratégie basée sur la culture du doute	86
4.3.La cible principale : les étudiants en médecine et jeunes médecins	87
4.4.Un outil en complément de la formation	87
4.5.Un projet touchant les 45 000 étudiants	87
4.6.Le jeu pour apprendre	88
4.7.Application mobile de serious game en santé, une catégorie appartenant à la classification de Yasini	89
4.8.Docdoc : Le principe	90
4.9.Mode d'utilisation	91
4.10.Étude qualitative d'exploration sur le comportement des jeunes médecins vis-à-vis d'une potentielle utilisation d'application santé maladies rares	97
4.10.1.Présentation de l'étude	97
4.10.2.Résultats de l'étude	98
4.10.3.Résultats relatifs aux connaissances sur les maladies rares	98
4.10.4.Résultats relatifs aux supports/outils indispensables dans la formation	100
4.10.5.Résultats relatifs au projet Docdoc	102
4.10.6.Discussion et conclusion de l'étude qualitative	103
CONCLUSION	104
ANNEXES	106
BIBLIOGRAPHIE	115
SERMENT DE GALIEN	121

INTRODUCTION

« Je devais avoir quatre ou cinq ans quand ma grand-mère, la première, se tourna vers ma mère et lui dit, en parlant de moi : « Regarde, ses pieds vont vers l'intérieur ! » Elle m'emmena alors chez son médecin traitant, lors d'une de ses consultations habituelles. Le médecin rassura ma grand-mère. Parenthèse fermée. Dès le CP, j'étais myope et astigmatique et, toute jeune, je devais porter des lunettes pour ne pas avoir mal à la tête.

Plus tard, j'eus quelques douleurs au genou. Cela dura quelques semaines sans qu'aucun médecin ne puisse vraiment dire de quoi il s'agissait. Puis est venu le temps des multiples entorses au niveau de la cheville, on me plâtra, j'allai chez le kiné mais cela perdura tout de même.

Vers l'âge de 9 ans, mes parents et notre médecin de famille s'inquiétaient de me voir grandir aussi vite. J'avais au moins deux têtes de plus que mes camarades alors que j'étais la plus jeune de ma classe. On m'envoya donc à Paris pour une courte hospitalisation dans le service du Pr. J., spécialiste de la croissance. Le bilan après toute une batterie d'exams était le suivant : « grandeur essentielle ». Ce terme voulait simplement dire qu'aucune maladie n'était responsable de cette spectaculaire croissance. Je serais grande, tout simplement. On estima alors ma taille à l'âge adulte et on détermina qu'au minimum, je ferais 1m87. Trouvant cette taille tout de même très importante pour une fille, mes parents s'inquiétèrent des répercussions que cela pourrait avoir sur ma vie future. On me donna un traitement censé ralentir ma croissance que je prenais difficilement et à contrecoeur.

A l'adolescence, le traitement n'avait sans doute pas été très efficace puisque j'ai fini par atteindre la taille de 1m89, non sans subir quelques railleries au collège de la part des autres jeunes de mon âge. Pour ma part, je m'inquiétais surtout des vergetures qui étaient apparues sur mes hanches. Ma mère m'accompagna alors chez une dermatologue, qui, ne voyant pas de raison particulière à la présence de ces vergetures sur mon corps, me conseilla d'arrêter de porter des jeans et de préférer les jupes : drôle de prescription...

J'ai été complexée, je le suis d'ailleurs sans doute encore un peu. J'ai mis un certain temps à m'accepter. Puis j'ai trouvé l'amour, me suis installée avec celui que j'aime. Je l'ai choisi très différent de moi, beaucoup plus petit. Lui aussi avait subi des moqueries étant jeune pour être le plus petit des garçons de sa classe... Dans notre cas, nous pouvons à la fois dire que les contraires s'attirent en raison de notre différence physique ; mais le proverbe « qui se ressemble s'assemble » me semble tout aussi adapté, compte tenu de nos vécus respectifs !

J'ai poursuivi mes études à l'université, nous avons des projets pour l'avenir. Un soir, nous sommes tombés tous deux par hasard sur une émission de télévision, une adolescente y parlait de sa maladie, le syndrome de Marfan. Mon ami me fit remarquer que je ressemblais trait pour trait à cette jeune femme, au même âge. Elle piqua ma curiosité au fur et à mesure qu'elle se décrivait : elle était myope, astigmate, très grande, son thorax était déformé, elle se faisait des entorses, avait des vergetures... L'inquiétude finit par me gagner lorsqu'elle expliqua que sa mère était décédée de cette même maladie...

« Le syndrome de Marfan ».

Recherche rapide sur Google, je découvre alors la partie cachée de l'iceberg : les problèmes cardiaques, la mauvaise fibrilline fabriquée et responsable de tout, les problèmes ophtalmiques... Je trouve alors sur le site de l'émission que nous venions de regarder, l'adresse d'une consultation à Paris qui, avant de se faire à Bichat, se faisait à Ambroise Paré. Après m'être justifiée de ne pas être hypochondriaque, mais avoir tout de même de sérieux doutes concernant ma santé suite à l'émission, on me proposa de m'envoyer des ordonnances avec un certain nombre d'exams à réaliser et à renvoyer. Par la suite, on me donnerait ou non un rendez-vous. L'attente à l'époque était d'un an. Je m'exécutai. La réponse revint en fait très vite, et compte tenu des résultats, on me proposa un rendez-vous dans les mois qui suivirent.

Lors de cette consultation pluridisciplinaire, j'ai rencontré cardiologue, rhumatologue, ophtalmologue, généticien et ensemble, ils devaient déterminer si j'étais atteinte ou non de cette maladie. Le résultat fut sans appel, j'étais bien porteuse du syndrome de Marfan. Je suis repartie avec un traitement par bêtabloquant car je présentais une dilatation de l'aorte déjà très importante. Aujourd'hui je me considère comme très chanceuse d'avoir regardé à temps cette

émission de télévision, qui m'aura évité de subir de façon brutale une dissection de l'aorte ascendante. Ce témoignage regardé par hasard un soir m'aura sans doute sauvé la vie !

Le diagnostic d'une maladie rare est difficile, j'ai toujours présenté un ensemble de signes qui auraient pu alerter les différents médecins, spécialistes rencontrés au cours de mon parcours, mais aucun n'a pu relier l'ensemble au syndrome de Marfan. J'ai toujours su quelque part que je n'étais pas tout à fait comme les autres, un peu différente, mais en quoi ? »

Nina ¹

De l'apparition des premiers symptômes à l'annonce du diagnostic, le délai est souvent trop long chez les personnes atteintes d'une maladie rare. Pour un quart d'entre eux, au minimum quatre années s'écouleront avant même que la recherche du diagnostic ne soit initiée. C'est autant de temps perdu pour avoir recours au conseil génétique, à une prise en charge adaptée ou encore accéder à un traitement quand celui-ci existe. Mais c'est aussi autant de temps pour laisser place à la prescription de traitements inappropriés, à la multiplication des rendez-vous médicaux, aux erreurs de diagnostic et aux traumatismes physiques et psychologiques. Une perte de confiance dans le système de santé peut s'instaurer chez ces malades. Réduire l'errance diagnostique reste une priorité dans le troisième Plan National Maladies Rares 2018-2022 (PNMR3). Tous les acteurs des maladies rares, professionnels de santé, associations de malades, filières de santé, centres de références et de compétences, entreprises du médicament et Ministères s'attellent à trouver des solutions pour la réduire.

Cette thèse a pour objectif d'explorer l'errance diagnostique dans les maladies rares en France sous différents angles : Qu'est-ce que l'errance diagnostique dans les maladies rares ? Est-elle quantifiable ? Touche-t-elle des groupes de maladies rares ou des populations particulières ? Comment est-elle devenue une priorité dans le nouveau PNMR3 ? Existe-t-il des solutions de lutte pour la réduire ?

Pour introduire la problématique de l'errance diagnostique dans les maladies rares, la première partie sera consacrée à la définition ainsi qu'à l'exploration de ce long délai en France à travers l'étude de trois enquêtes.

La reconnaissance des maladies rares comme un enjeu de santé publique est indéniablement la première arme pour, dans un premier temps, mettre en lumière la problématique de l'errance diagnostique et pour, dans un second temps, mettre en place des solutions concrètes de lutte. Il nous a donc semblé important, dans une seconde partie, de rappeler les faits historiques qui ont amenés à considérer ces maladies comme une priorité de prise en charge médicale.

De nombreuses actions ont été menées ces dernières années et ont contribué à une diminution récente de ce délai. Dans la troisième partie nous analyserons les principaux leviers contribuant à cette amélioration.

Enfin, Docdoc, une solution de *serious game* pouvant s'inscrire dans la stratégie de lutte contre l'errance diagnostique, sera présentée. Basée sur la pédagogie du doute et développée lors ma dernière année de pharmacie, cette innovation a remporté le prix du meilleur projet face à la thématique « Maladies rares : douleur et errance diagnostique » lors des magistrales 2016 du master de marketing pharmaceutique de Châtenay-Malabry.

Donner un nom à la pathologie, c'est aussi redonner l'espoir à ces malades. A travers différents témoignages reçus,* le jour de l'annonce du diagnostic est souvent vécu comme le jour de la libération. Le diagnostic déclenche l'accès aux soins médicaux, à une prise en charge thérapeutique adaptée, aux services sociaux, et dans le meilleur des cas à un traitement. C'est aussi permettre au malade d'être reconnu aux yeux de la société et lui laisser l'opportunité de pouvoir organiser son avenir dans de meilleures conditions.

**Avant de commencer l'écriture de la thèse, 4 témoignages ont été recueillis par téléphone pour comprendre comment est vécue cette longue période d'attente par le malade. Cette étape était importante à mes yeux pour cerner la problématique et me guider dans l'écriture de la thèse. Je remercie de nouveau chaleureusement ces personnes d'avoir pris de temps de me raconter leur histoire.*

1. QU'EST-CE QUE L'ERRANCE DIAGNOSTIQUE DANS LES MALADIES RARES ?

1.1. Les maladies rares

1.1.1. Une définition reposant sur la prévalence

Une maladie est considérée comme rare lorsque sa prévalence est inférieure à 5 sur 10 000 soit moins d'une personne sur 2 000². En France, cette prévalence correspond à des maladies qui atteignent moins de 33 000 personnes.

Quelques chiffres de prévalence en France :

- Syndrome de Marfan, 1 sur 5 000
- Maladie de Wilson, 1 sur 25 000
- Dystrophie musculaire de Duchenne, 1-9 sur 100 000
- Syndrome d'Elejalde, < 1 sur 1 000 000

La prévalence de la majorité des 500 maladies rares les plus fréquentes est inférieure à 1 pour 100 000.

Il convient de bien distinguer la définition des « maladies rares » avec celle des « maladies orphelines », les « maladies orphelines » étant les maladies dépourvues de traitement pour la soigner. Une maladie rare peut être une maladie orpheline si elle répond aux deux définitions : une prévalence inférieure à 1 sur 2 000 et si elle ne bénéficie pas encore de traitement pour la soigner.

1.1.2. Une nomenclature spécifique

Chaque maladie rare a un identifiant unique, le numéro ORPHA, consultable sur le site d'information Orphanet³. Ce numéro est essentiel dans la reconnaissance et le partage d'informations sur les maladies rares dans les systèmes d'information de santé et de recherche. Il est déterminé par une base de données de manière aléatoire et est pérenne dans le temps. La liste répertorient les

maladies rares par ordre alphabétique en Europe est publiée deux fois par an sur le site Internet.

1.1.3. Les maladies sont rares, mais les malades nombreux

Il existe entre 6 000 et 8 000 maladies rares identifiées dans le monde. Chaque mois, 5 nouvelles maladies rares sont décrites dans la littérature médicale. Ce nombre est croissant grâce au progrès de la recherche en génétique et à l'apparition de nouvelles techniques de séquençage de l'exome ou du génome.

En France, environ 3 millions de personnes sont atteintes d'une maladie rare, soit 1 personne sur 20. En comparaison, cela correspond à peu près au même nombre de personnes atteintes du diabète⁴. En Europe, ce sont 30 millions de personnes concernées⁵.

1.1.4. Maladies complexes, défis multiples

Les maladies rares sont des maladies graves, chroniques, invalidantes et/ou évolutives. Elles sont pour 80% d'origine génétique⁶ mais il existe aussi des maladies auto-immunes, des cancers, ou des maladies infectieuses rares. Certaines maladies rares se déclarent à la naissance, d'autres se déclenchent bien plus tard, à l'âge adulte. Elles touchent tous les organes et s'expriment sous différentes formes. Elles peuvent toucher les muscles et empêcher la motricité comme les myopathies. Elles peuvent toucher la vue et entraîner la cécité comme les rétinites pigmentaires. Elles peuvent s'exprimer par une déficience intellectuelle comme les maladies des anomalies du développement. Elles peuvent entraîner une insuffisance respiratoire comme la mucoviscidose. Souvent elles touchent plusieurs organes à la fois et sont multi-systémiques.

Toute cette complexité rend leur prise en charge difficile et a un impact considérable sur la qualité de vie des malades. De l'apparition des symptômes à la prise en charge de la maladie, plusieurs problématiques ont été soulevées ces dernières années : l'accès au diagnostic, l'accès à l'information, le parcours patient, les erreurs de diagnostic, l'errance diagnostique, l'accès aux soins, la

formation des professionnels de santé, l'absence de traitement, la coordination de la prise en charge, les préjudices physiques et psychiques, les tâches administratives, le reste à charge des médicaments, la transition au passage à l'âge adulte, l'accompagnement des aidants, etc.

Ces différentes problématiques énoncées représentent les multiples défis à relever lors du prochain Plan National Maladies Rares 2018-2022 (PNMR3). L'errance diagnostique est une des priorités ciblées.

1.2.L'errance diagnostique des maladies rares

1.2.1.Le délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic

L'errance diagnostique représente le délai entre l'apparition des premiers symptômes chez le patient et la date à laquelle un diagnostic précis est posé par un médecin.⁷

Ce délai se révèle souvent très long pour la grande majorité des maladies rares. Il peut dépasser plusieurs années dans certains cas. Selon l'enquête ERRADIAG, **un quart** des malades atteints d'une maladie rare attend près de **4 ans** avant que la **recherche du diagnostic** ne débute⁸. Une fois la recherche enclenchée, pour 50% des malades, il faudra au minimum **un an et demi** avant de trouver le **diagnostic et plus de cinq ans pour un quart d'entre eux**. Plusieurs médecins sont consultés pendant le parcours : un tiers des patients a consulté au moins **quatre médecins** avant d'obtenir le diagnostic.

Pour autant il est important de préciser que l'errance diagnostique n'est pas présente dans toutes les maladies rares. Par exemple, certaines maladies rares apparaissent à l'âge prénatal ou néonatal et peuvent être dépistées rapidement grâce à l'existence de programmes de dépistage pré- ou néonatal (ex : hypothyroïdie congénitale, phénylcétonurie, drépanocytose...). D'autres maladies rares ont une clinique évocatrice qui déclenchera un diagnostic rapide (ex : trisomie 21, syndrome de Prader-Willi, amyotrophie spinale infantile).

Dans d'autres maladies rares, l'errance diagnostique est malheureusement inévitable lorsque les symptômes sont non spécifiques. Seulement l'accumulation de plusieurs symptômes sur une longue durée enclencheront une piste vers un diagnostic.

Enfin, il faut bien distinguer l'errance diagnostique de l'impasse diagnostique, cette dernière résultant de l'échec à définir la cause précise de la maladie après avoir mis en œuvre l'ensemble des investigations disponibles. L'impasse diagnostique se manifeste chez les malades atteints d'une maladie dont les causes (génétiques ou autres) ne sont pas encore connues ou dans les formes atypiques de maladies connues.⁹



FIGURE 1 : LES MALADIES RARES EN QUELQUES CHIFFRES

1.2.2.Représentation de Nick Black et al.

En 2015, une étude anglaise¹⁰ a exploré si une méthode précise, robuste et rentable pouvait être développée pour mesurer continuellement l'errance diagnostique afin de pouvoir évaluer l'impact des interventions politiques

britanniques sur les maladies rares. Un des défis, dans l'exploration et la mesure de l'errance diagnostique, auquel se sont confrontés les trois chercheurs est l'inexistence d'une définition unanimement acceptée du point de départ et du point d'arrivée de l'errance diagnostique. Le point de départ dépend de conditions particulières et de l'expérience personnelle de chaque personne. Il peut être l'apparition des symptômes chez le malade ou à chaque étape du parcours de santé pour qu'un diagnostic soit possible. Le point d'arrivée de l'errance diagnostique est clair quand il s'agit d'une maladie rare pour laquelle des tests diagnostiques spécifiques existent et sont accessibles. Dans d'autres conditions, il est plus difficile de le déterminer. Dans certains cas, il repose uniquement sur un diagnostic clinique réalisé par un clinicien expérimenté. Dans d'autres cas, il est difficile de savoir lorsque un diagnostic différentiel devient un diagnostic confirmé.

Cette étude propose une représentation de l'errance diagnostique en trois périodes de temps (cf figure 2) :

- « **Intervalle patient** » : l'apparition des premiers symptômes liés à la maladie rare marque le début du premier intervalle.
- « **Intervalle médecine de premier recours** » : le patient communique les symptômes à la médecine de premier recours (médecin traitant).
- « **Intervalle médecine spécialisée** » : relais de la médecine de premier recours vers un centre spécialisé pour déterminer le bon diagnostic.
- L'annonce du diagnostic marque la fin de l'errance diagnostique.

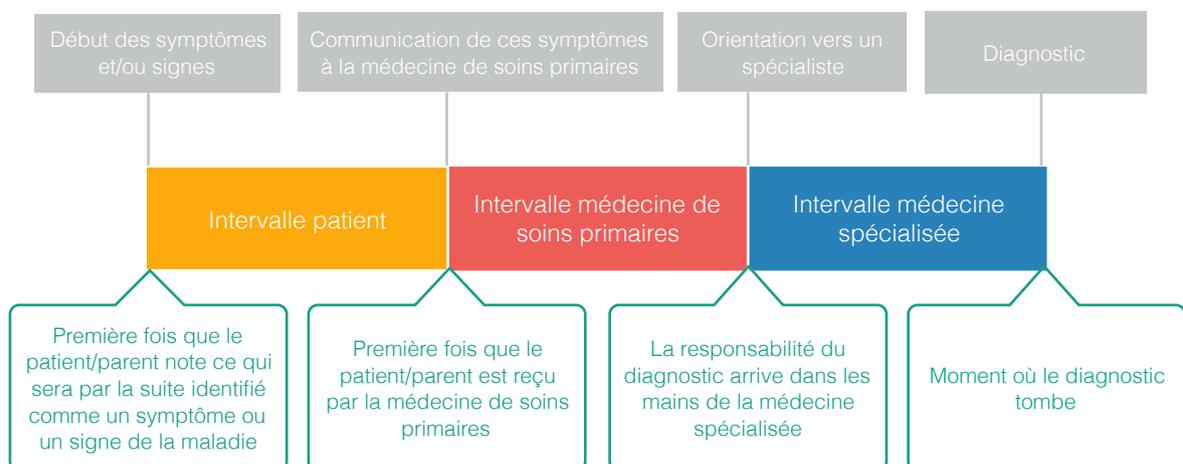


FIGURE 2 : LES TROIS INTERVALLES DE TEMPS DE L'ERRANCE DIAGNOSTIQUE D'APRÈS NICK BLACK ET AL.

Il est important de représenter visuellement l'errance diagnostique. Avoir un point de départ et un point d'arrivée clairs permet de mettre en place plus facilement une approche d'analyse commune. La proposition de Nick Black est pertinente car elle permet d'analyser l'errance diagnostique grâce à une découpe correspondant à trois intervalles de temps. Nous pouvons plus facilement proposer des leviers d'action à chaque étape.

1.2.3. La place des généticiens cliniciens dans le diagnostic

Rappelons que 80% des maladies rares sont d'origine génétique. Le généticien clinicien a donc un rôle primordial dans la recherche du diagnostic. Il est l'expert des maladies rares au sein de l'hôpital.¹¹ Il maîtrise généralement plusieurs domaines d'expertises (anomalies du développement et syndromes malformatifs, maladies sensorielles, maladies neuromusculaires,...) et est rattaché à une ou plusieurs structures dédiées aux maladies rares (Filières de Santé Maladies Rares, Centres de Référence Maladies Rares ou Centre de Compétences Maladies Rares). Il peut aussi bien recevoir les patients en consultation que donner un avis sur un dossier présenté par un autre service hospitalier.

Ses principales missions sont :

- la recherche du diagnostic
- l'orientation des examens complémentaires et des analyses génétiques en lien avec les laboratoires de diagnostic et les équipes de recherche
- la prise en charge des patients en lien avec les médecins spécialistes d'organe
- la rédaction de Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins (PNDS) et à des Programmes Hospitaliers de Recherche Clinique (PHRC) pour les maladies rares.

Il a un rôle clé dans le conseil génétique pour informer et prévenir du risque de récurrence d'une pathologie identifiée dans une famille. Il participe à l'information de la parentèle défini selon l'article R.1131-20-1 du Code de la Santé Publique. En raison de la complexité des maladies génétiques et du caractère potentiellement

sensible des résultats du diagnostic, il est essentiel que l'annonce soit réalisée par un professionnel de la génétique.

1.3. Etude de l'évolution de l'errance diagnostique dans les maladies rares à partir de trois enquêtes

Peu de données dans la littérature scientifique française permettent de quantifier l'errance diagnostique sur l'ensemble des maladies rares. La grande majorité des études scientifiques portent sur une maladie rare précise ou un groupe de maladies rares. Il est difficile de trouver des études avec une approche globale de l'errance diagnostique dans l'ensemble des maladies rares.

Une première étude européenne en 2004,¹² avait évalué que 25% des patients avaient attendu entre **5 et 30 ans** entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic. Il faut noter que cette étude avait été effectuée sur seulement 8 maladies rares dont l'incidence de chacune est assez importante, les caractéristiques bien connues par les généticiens mais également par les pédiatres et dont les méthodes biologiques de diagnostic sont très accessibles aujourd'hui.

En France, le manque de données sur les problématiques communes des maladies rares, a généré trois enquêtes menées à l'initiative du corps associatif. En juillet 2009, une première étude sur les maladies rares « Attentes et besoins des malades et des familles » est réalisée par le CREAI Languedoc-Roussillon de l'Alliance Maladies Rares. En 2011, un Observatoire des Maladies Rares est mené par Maladies Rares Info Services. En février 2016, est sortie l'enquête ERRADIAG de nouveau initiée par Alliance Maladies Rares.

1.3.1. Étude CREAI LR « Attentes et besoins des malades et des familles »¹³

L'étude CREAI, Centres d'Études Régionaux sur les Inadaptations, réalisée en 2009, est la première enquête régionale sur les maladies rares. Elle a été initiée à la demande d'Alliance Maladies Rares en Languedoc-Roussillon, avec le soutien

de l'Agence Régionale de l'Hospitalisation et la direction régionale des affaires sanitaires et sociales du Languedoc-Roussillon avec la participation de la Fondation Groupama pour la santé et le LEEM. Son objectif était de réaliser un premier état des lieux sur le **parcours de santé** et le **parcours de vie** des personnes atteintes de maladies rares et de leur famille. L'enquête a été menée auprès de 444 malades et/ou familles représentant 166 maladies rares.

Les résultats ont mis en lumière le très long délai d'attente des malades en France avant d'avoir un diagnostic. **Plus d'un quart** des répondants ont attendu **plus de cinq ans** avant d'avoir un diagnostic. Les difficultés rencontrées par les malades pendant cette errance sont évoquées, notamment **l'angoisse** vécue pendant ce temps d'attente. L'enquête a également évoqué un retard sur la mise en oeuvre du protocole de soins dû au retard de diagnostic. Cela pourrait entraîner des **conséquences graves** sur l'état de santé des malades. Le diagnostic est posé dans la grande majorité des cas par un **médecin spécialiste** (71,8% par un spécialiste vs 5,2% par un médecin généraliste) ce qui souligne, à l'époque, l'importance de la mise en place des **Centres de Référence Maladies Rares** instaurés pendant le premier Plan national des Maladies Rares 2005-2008 (PNMR1). Par ailleurs, les résultats montrent les **difficultés rencontrées par les médecins de premier recours** dans l'identification des maladies rares. Certaines causes, comme un **manque de vigilance face aux signaux d'alerte** ou à la nature familiale de la maladie sont soulignées. Quelques malades mentionnent des **erreurs de diagnostic** par les médecins qui évoqueraient une cause psychologique des symptômes.

Une des solutions proposées en conclusion de l'enquête est notamment d'**informer davantage les professionnels de santé** sur les maladies rares. L'objectif n'est pas qu'ils connaissent chaque maladie rare mais plutôt pour qu'ils adoptent une « **pédagogie du doute** » face à un cas inhabituel. Ce doute permettrait un recours aux outils d'information plus rapidement, comme Maladies Rares Info Services ou Orphanet, pour permettre une orientation vers un spécialiste susceptible de connaître la maladie.

1.3.2.Observatoire des maladies rares 2011¹⁴

L'Observatoire des maladies rares, réalisé en 2011, est né grâce à Maladies Rares Info Services, en partenariat avec l'Alliance Maladies Rares, l'AFM-Téléthon et EURORDIS pour le comité de pilotage et avec Fondation du LEEM et la Fondation Medtronic en soutien financier. C'est donc le fruit d'une collaboration de multiples acteurs présents dans la sphère des maladies rares. Trois thèmes dans cet l'Observatoire ont été explorés : **l'errance diagnostique, l'accès à l'information et la prise en charge financière des soins, produits et prestations**. Une première enquête qualitative a été réalisée pour aboutir à l'élaboration d'une enquête quantitative. Dans les résultats de cette enquête, sur 198 participants, 121 pathologies différentes étaient représentées. 63% des répondants étaient des femmes et 81% des malades étaient des adultes.

Pour plus de **deux-tiers** des personnes sans diagnostic interrogées, l'errance était **supérieure à un an**. Cette errance était même **supérieure à trois ans** pour **48%** d'entre elles. Pour **la moitié** des personnes interrogées, entre **2 et 5 médecins** en cabinet ont été consultés pour poser ou rechercher le diagnostic. De même, **50%** des malades ont consulté entre **2 à 5 médecins à l'hôpital**. Pour **76%** des personnes malades avec un diagnostic, celui-ci a été posé par un **médecin hospitalier**.

Dans l'étude CREAL, les erreurs de diagnostic ont seulement été mentionnées. Ici elles ont été quantifiées : **48%** des personnes ayant un diagnostic affirment la présence **d'erreurs de diagnostic**. Plus d'un quart des malades a indiqué que les médecins ont attribué une **origine psychologique** à la maladie. D'autres participants mentionnent des propos plus sévères tels que « douleurs incohérentes » ou encore « manque de volonté ». Le délai pour obtenir un rendez-vous ne semble pas varier de la moyenne française et donc ne semble pas être un critère allongeant le délai de diagnostic : pour 60% des malades, le délai pour obtenir un rendez-vous chez un médecin se situe entre une semaine et 3 mois. Sans diagnostic, l'**impact physique et psychologique** existe chez les malades. Cela se traduit par une aggravation de l'état de santé (63%), un manque de reconnaissance (45%) et des difficultés d'ordre scolaire (35%), professionnelle (52%) ou familiale (33%).

L'Observatoire des maladies rares de 2011 a donc permis de confirmer à l'époque la présence de l'errance diagnostique, avec ses causes et ses conséquences sur le malade grâce à une exploration plus approfondie des différentes problématiques précédemment soulevées dans l'étude CREAL.

1.3.3.ERRADIAG : L'enquête de l'Alliance Maladies Rares - février 2016¹⁵

L'enquête ERRADIAG, publiée en février 2016, est le fruit d'un travail initié par l'Alliance Maladies Rares avec le soutien financier de la Direction Générale de la santé et le Ministère des affaires Sociales et de la Santé. Deux objectifs principaux ont été fixés :

- 1) **faire un état des lieux des difficultés de diagnostic des maladies rares et évaluer l'évolution après la mise en place des Centres de Référence Maladies Rares**
- 2) **trouver les facteurs individuels, propres aux maladies ou structurels, aggravant ou limitant l'errance diagnostique.**

L'enquête a été menée sur un échantillon de 844 personnes malades, atteintes de 22 maladies rares, correspondant à 22 associations de malades : syndrome d'Angelman, syndrome de Bardet-Biedl, anémie de Blackfan-Diamond, CADASIL, dyskinésie ciliaire primitive, maladie de Fabry, anémie de Fanconi, ataxie de Friedreich, glycogénoses de type 1 et de type 3, maladie de Hunter - MPS 2, incontinentia pigmenti, neuropathie optique héréditaire de Leber, syndrome de Lesch Nyhan, Syndrome de Lowe, lymphangioliomyomatose, syndrome de Marfan, pseudo- obstruction intestinale chronique, syndrome du QT long familial, syndrome de Rett, sclérodermie, maladie de Strümpell-Lorrain, maladie de Von Kippel Lindau.

Contrairement aux deux études précédentes, l'enquête est totalement dédiée à l'exploration du délai entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic. Quatre grandes thématiques ont été explorées à travers une vingtaine de questions : **la recherche du diagnostic, les erreurs de diagnostic, les médecins, les structures et méthodes pour l'obtention du diagnostic** et les

conséquences de l'errance diagnostique. Certaines questions ont été croisées pour explorer les facteurs individuels, propres aux maladies ou structurels, aggravant ou limitant l'errance diagnostique. Par exemple à la question « à votre avis, des erreurs de diagnostics ont-elles été commises ? » plusieurs résultats ont été étudiés :

- résultats sur l'ensemble des répondants ;
- résultats en fonction de la prévalence de la maladie ;
- résultats en fonction du type de la maladie
- résultats en fonction de l'âge du malade
- résultats en fonction la catégorie socio-professionnelle

À partir de ces réponses, plus de 70 tableaux, graphiques et diagrammes ont été analysés dans le rapport final.

Certains chiffres continuent de montrer que l'errance diagnostique reste d'actualité :

Un quart des répondants attend plus **de trois ans** avant d'être orienté vers un hôpital. Les résultats révèlent une influence inattendue du sexe sur ce délai puisque qu'il faudra **moins de trois ans** pour les trois quarts des hommes pour être orientés vers l'hôpital quand il faudra plus de **cinq ans** pour les femmes.

Pour la moitié des répondants, la recherche du diagnostic a duré au moins **un an et demi**, un quart pendant **plus de cinq ans**.

Les **erreurs de diagnostic** sont de nouveau explorées : **37%** des répondants estiment avoir subi une ou plusieurs erreurs de diagnostic et **44%** rapportent des **comportements inadaptés** dus à l'errance. Plus de la moitié des répondants rapportent des **préjudices physiques** ou **psychiques**. L'errance a retardé un conseil génétique d'après un tiers d'entre eux.

D'autres résultats de l'enquête sont encourageants et mettent en lumière des améliorations :

Les centres de références et de compétences ont confirmé le diagnostic dans 39% des cas. Ces données montrent l'importance des **centres de références** dans la **confirmation du diagnostic**.

L'enquête a comparé les malades en fonction de la date de leur diagnostic (diagnostics datant de moins de cinq ans vs ceux datant de plus de cinq ans) :

- le diagnostic du malade date de plus de 5 ans : la réorientation vers un hôpital **dans l'année** a été faite pour **55 %** des malades. Pour le **dernier quart** des répondants, la réorientation s'est faite plus de **cinq ans après** les premiers symptômes.
- le diagnostic du malade a été posé dans les cinq dernières années : **62%** ont été orientés vers un hôpital **dans l'année**. Pour le **dernier quart** des répondants, la réorientation a été réduite à **2 ans** après les premiers symptômes.

Il y a donc une **réduction du délai** dans la réorientation vers un service hospitalier ces dernières années.

Cette enquête a permis par ailleurs **d'écarter certains facteurs** qui auraient pu influencer le délai de diagnostic, comme le **niveau socio-culturel** ou encore le **niveau de revenu**.

1.4. Les facteurs influençant le délai de diagnostic

Lorsqu'un malade présente un symptôme ou un ensemble de symptômes, il est logique qu'une maladie rare ne soit pas la première cause proposée par un professionnel de santé. Pour la même raison, il n'est pas surprenant que le temps nécessaire pour diagnostiquer une maladie rare soit plus long que pour une maladie commune. Ce long délai de diagnostic est parfois inévitable lorsque la maladie rare s'exprime au fil du temps sous la forme de différents symptômes. Seules l'accumulation et la corrélation entre tous ces symptômes permettront d'enclencher la recherche vers le diagnostic de la maladie rare.

Cependant il semble exister d'autres facteurs pouvant influencer ce long délai d'errance diagnostique. A travers l'étude des différentes enquêtes, nous pouvons identifier quelques pistes.

Alors que certains facteurs sont propres à la personne malade (l'âge, le sexe) ou à la maladie en elle-même, d'autres peuvent intervenir pendant l'intervalle de médecine de premier recours (méconnaissance, erreurs de diagnostic) ou pendant l'intervalle de médecine spécialisée (existence et accessibilité aux tests de diagnostics).

1.4.1.La maladie

À chaque événement clinique, le temps nécessaire pour établir le diagnostic dépendra de la maladie en question et de sa complexité pour en établir le diagnostic.

L'étude EURORDISCare2¹⁶, menée sur 8 maladies rares dans 16 pays européens, a permis de révéler ces différences de délai de diagnostic entre des malades atteints de différentes maladies rares mais aussi au sein d'un même groupe de maladie (cf. tableau 1).

TABLEAU 1 : MÉDIANE DU DÉLAI ENTRE LES PREMIERS SYMPTÔMES ET LE DIAGNOSTIC D'APRÈS L'ÉTUDE EURORDISCARE2*

**sur un total de 5980 patient - sept 2003 à juin 2006¹⁷*

Nom de la maladie rare	Délai de diagnostic pour 50% des patients	Délai de diagnostic pour 75% des patients
Mucoviscidose	1,5 mois	15 mois
Sclérose tubéreuse	4 mois	3 ans
Dystrophie musculaire de Duchenne	12 mois	3 ans
Maladie de Crohn	12 mois	5,8 ans
Syndrome de Prader Willi	18 mois	6,1 ans
Syndrome de Marfan	18 mois	11,1 ans
Syndrome de l'X fragile	2,8 ans	5,3 ans
Syndrome Ehlers Danlos	14 ans	28 ans

Si nous prenons l'exemple du syndrome de Marfan, 50% ont signalé un retard de 18 mois entre l'apparition des symptômes et l'obtention du diagnostic, délai plus élevé que celui retrouvé chez les malades atteints de mucoviscidose (1,5 mois) mais moins long que pour le syndrome Ehlers Danlos (14 ans). De plus, 25% des répondants de ce même groupe de malades atteints du syndrome de Marfan, n'ont reçu aucun diagnostic avant une période moyenne de plus de 11 ans après les premiers symptômes.

Dans les maladies rares, les retards dans le diagnostic varient considérablement : certains malades ont des délais de diagnostic très courts et d'autres connaissent de très longs retards que ce soit au sein d'un même groupe de maladie rare ou dans des groupes différents de maladies rares ce qui laisse supposer l'existence d'autres facteurs.

1.4.2. La méconnaissance des maladies rares par la médecine de premier recours

La médecine générale est le premier contact avec le système de soins pour tout malade. Le médecin généraliste est donc en première ligne dans la démarche de recherche du diagnostic pour un malade atteint d'une maladie rare. Nous pouvons nous poser la question du rôle et du degré d'implication des médecins généralistes face à l'ensemble des maladies rares. Il serait illusoire de penser que tous les professionnels de santé, et particulièrement les médecins généralistes, puissent connaître les 8000 maladies rares... De plus la démarche décisionnelle spécifique du médecin généraliste se base sur la prévalence et l'incidence des maladies en soins primaires. Les maladies rares sont donc exclues de l'arbre décisionnel du fait de leur faible prévalence.¹⁸ Le rôle du médecin de premier recours n'est pas de devenir un spécialiste des maladies rares. Par contre, étant le premier maillon rencontré après l'apparition des premiers symptômes, il est un élément indispensable dans la réorientation vers un CRMR ou un CCMR pour accéder à un médecin spécialiste (généticien clinicien).

1.4.3. Les erreurs de diagnostic

Le poids des erreurs de diagnostic est indéniable dans les maladies rares. Dans l'enquête ERRADIAG, 37% des répondants ont affirmé la présence d'erreurs de diagnostic.

Les erreurs de diagnostic peuvent être dues à une ressemblance des symptômes du malade atteint d'une maladie rare à ceux d'une maladie fréquente¹⁹. La recherche du diagnostic suivra la démarche décisionnelle basée sur la prévalence et l'incidence des maladies en médecine de soins primaires. De plus, il est difficile d'évoquer une maladie rare précise du fait de la méconnaissance des professionnels de soins primaires concernant ces maladies. Nous ne pouvons pas envisager une connaissance de toutes les maladies rares par les professionnels de santé. Il est donc parfois inévitable pour un médecin de se tromper de diagnostic dans les maladies rares. Lorsque qu'un premier diagnostic est posé, erroné ou non, il est, au départ, considéré comme une source d'espoir de prise en

charge thérapeutique. Ce diagnostic ne sera remis en cause que plus tard ce qui retarde l'orientation vers un centre spécialisé pour la recherche du diagnostic et allonge naturellement le temps de l'errance diagnostique.

Plus troublant voire inquiétant, dans d'autres cas les symptômes sont réduits à des simples « plaintes » ou sont négligés, ou encore peuvent être assimilés à des causes psychologiques voire psychiatriques²⁰. La recherche du diagnostic se retrouve alors dans une impasse souvent pendant plusieurs années. La seule arme face à cet obstacle consiste pour le malade à être entendu par le médecin.

1.4.4.Le sexe

Il semble que le délai de l'errance diagnostique soit différent selon le sexe de la personne atteinte d'une maladie rare.

L'initiation de la recherche du diagnostic se fait plus tôt chez l'homme que chez la femme. Alors que chez 75 % des hommes l'orientation vers un hôpital se fait au maximum dans les trois ans, ce délai s'allonge de deux années chez la femme.

De même l'annonce du diagnostic tombe au minimum cinq ans après le début des symptômes chez 25% des femmes tandis qu'il est réduit à quatre ans et demi pour les hommes.²¹

Ce délai allongé peut suggérer une prise en compte amoindrie des symptômes ou une moindre expression de ceux-ci par les malades de sexe féminin.

1.4.5.L'âge

L'âge semble aussi être un facteur influençant le délai entre l'apparition des symptômes et l'annonce du diagnostic.

Selon l'enquête ERRADIAG, les enfants âgés de 2 à 18 ans voient leur délai s'allonger avant d'obtenir une réorientation vers un hôpital comparativement aux adultes ou aux nourrissons.

Tout comme pour le sexe, ce délai allongé peut suggérer une prise en compte amoindrie des symptômes ou une moindre expression de ceux-ci par les enfants âgés de 2 à 18 ans.

Et les deux facteurs, sexe et âge, se cumulent. Un enfant âgé de 2 à 18 ans de sexe féminin est dirigé plus tardivement vers un hôpital qu'un enfant de sexe masculin.

1.5.De lourdes conséquences en termes de prise en charge

Ce long délai d'attente est du temps perdu notamment pour fournir un conseil génétique mais également s'agissant de l'accès aux soins. Il retarde une prise en charge médicamenteuse adaptée et précoce qui permettrait de modifier le pronostic fonctionnel ou vital dans certaines maladies rares²². Dans la Dystrophie Musculaire de Duchenne (ORPHA 98896), par exemple, la corticothérapie doit être initiée au moment où le développement moteur de l'enfant commence à ralentir vers 5-7 ans²³. Dans la maladie de Pompe (ORPHA 365), en l'absence de traitement, le décès survient avant 2 ans dans la forme infantile par défaillance cardiorespiratoire et dans les formes plus tardives l'évolution peut nécessiter l'utilisation d'un fauteuil roulant et/ou une assistance respiratoire²⁴.

1.5.1.De lourdes conséquences psychologiques et sociales

Durant ce délai d'attente le malade se sent souvent isolé et incompris par son entourage. Dans l'observatoire maladies rares de 2011, 45% des malades ont ressenti un manque de reconnaissance. L'absence d'un nom de maladie peut provoquer une banalisation des symptômes et un comportement inadapté de l'entourage et des professionnels. L'apparition de difficultés scolaires, professionnelles ou familiales est fréquente. Ces difficultés persistent pendant plusieurs années ce qui peut avoir des conséquences graves sur la vie du malade.

1.5.2.La lourdeur des démarches

En l'absence de diagnostic, en plus des lourdes conséquences en termes de prise en charge thérapeutique, de l'évolution de la maladie, du retard vers un conseil

généétique, des difficultés sociales et psychologiques, s'ajoutent les difficultés administratives.

Lorsqu'aucun nom ne caractérise la maladie, il est difficile pour le malade de la justifier auprès de personnes extérieures ou institutions²⁵. La sollicitation des aides sociales ou financières est plus compliquée, voire pénible. La justification des absences à répétition dues notamment aux nombreux rendez-vous médicaux, devant un employeur ou à l'école est délicate et complexe. A titre d'exemple, dans le cas des anomalies du développement principalement présentes chez les enfants, les parents doivent présenter tous les ans un dossier dans les Maisons Départementales des Personnes Handicapées pour l'obtention d'une Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé ou d'une Prestation de Compensation du Handicap contrairement à un enfant malade diagnostiqué²⁶.

En 2016, l'initiative « Tous pour les sans diagnostic » a été lancée pour proposer des solutions aux personnes malades sans diagnostic et à leurs familles. C'est le fruit d'une collaboration entre l'association sans diagnostic et unique, la filière AnDDI-Rares, et Maladies Rares Info Services. A échelle européenne, une communauté nommée SWAN Europe, rassemblant plusieurs acteurs dont la filière AnDDI-Rares et l'association sans diagnostic et unique, s'est aussi formée dans le but d'aider les personnes sans diagnostic.

1.5.3. Le coût financier de l'errance diagnostique

L'inadaptation thérapeutique, les nombreux médecins consultés, les examens multiples initiés avant la réorientation vers un centre spécialisé, le coût des déplacements notamment dans les régions reculées... Il n'est pas difficile de s'imaginer les coûts engendrés par l'errance diagnostique. C'est à la fois l'argent de l'État notamment pour tous les frais pris en charge par l'assurance maladie et l'argent des personnes malades pour tous les frais non remboursés (reste à charge pour les ménages). Dans l'enquête ERRADIAG, 57% de la population sans diagnostics affirment qu'il restait des frais à charge après remboursement des soins, produits, ou prestations (sur un total de 28 réponses) et 87% estimaient

que ce reste à charge s'élevait entre 100 et 1000 euros par an (sur un total de 15 réponses)²⁷.

Réduire l'errance diagnostique c'est aussi limiter les traitements, examens et visites inutiles et donc participer à une optimisation des ressources médicales.

2.L'ÉVOLUTION DE LA PLACE DES MALADIES RARES EN FRANCE : DE LA NAISSANCE DE LA MISSION DES MÉDICAMENTS ORPHELINS À L'ÉLABORATION DU TROISIÈME PLAN MALADIES RARES 2018-2022

La reconnaissance des maladies rares comme enjeu de santé publique est indéniablement la première arme pour, dans un premier temps, mettre en lumière la problématique de l'errance diagnostique et pour, dans un second temps, mettre en place des solutions concrètes de lutte.

Mais comment les maladies rares sont-elles devenues une priorité de prise en charge médicale ? Il est important de comprendre l'histoire des maladies rares qui a permis de mettre en lumière les différentes problématiques dont notamment le long délai d'attente de diagnostic.

2.1.Naissance de la Mission des Médicaments orphelins

Dès 1983, les États-Unis créent le statut des « médicaments orphelins » avec l'*Orphan Drug Act*. En Europe, il faut attendre 1994 pour que certains industriels soulèvent la problématique de l'accès au développement des médicaments orphelins. Philippe Lazar, directeur de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) confie alors à Annie Wolf l'écriture d'un rapport sur les maladies rares²⁸.

Ce rapport intitulé « Les orphelins de la santé » a un impact considérable sur l'introduction de la notion de médicament orphelin, et donc des maladies rares, dans l'Union Européenne. Il ouvre un débat plus large que celui soulevé par l'industrie pharmaceutique. Il met en lumière les maladies rares comme un problème de plus grande envergure : un problème de santé publique. La distinction des médicaments orphelins des autres médicaments étant une première approche pour répondre à l'une des multiples difficultés rencontrées dans les maladies rares.

Trois principales recommandations sont proposées dans le rapport :

- la création d'une procédure européenne d'agrément pour les médicaments orphelins permettant de mettre en place des mesures incitatives pour le développement des médicaments orphelins ;
- la création d'un observatoire européen s'inspirant de la base de données de la FDA ;
- la mise en œuvre d'un programme de financement en matière d'épidémiologie et d'essais cliniques avec des fonds européens.

Le rapport se nourrit fortement de l'*Orphan Drug Act*, loi votée en 1983 aux États-Unis pour faciliter le développement des médicaments orphelins sur le territoire américain.

Annie Wolf propose ce rapport à la Ministre des affaires sociales de l'époque, Simone Veil. C'est alors que Simone Veil, convaincue de l'importance du sujet, créa la « mission des médicaments orphelins » et nomma Annie Wolf à sa direction. Deux objectifs majeurs sont déterminés pour cette nouvelle mission :

- promouvoir une politique européenne de développement de médicaments orphelins ;
- accompagner ce projet européen par des initiatives nationales.

2.2.Règlement de l'Union Européenne sur les médicaments orphelins en 1999

Le travail d' Annie Wolf porte ses fruits le 16 décembre 1999, puisque le premier règlement européen²⁹, relatif aux médicaments orphelins est adopté par le parlement européen et le conseil.

C'est une belle victoire pour la France et pour l'Europe. Ce règlement met en lumière la notion de maladies rares et des médicaments « orphelins ». Il a eu pour objectif de définir les critères permettant de distinguer les médicaments dit « orphelins » des autres et de mettre en place des mesures d'incitation destinées à favoriser la recherche, le développement et la mise sur le marché des médicaments ainsi désignés.

2.3.Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique

La loi du 9 août 2004³⁰ relative à la politique de santé publique définit cent objectifs à atteindre dans les différentes problématiques de santé déterminées comme prioritaires dans un délai de cinq ans.

Pour atteindre ces objectifs, cinq plans nationaux ont été élaborés durant la période 2004-2008 :

- la lutte contre le cancer ;
- la lutte contre la violence, les comportements à risques et les pratiques addictives ;
- la santé et l'environnement ;
- la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques ;
- **la prise en charge des maladies rares.**

Les maladies rares sont donc reconnues comme une priorité pour le gouvernement.

2.4.Plan National Maladies Rares 2005-2008 (PNMR1)

2.4.1.Les axes stratégiques

Dans le cadre de la loi relative à la politique de santé publique, le gouvernement lance donc, fin 2004, le premier plan national maladies rares pour la période 2005-2008³¹. Ce plan permet de considérer les maladies rares comme un ensemble de maladies ayant des problématiques communes identifiées permettant de définir des priorités d'actions communes.

Ce plan fixe comme priorité d'assurer l'équité pour l'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge des personnes souffrant d'une maladie rare, au travers de la déclinaison de dix axes stratégiques :

- Axe 1 - Mieux connaître l'épidémiologie des maladies rares
- Axe 2 - Reconnaître la spécificité des maladies rares
- Axe 3 - Développer l'information pour les malades, les professionnels de santé et le grand public concernant les maladies rares
- Axe 4 - Former les professionnels à mieux les identifier
- Axe 5 - Organiser le dépistage et l'accès aux tests diagnostiques
- Axe 6 - Améliorer l'accès aux soins et la qualité de la prise en charge des malades
- Axe 7 - Poursuivre l'effort en faveur des médicaments orphelins
- Axe 8 - Répondre aux besoins d'accompagnement spécifique des personnes atteintes de maladies rares et développer le soutien aux associations de malades
- Axe 9 - Promouvoir la recherche et l'innovation sur les maladies rares, notamment pour les traitements
- Axe 10 - Développer des partenariats nationaux et européens dans le domaine des maladies rares

Dans chaque axe sont définis des objectifs précis, les principales mesures pour les atteindre, le délai à respecter, les coûts envisagés et les responsables de mission.

Dès la préface de ce premier plan national, la problématique de l'errance diagnostique est mentionnée. Plusieurs causes de ce long délai sont évoquées comme la méconnaissance de ces maladies auprès des professionnels de santé ou bien encore les difficultés majeures rencontrées par les familles et patients pour s'informer et s'orienter dans le système de soins.

2.4.2.Évaluation et impact sur l'errance diagnostique

En avril 2009, une évaluation de ce plan est réalisée par le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP).

L'évaluation du PNMR1 confirme le réel problème de santé publique³². Les résultats sont très positifs pour certains axes tels que l'accès aux soins, la recherche, l'information des malades et des médecins... Par contre des efforts considérables restent à faire en ce qui concerne l'épidémiologie, la formation des professionnels, l'organisation du dépistage.

La grande réussite de ce plan national a été la labellisation de 131 Centres de Référence³³ Maladies Rares (CRMR) et 500 Centres de Compétences Maladies Rares (CCMR) rattachés aux CRMR proposant des prise en charge pluridisciplinaires et ayant pris les responsabilités de formation et d'information.

Il semble compliqué de mesurer l'impact des différentes actions réalisées dans les 10 axes stratégiques sur l'errance diagnostique. Pour autant, la mise en place des CRMR semble contribuer à raccourcir ce délai d'attente en évitant des examens ou consultations inutiles.

2.5.Plan National Maladies Rares 2011-2014 (PNMR2)

2.5.1.Les axes stratégiques

Dans la continuité du premier plan national maladies rares, un second plan est mis en place pour la période 2011-2014³⁴. Ce plan, ciblé sur l'amélioration de la

qualité de prise en charge des patients, a été par la suite prolongé jusqu'à fin 2016 par le ministère de la santé.

Les mesures élaborées dans ce nouveau plan, reprennent une grande majorité des actions initiées lors du précédent plan, notamment dans le développement de structures et d'outils. Le nouveau défi de ce plan réside principalement dans la mise en place de Filières de Santé Maladies Rares (FSMR) qui permettront l'organisation de la coordination et de l'animation de toutes les structures intervenant dans la prise en charge des maladies rares (centres de références, centres de compétences, plateaux techniques d'imagerie ou d'explorations fonctionnelles, de génétique, etc.). Elles auront un rôle de facilitateur pour les patients et les médecins dans l'orientation du parcours de soins. Elles amélioreront la prise en charge diagnostique, thérapeutique et médico-sociale, assureront la coordination des actions de recherche et organiseront la collecte des données cliniques. Enfin elles devront permettre d'accroître la visibilité des réseaux notamment européens au niveau international.

Trois axes principaux déclinés en mesures, sont développés dans ce deuxième plan :

- **Axe A : Améliorer la qualité de la prise en charge du patient**
- Améliorer l'accès au diagnostic et à la prise en charge des patients atteints de maladies rares ;
- Optimiser les modalités d'évaluation et de financement des centres de référence maladies rares ;
- Intensifier la rédaction de protocoles nationaux de diagnostic et de soins ;
- Garantir la qualité de prise en charge médicamenteuse adaptée à chaque patient atteint de maladie rare ;
- Développer les liens entre les acteurs de la prise en charge et l'accompagnement ;
- Améliorer les pratiques des professionnels de santé ;
- Rendre accessible l'information et la diffuser ;
- Orphanet : outil pour l'information et la recherche.

- **Axe B : Développer la recherche sur les Maladies Rares**

- Créer une structure nationale d'impulsion de la recherche en interface avec les acteurs publics et privés ;
- Promouvoir les outils permettant d'augmenter les connaissances sur les maladies rares et inscrire dans les programmes de l'ANR un montant minimum dédié à la recherche maladies rares ;
- Promouvoir le développement des essais thérapeutiques ;
- Favoriser la recherche clinique et thérapeutique translationnelle.

- **Axe C. Amplifier les coopérations européennes et internationales**

- Promouvoir le partage de l'expertise au niveau international via les réseaux européens de référence ;
- Améliorer la capacité à conduire des essais cliniques multinationaux, l'accès aux tests diagnostiques disponibles au niveau européen et le contrôle de qualité des tests ;
- Améliorer l'accès au diagnostic, aux soins et à la prise en charge, la recherche et l'information sur les maladies rares en structurant les coopérations européennes et internationales.

2.5.2.Évaluation et impact sur l'errance diagnostique

Une des grandes réussites réalisée lors de ce plan est la construction des 23 filières de santé et la création de la Fondation « maladies rares » permettant la simplification de l'évaluation et de la coordination des CRMR.³⁵

Il est indéniable que les deux plans nationaux successifs ont contribué à l'amélioration de la prise en charge globale du patient et semblent avoir contribué à la diminution de l'errance diagnostique.

Les actions les plus évidentes³⁶ dans la contribution de la diminution de l'errance diagnostique sont :

- L'effort d'information auprès des patients et de leur entourage, des professionnels de santé et médicaux sociaux, et plus largement de la population globale ;
- le développement du site Orphanet ;
- la mise en place de la plateforme d'appels Maladies Rares Info Services ;
- l'effort de formation des professionnels de santé à la prise en charge des maladies rares.

2.6. Plan National Maladies Rares 2018-2022³⁷ (PNMR3)

Depuis plusieurs mois, l'ensemble des acteurs des maladies rares se concertent pour définir les priorités du troisième plan. Le 4 juillet dernier, à travers un communiqué de presse, la Ministre des solidarités et de la santé, Agnès Buzyn, et la Ministre de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation, Frédérique Vidal, ont annoncé le lancement du troisième plan national maladies rares 2018-2022³⁸. Il sera porté par les ministères de la recherche et de la santé.

Les FSMR seront le socle organisationnel de ce troisième plan comportant 5 ambitions :

- Permettre un diagnostic rapide pour chacun, afin de réduire l'errance et l'impasse diagnostiques ;
- Innover pour traiter, pour que la recherche permette l'accroissement des moyens thérapeutiques ;

Améliorer la qualité de vie et l'autonomie des personnes malades ;

Communiquer et former, en favorisant le partage de la connaissance et des savoir-faire sur les maladies rares ;

Moderniser les organisations et optimiser les financements nationaux.

Le plan est décliné en 55 mesures regroupés en 11 axes :

- Axe 1 - Réduire l'errance et l'impasse diagnostiques
- Axe 2 - Faire évoluer le dépistage néonatal et les diagnostics prénatal et préimplantatoire pour permettre des diagnostics plus précoces
- Axe 3 - Partager les données pour favoriser le diagnostic et le développement de nouveaux traitements

- Axe 4 - Promouvoir l'accès aux traitements dans les maladies rares
- Axe 5 - Impulser un nouvel élan à la recherche sur les maladies rares
- Axe 6 - Favoriser l'émergence et l'accès à l'innovation
- Axe 7 - Améliorer le parcours de soins
- Axe 8 - Faciliter l'inclusion des personnes atteintes de maladies rares et leurs aidants
- Axe 9 - Former les professionnels de santé et sociaux à mieux identifier et prendre en charge les maladies rares
- Axe10 - Renforcer le rôle des FSMR dans les enjeux du soin et de la recherche
- Axe 11 - Préciser le positionnement et les missions d'autres acteurs nationaux des maladies rares

2.6.1.Objectifs sur l'errance diagnostique

L'errance diagnostique dans les maladies rares est donc toujours considérée comme une problématique majeure par le gouvernement dans le troisième Plan National Maladies Rares. Le premier axe y est d'ailleurs consacré et développe les objectifs et les actions à mettre en place pour la réduire.

Pour la première fois un objectif précis est fixé : le défi de ce plan est de permettre aux malades d'obtenir un diagnostic **dans l'année** et **au maximum 1 an** après la première consultation médicale spécialisée conformément à la vision du Consortium de Recherche International des Maladies Rares (IRDiRC)³⁹. 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.

Le PNMR3 s'articulera entre les actions menées dans les deux premiers plans nationaux et celles prévues dans le Plan France Médecine Génomique 2025 pour faire reculer l'errance diagnostique dans les maladies rares.

2.7. Le rôle majeur des associations dans la reconnaissance des maladies rares

Les associations des personnes atteintes de maladies rares ont joué un rôle important dans la reconnaissance des maladies rares comme une problématique de santé publique.

Historiquement l'Association Française contre les Myopathies, plus connue sous le nom de AFM-téléthon aujourd'hui, a largement contribué à la véritable prise de conscience collective. Elle a permis notamment l'émergence de la loi européenne envers les médicaments orphelins.

Par ailleurs, EURORDIS, Alliance Maladies Rares et Maladies Rares Info Services ont permis l'émergence des premières enquêtes mettant en lumière les difficultés rencontrées par les malades dans leur parcours. Elles participent activement à l'élaboration et la mise en place des actions des différents Plans Nationaux Maladies Rares.

3.RECOMMANDATIONS STRATÉGIQUES DANS LA LUTTE CONTRE L'ERRANCE DIAGNOSTIQUE

3.1.Maintenir l'effort d'information sur les maladies rares

L'**information** et la **sensibilisation** du grand public et des professionnels de santé est probablement une des meilleures armes pour la lutte contre l'errance diagnostique des maladies rares.

Un sondage OpinionWay pour la fondation Groupama a été menée en février 2017 sur la connaissance des maladies rares auprès de la population française.⁴⁰ Il en ressort que la population semble mal connaître les maladies rares (70% ne savent pas précisément à quoi cela correspond), sous-estime le nombre de personnes malades (54% estiment que les maladies rares touchent moins de 50000 personnes en France) ainsi que les possibilités de guérison (79% estiment que l'on peut guérir les maladies rares). Une infographie représentant les résultats du sondage a été réalisée puis diffusée par le groupe Groupama⁴¹.

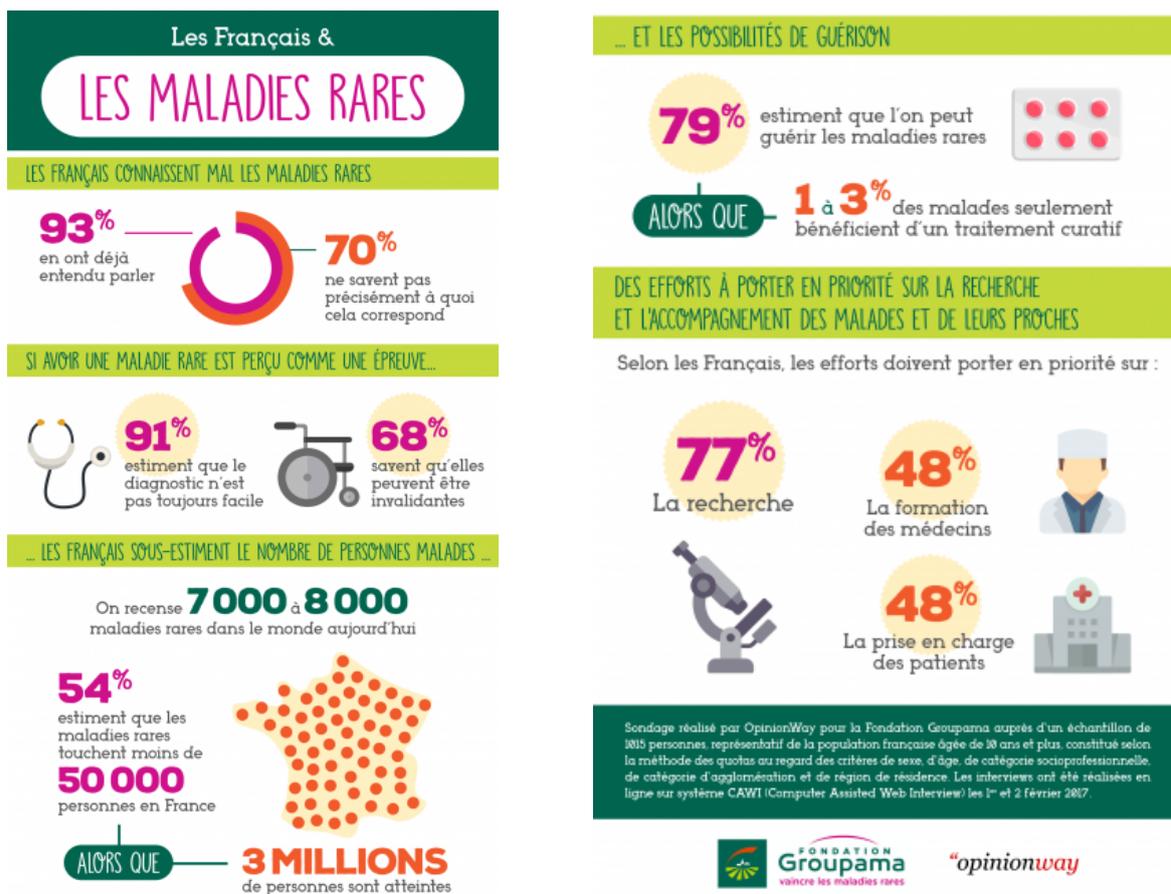


FIGURE 3 : INFOGRAPHIE « LES FRANÇAIS ET LES MALADIES RARES » PAR OPINIONWAY POUR LE GROUPE GROUPAMA

Chaque structure impliquée dans les maladies rares joue un rôle primordial dans la diffusion de l'information et des connaissances sur les maladies rares.

La diversité des méthodes de transmission d'informations et de sensibilisation est riche. De la vidéo YouTube postée par l'Inserm expliquant les progrès à travers la méthode de séquençage⁴², à la nouvelle campagne de communication⁴³ « maladies rares : un cap pour chacun ! » mise en place par les filières de Santé Maladies Rares et Maladies Rares Info Services, en passant par la pièce de théâtre sur le syndrome Williams & Beuren « Si ce n'est toi », les balades « vaincre les maladies rares » sans oublier les sites Internet de relais de toutes ces actions comme le blog du Pr Folk⁴⁴, les services et structures regorgent d'idées innovantes pour communiquer.

Par ailleurs, chaque année, pendant le dernier jour du mois de février, se tient la **journée internationale des maladies rares**. Portée depuis 2008 par EURORDIS, elle est relayée par les alliances maladies rares dans plus de 94 pays dans le monde. En France, l'Alliance Maladies Rares, collectif de plus de 200 associations et porte-parole des malades et de leur entourage, organise cet événement dans les régions depuis sa création. Cette journée permet de mettre en lumière les maladies rares et les **actions menées** lors de l'année **par les différents acteurs** grâce à des conférences, des tables rondes, des jeux, ou encore des expositions dans tous les territoires. Cette année c'est le slogan « Rare, fière, soyons solidaire ! » ainsi que le #ShowYourRare que nous pouvons lire sur les affiches, outils de communication et sur les réseaux sociaux (cf figure 4).

Il faut maintenir cet effort et cette diversification des moyens afin de toucher le plus large public possible.

VIDÉO YOUTUBE

« Le séquençage du génome »



BALADES

« Vaincre les maladies rares »



POSTER

« Maladies rares : un cap pour chacun ! »



THÉÂTRE

« Si ce n'est toi »



BANDEAU

Journée internationale des maladies rares 2018



FIGURE 4 : EXEMPLES DE SENSIBILISATION DU GRAND PUBLIC

3.2. Identifier, développer et promouvoir les structures dédiées Maladies Rares

La clarification de la structuration de la prise en charge des malades en France représente un des piliers majeurs pour lutter contre l'errance et l'impasse diagnostique. Pour proposer un parcours d'excellence pour les malades, 23 Filières de Santé Maladies Rares sont actives depuis 2015. Chaque FSMR coordonne tous les acteurs impliqués dans une ou plusieurs maladies rares : patients et associations, équipes hospitalières, professionnels de santé de ville, CRMR, CCMR, ARS, Ministère de la Santé, acteurs du médico-social... Elles sont le socle du maillage de la sphère des maladies rares permettant à chacun des acteurs de rester concentrer sur son domaine d'expertise.

3.2.1. Centres de Référence Maladies Rares (CRMR)

Un Centre de Référence Maladies Rares (CRMR) se définit comme un réseau comprenant un site coordinateur, un ou plusieurs site(s) constitutif(s) et un plusieurs Centre de Compétences Maladies Rares (CCMR). Il regroupe « *des compétences pluridisciplinaires hospitalières organisées autour d'une équipe médicale hautement spécialisée ayant une expertise avérée pour ces maladies dans les domaines des soins, de la recherche et de la formation. Il intègre des savoir-faire et des compétences pluri professionnelles dans les domaines paramédicaux et sociaux. C'est un centre expert et de recours exerçant une attraction régionale, interrégionale, nationale, voire internationale.* »⁴⁵

Ces centres remplissent plusieurs missions : une mission de coordination, une mission d'expertise, une mission de recours, une mission d'enseignement et de formation et enfin une mission de recherche (cf figure 5).

Les CRMR sont nés du premier Plan National Maladies Rares. Ces centres ont permis d'améliorer considérablement la qualité de prise en charge des patients. La nouvelle labellisation des CRMR a permis d'identifier 109 réseaux en France. Une enveloppe budgétaire spécifique⁴⁶ permet leur financement via la dotation MERRI, Missions d'Enseignement, de Recherche, de Référence et d'innovation, appartenant à la dotation MIGAC, Missions d'Intérêt Général d'Aide à la Contractualisation.



MISSION DE COORDINATION

Le CRMR identifie, coordonne et anime sa filière de soins (structures d'amont et d'aval) à la fois dans son bassin de santé et au-delà selon le périmètre de sa mission de recours. Il assure l'animation et la coordination des structures qu'il regroupe (CCMR, réseaux de correspondants et structures hospitalières, professionnels du secteur médico-social et médico-éducatif) Il intègre les associations de malades dans les activités du centre et les associe à la définition de ses objectifs.



MISSION D'EXPERTISE

Cette mission, en lien avec la prise en charge clinique de recours, implique l'organisation de réunions de synthèse ou de concertation pluridisciplinaires (RCP), l'élaboration et la diffusion de recommandations et de protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS), le recueil épidémiologique régulier (en priorité la mise à jour régulière de la BNDMR), la mise en place de démarche et procédures qualité en lien avec celles de l'établissement de santé du CRMR.



MISSION DE RECOURS

Du fait de la rareté de la/des maladie(s) rare(s) prise(s) en charge, du faible nombre des experts et de l'expertise avérée du CRMR, il exerce une attraction (régionale, interrégionale, nationale, voire internationale) au-delà du bassin de santé de son site d'implantation, et assure une prise en charge pluridisciplinaire et pluriprofessionnelle diagnostique, thérapeutique et de suivi. Selon les cas, le CRMR assure lui-même cette prise en charge globale ou l'organise au sein de sa filière de soins.



MISSION D'ENSEIGNEMENT ET DE FORMATION

Le CRMR promeut, anime ou participe à des enseignements universitaires, post- universitaires et extra-universitaires dans le domaine de la maladie rare ou du groupe de maladies rares concernés.



MISSION DE RECHERCHE

Le CRMR promeut, anime ou participe à la recherche translationnelle, clinique, ou organisationnelle. Les publications réalisées traduisent cette activité régulière du CRMR et contribuent à la reconnaissance de son expertise.

FIGURE 5 : LES CINQ MISSIONS DES CRMR

3.2.2. Centres de Compétences Maladie Rares (CCMR)

Les centres de compétences maladies rares (CCMR) ont vocation à « *assurer la prise en charge et le suivi des patients au plus proche de leur domicile* ».



MISSION DE PARTICIPATION AU CÔTÉ DES CRMR

Les CCMR participent au diagnostic des maladies rares, mettent en œuvre la thérapeutique lorsqu'elle est disponible et organisent la prise en charge des patients en lien avec les CRMR auxquels ils sont rattachés et l'ensemble des acteurs concourant à la prise en charge de proximité, identifiés. Les CCMR suivent les recommandations et protocoles existants des CRMR auxquels ils sont rattachés. Ils ont recours à l'expertise des CRMR en tant que de besoin. Les CCMR ont l'obligation de renseigner la BNDMR. Ils peuvent participer à l'ensemble des autres missions des CRMR.

FIGURE 6 : MISSION DES CCMR

Les CCMR sont nés en même temps que les CRMR lors du PNMR1 dans l'optique de créer un maillage de proximité. Il existe 1840⁴⁷ Centres aujourd'hui en France. Contrairement aux CRMR, les CCMR n'ont pas d'enveloppe budgétaire spécifique⁴⁸.

3.2.3. Filières de Santé Maladies Rares (FSMR)

Lors du deuxième Plan Nationale Maladies Rares, suite à l'appel à projet lancé par l'instruction du 29 juillet 2013, sont nées 23 Filières de Santé Maladies Rares⁴⁹ :

- AnDDI-Rares : Anomalies du développement déficience intellectuelle de causes rares
- BRAIN-TEAM : Maladies rares à expression motrice ou cognitive du système nerveux central

- CARDIGAN : Maladies cardiaques héréditaires
- DéfiScience : Maladies rares du développement cérébral et déficience intellectuelle
- FAI²R : Maladies auto-immunes et auto-inflammatoires systémiques rares
- FAVA-Multi : Maladies vasculaires rares avec atteinte multisystémique
- FILFOIE : Maladies hépatiques rares de l'enfant et de l'adulte
- FILNEMUS : Maladies neuromusculaires
- FILSLAN : Sclérose latérale amyotrophique
- FIMARAD : Maladies rares en dermatologie
- FIMATHO : Malformations abdomino-thoraciques
- FIRENDO : Maladies rares endocriniennes
- G2M : Maladies héréditaires du métabolisme
- MARIH : Maladies rares immuno-hématologiques
- MCGRE : Maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse
- MHémo : Maladies hémorragiques constitutionnelles
- Muco/CFTR : Mucoviscidose et affections liées à une anomalie de CFTR
- NeuroSphinx-GBS : Complications neurologiques et sphinctériennes des malformations pelviennes et médullaires rares
- ORKiD : Maladies rénales rares
- OSCAR : Maladies rares de l'os, du calcium et du cartilage
- RESPIFIL : Maladies respiratoires rares
- SENSGENE : Maladies rares sensorielles
- TETECOUCO : Maladies rares de la tête, du cou et des dents

Chaque filière s'est construite autour d'un regroupement de plusieurs maladies rares cohérentes soit dans la manière de se manifester, dans leurs conséquences ou dans leur prise en charge, soit en fonction de l'organe ou système qu'elles touchent.

Ces filières ont pour mission de rassembler, de mettre en réseau, et d'animer les échanges entre les différents acteurs des maladies rares (soignants, chercheurs, représentants de malades et industriels) et sont labellisées pour 5 ans. Elles sont

composées d'une pluralité de compétences sanitaires, médico-sociales et pédagogiques organisée autour de deux comités : un comité de direction et un comité stratégique. Les associations font parties intégrantes de l'organisation de ces filières aux côtés des médecins et du monde médico-social. Elles sont des partenaires indispensables et ont un réel pouvoir dans les décisions. C'est une vraie évolution depuis quelques années.



FIGURE 7 : INFOGRAPHIE DE LA COORDINATION DES FSMR ENTRE LES ACTEURS « MALADIES RARES » D'APRÈS LE MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS

En 2016-2017, les FSMR se sont concentrées sur 4 axes de développement⁵⁰ basés sur l'amélioration de la prise en charge, la coordination de la recherche, la formation et information, et le développement d'actions vers l'Europe et l'international.

En ce qui concerne le financement des FSMR, il est compris dans l'enveloppe budgétaire spécifique constituant une mission d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation (MERRI) de l'établissement de santé siège de la filière.

3.2.4. Alliance maladies rares

Alliance Maladie Rares, association loi 1901 créée en 2000, regroupe 217 associations de malades. 2 millions de malades à travers 2000⁵¹ maladies rares sont représentés. Les familles et malades isolés sont aussi accueillis.

Son objectif est de faire connaître et reconnaître les maladies rares auprès du grand public, des pouvoirs publics et des professionnels de santé pour contribuer ainsi à l'amélioration de la qualité de vie des personnes.

Plusieurs missions au sein de l'alliance :

- promouvoir l'espoir de guérison par la recherche ;
- faire du malade un acteur de santé, un expert de sa maladie ;
- accompagner le patient de façon à lui rendre son autonomie ;
- aider les associations maladies rares à remplir leurs propres missions.

Pour remplir ces différentes missions sur tout le territoire, l'alliance est structurée en 12 délégations régionales. L'alliance s'implique dans divers projets pour informer et sensibiliser le grand public sur les maladies rares (conférences, tables rondes, etc.). Elle a initié, par ailleurs, rappelons-le, les deux enquêtes CREAMI et ERRADIAG étudiées précédemment.

D'autres projets innovants ont été réalisés (cf figure 8) :

- **Guide interactif du parcours**⁵² avec une maladie rare à destination des malades pour retrouver l'ensemble des informations disponibles sur le site <https://www.alliance-maladies-rares.org/guideinteractif/>
- **Vimarare**⁵³, application ayant pour objectif d'aider le malade et sa famille dans son quotidien.
- **Compagnons des maladies rares en Nouvelle Aquitaine**⁵⁴, projet reposant sur la professionnalisation des patients ou aidants experts concernés par une maladie rare dans le but de créer un dispositif innovant d'accompagnement en autonomie.



FIGURE 8 : EXEMPLES DE PROJETS RÉALISÉS PAR ALLIANCE MALADIES RARES

3.2.5.AFM téléthon

Créée en 1958, l'AFM-Téléthon est née de l'initiative de quelques parents révoltés contre l'impuissance de la médecine et de la science face aux maladies neuromusculaires touchant leurs enfants. Yolaine de Kepper devenait alors la fondatrice et la présidente de l'association. Pour faire reconnaître les maladies rares, impulser des travaux de recherche et trouver des médecins capables de diagnostiquer et prendre en charge les malades, des petites actions étaient menées comme la vente de cartes de vœux ou de boîtes de chocolat. Nous connaissons maintenant l'impact de l'association suite à la création du Téléthon qui a levé 89 189 384 d'euros sur l'édition 2017.

L'AFM-téléthon a également créé le Généthron, laboratoire qui publie les premières cartes du génome humain entre 1992 et 1996, puis l'institut de Myologie en 1996 (centre d'expertise international pour la recherche, les soins et l'enseignement sur le muscle et ses maladies). Elle a participé à la création d'EURORDIS en 1997, puis a rassemblé tous les acteurs de la lutte contre les maladies rares au sein de la plateforme maladies rares en 2001. En 2004, elle a obtenu du gouvernement le PNMR1. Plus récemment, l'AFM-Téléthon s'est associé avec le fonds SPI pour créer le premier industriel pharmaceutique français consacré au développement et à la production de médicaments de thérapies innovantes, Yposkesi.

L'AFM-téléthon a permis de sensibiliser le grand public sur l'errance diagnostique dans les maladies rares à travers de nombreux articles, conférences et témoignages de patients pour sensibiliser le grand public.

3.2.6.EURORDIS

EURORDIS est une alliance à but non lucratif regroupant 812 associations de patients atteints de maladie rare représentant plus 70 pays travaillant ensemble dans le but d'améliorer le quotidien de plus de 30 millions de personnes vivant avec une maladie rare en Europe. Créé en 1997, l'alliance regroupait initialement l'Association Française contre les Myopathies (AFM) créée en 1958, l'association de lutte contre le VIH/SIDA AIDES, la Ligue Nationale contre le cancer créée en 1918, Vaincre La Mucoviscidose créée en 1965.

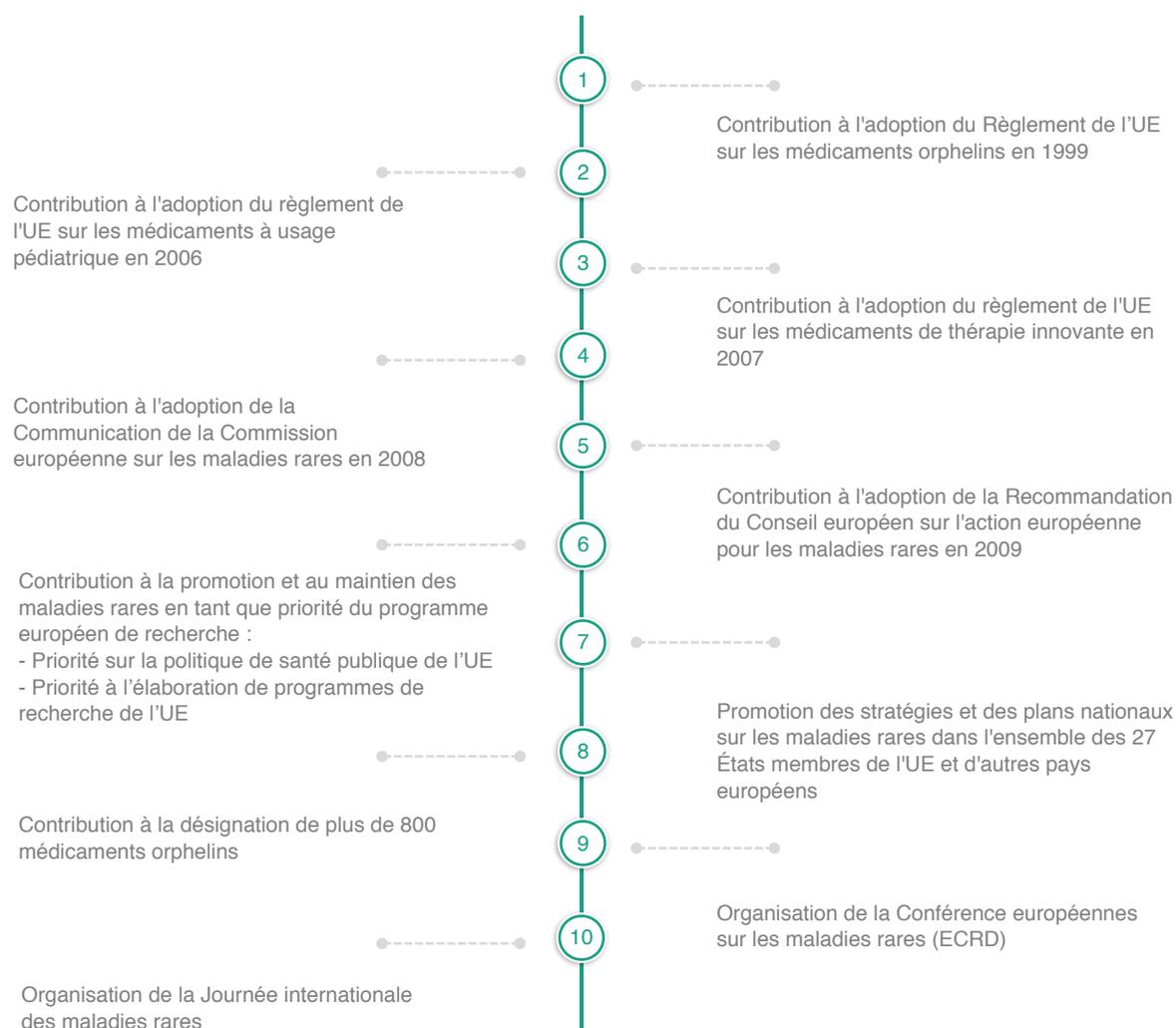


FIGURE 9 : QUELQUES EXEMPLES DE RÉALISATIONS D'EURORDIS

EURORDIS a pour mission de défendre les intérêts des personnes atteintes de maladies rares, de soutenir la recherche et le développement des médicaments, de mettre en réseau des groupes de malades, de mener des campagnes de sensibilisation et d'autres actions destinées à combattre l'impact des maladies rares sur la vie des patients et de leur famille, le tout à échelle européenne.

En février dernier, EURORDIS a annoncé une alliance stratégique avec Microsoft Health et Shire pour le lancement d'une commission mondiale contre l'errance diagnostique des enfants atteints de maladie rare. La Commission sera co-présidée par le Directeur Général d'EURORDIS, Yann Le Cam.⁵⁵

3.2.7. Maladies Rares Info Services

Maladies Rares Info Services est né en novembre 2001⁵⁶. C'est un service destiné à répondre quotidiennement aux demandes des personnes malades, de leurs proches et des professionnels de santé grâce à son réseau d'experts. Le service est disponible soit par téléphone (01 56 53 81 36) soit par mail ou par chat via le site Internet www.maladiesraresinfo.org.

Les deux plans nationaux maladies rares successifs ont largement contribué à la promotion de ce service (PNMR2 axe A-7_2). Il est soutenu par l'AFM-Téléthon et par le Ministère de la santé.

En plus de pouvoir poser des questions aux experts, Maladies Rares Info Services permet :

- de s'informer sur les maladies ;
- de se former grâce à des modules maladies rares ;
- de témoigner, d'échanger avec d'autres personnes concernées via un forum dédié ;
- de déclarer les effets indésirables d'un médicament.

Un rapport d'activité avec des données très intéressantes est accessible en ligne.⁵⁷

Résultats suite à une demande par mail :

Par curiosité, j'ai souhaité utiliser le service en posant une question par mail à partir du site Internet. J'ai eu une réponse en moins de 24h. (Question posée le 25 avril à 2018 à 17h49 - réponse le 26 avril à 11h18)

Question 1 : « *Bonjour, Je me présente, Tiphaine Detoudeville, actuellement en cours de rédaction d'une thèse de pharmacie sur l'errance diagnostique des maladies rares. J'oriente cette thèse sur les solutions existantes permettant d'entretenir la culture du doute chez le médecin généraliste. Je me demandais si vous receviez des appels provenant de médecins généralistes pour des conseils/ avis vis-à-vis d'un patient lorsqu'ils ont un doute ?* »

Réponse

- Nous pouvons nous poser la question si certains médecins généralistes contactent Maladie Rares Infos Services lorsqu'ils ont un doute sur le diagnostic d'un patient. Le système de qualité ne permet pas à proprement parler de savoir si la raison de l'appel est pour une « culture du doute ». Par contre, il permet de savoir si le service a été contacté par un professionnel et si ce dernier est un généraliste. De 2005 à 2017, sur 69 816 contacts, 457 proviennent de médecins généralistes. Nous pouvons supposer que le médecin généraliste puisse avoir un doute lorsque le malade n'a pas de diagnostic ou qu'il est en attente d'un diagnostic, d'où ce second chiffre. Sur ces 457 contacts, 107 concernent des demandes pour des malades dont le diagnostic n'était pas encore posé. Sur ces 107 demandes, les médecins généraliste ont pu demander des informations sur la maladie, des informations sociales, des conseils sur des associations etc. Sachant que le diagnostic reste à poser, et que nous savons que celui-ci est majoritairement posé par un centre spécialiste, nous pouvons nous demander combien de médecins généraliste ont spécifiquement demandé une orientation médicale (vers un médecin spécialiste de ville ou d'hôpital, CRMR, CCMR etc.). Parmi ces 107 demandes, 70 médecins généraliste ont demandé une réorientation médicale. 73 orientations vers des services médicaux ont finalement été réalisées (possibilité de réorienter sans même que la demande soit claire par le médecin généraliste).

Constats :

Si nous supposons que le doute chez le médecin généraliste se traduit par un appel pour une orientation médicale pour un patient sans diagnostic, alors nous pouvons dire que cette demande n'est quasiment jamais exprimée par rapport aux demandes globales.

Ce pourcentage peut suggérer que :

- le médecin généraliste envoie directement au bon centre de référence/compétences ;
- le médecin généraliste envoie à un confrère médecin de spécialité (en ville ou à l'hôpital) qui envoie vers le CRMR ou CCMR ;

- le médecin généraliste connaît le service mais utilise d'autres outils pour connaître les CRMR (Orphanet) ;
- le médecin ne connaît pas le service.

Question 2 : « *Recevez-vous des appels de patients sans diagnostic, ayant un doute, qui souhaitent avoir des informations ? Si oui, les avez-vous orienté vers un centre expert ? (Sans passer par le cabinet du médecin généraliste ?) »*

De 2005 à 2017, sur 69 816 contacts, 8 325 proviennent directement de malades sans diagnostic, 3098 ont clairement demandé une orientation médicale. Le service a donné 4390 orientations médicales. Il est en effet possible de donner 2 orientations médicales lors d'une réponse et comme précédemment, il est possible de donner une orientation médicale pour avoir un deuxième avis. Exemples de doubles orientations : un centre de référence et un centre de compétences, un neurologue et un psychiatre, un rhumatologue et un interniste etc.

Constats :

Le service est davantage sollicité par les malades sans diagnostic souhaitant une orientation médicale vers un médecin ou un service spécialisé.

3.3. Permettre une accessibilité à l'information de haute qualité et libre d'accès sur une plateforme unique

3.3.1. Orphanet

En 1996, dans le cadre de la mission des médicaments orphelins menée par Annie Wolf, un groupe de travail, présidé par le Dr Ségolène Aymé, rédige un rapport préconisant la création d'un site d'information sur les maladies rares.⁵⁸ En 1997, la Direction générale de la Santé (DGS), l'INSERM, la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS), la Commission européenne, les Entreprises du médicament (LEEM), la Fondation Groupama pour la santé et les associations, notamment l'Association Française contre les Myopathies (AFM) financent ensemble le premier serveur d'informations sur

l'ensemble maladies rares sur Internet : Orphanet. Il a pour ambition de rassembler les informations sur les maladies rares sur un seul et même endroit partagé dans le but d'améliorer le diagnostic, le soin et le traitement des malades. Ce serveur est devenu progressivement un consortium de quarante pays en Europe et dans le monde piloté par une équipe de l'INSERM depuis Paris.

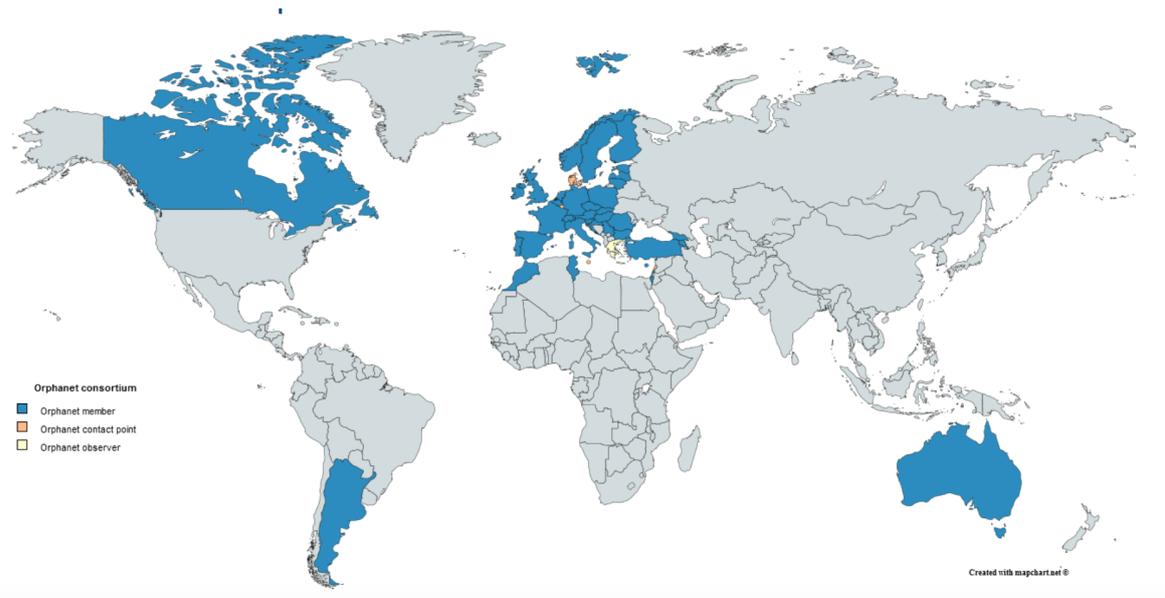


FIGURE 10 : LE CONSORTIUM D'ORPHANET

Aujourd'hui Orphanet se définit comme le portail de référence pour accéder à toutes les informations et connaissances sur les maladies rares.

Les objectifs sont clairs :

- développer un langage commun à toutes les maladies rares grâce au numéro ORPHA pour une harmonisation dans les systèmes d'information de santé et de recherche à travers le monde ;
- rassembler et partager à toutes les parties prenantes les informations de qualité sur les maladies rares sur un même site pour permettre une équité en terme d'accès à l'information et à la connaissance ;
- participer à l'enrichissement de la connaissance sur les maladies rares.

Face au volume considérable de données et d'informations dans le champ des maladies rares, Orphanet a construit une multitude de services et d'outils libres d'accès pour les professionnels du soins, de la santé publique, de la recherche mais aussi pour les malades et leurs familles : inventaire des maladies rares, inventaire des médicaments orphelins, outils d'aide au diagnostic, OphaNews, Orphadata, etc. Pour illustrer *a minima* les ressources de cette plateforme, prenons un exemple : une maladie rare, ici la maladie de Horton ou artérite à cellules géantes (ORPHA 397) et une localisation, ici Rouen. Orphanet permet d'obtenir la fiche de la maladie (épidémiologie, description clinique, étiologie, méthodes diagnostiques, diagnostics différentiels, prise en charge et traitement et pronostic), d'avoir le ou les centres de référence et de compétences les plus proches de ma localisation (142 résultats dans toutes la France, 4 résultats pour Rouen) et de savoir quelle filière est en charge de cette pathologie, ici FAI2R. Le site permet aussi d'obtenir les noms et les coordonnées des associations si elles existent, ici c'est Association France Vasculaires, située à Blaisy-bas et joignable par téléphone au 33 (0)9 87 67 02 38 ou par mail à l'adresse association.vasculaires@gmail.com. Nous pouvons par ailleurs apprendre que 4 essais cliniques sont en cours ou terminé (2 en Espagne, 1 en France et 1 en Suisse).

Ce portail, né d'une initiative française, est devenu une référence européenne et mondiale. Il a été un grand axe stratégique dans les deux PNMR. Le site est disponible en 7 langues. Les utilisateurs proviennent de 226 pays avec une majorité provenant de la France (30%). Avec 4 millions⁵⁹ de résultats en recherchant « Orphanet » sur Google et 32 millions de pages vues sur l'année 2014, la notoriété du site est incontestable. Les utilisateurs sont pour 50% des professionnels de santé (spécialistes hospitaliers 41%, médecins généralistes 13%, spécialistes libéraux 10%). L'accessibilité à des informations d'aussi bonne qualité sur les maladies rares est précieuse. Continuer le développement et la promotion d'Orphanet auprès des professionnels de santé est essentiel dans la lutte contre l'errance diagnostique des maladies rares.

3.4. Renforcer le partage d'informations grâce aux bases de données

3.4.1. La Banque Nationale de Données Maladies Rares

La Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR) est un système d'information unique des maladies rares mis en place lors du deuxième PNMR. C'est un projet ambitieux car il vise à rassembler toutes les données médicales anonymisées de tous les patients atteints de maladies rares en France. La BNDMR a plusieurs objectifs⁶⁰ :

- Améliorer la documentation pour le malade et sa maladie ;
- Optimiser l'organisation du réseau de soins en instaurant une base commune à tous les centres de références et de compétences ;
- Augmenter la visibilité de l'activité maladies rares et aider au reporting réglementaire ;
- Faciliter la recherche en permettant un recrutement simplifié de patients atteints de maladies rares pour les inclure dans des études ;
- Exploiter le potentiel des grandes bases de données pour produire notamment des connaissances médico-économiques et des études épidémiologiques sur les maladies rares.

Le projet comprend deux niveaux représentés dans la figure 11 ci-dessous.⁶¹

Pour constituer cette base de données, un outil a été développé pour le recueil des données dans les maladies rares : BaMaRa. Cette application web est destinée à être mise en place dans chaque hôpital afin de collecter les données de soin des patients atteints d'une maladie rare. Le recueil des données est soit manuel, en saisie directe, soit en mode connecté grâce à l'interopérabilité avec le dossier patient informatisé (DPI) de l'hôpital. Ces données restent nominatives au sein de l'hôpital. Avant que les données ne sortent de l'hôpital pour aller nourrir la BNDMR, elles sont rendues anonymes et envoyées de manière sécurisée. Au 4 juillet 2018, 36% des 2230 sites recensés sont pourvus de cette application correspondant aux dossiers de 400 000 malades représentant 4700 maladies différentes⁶².

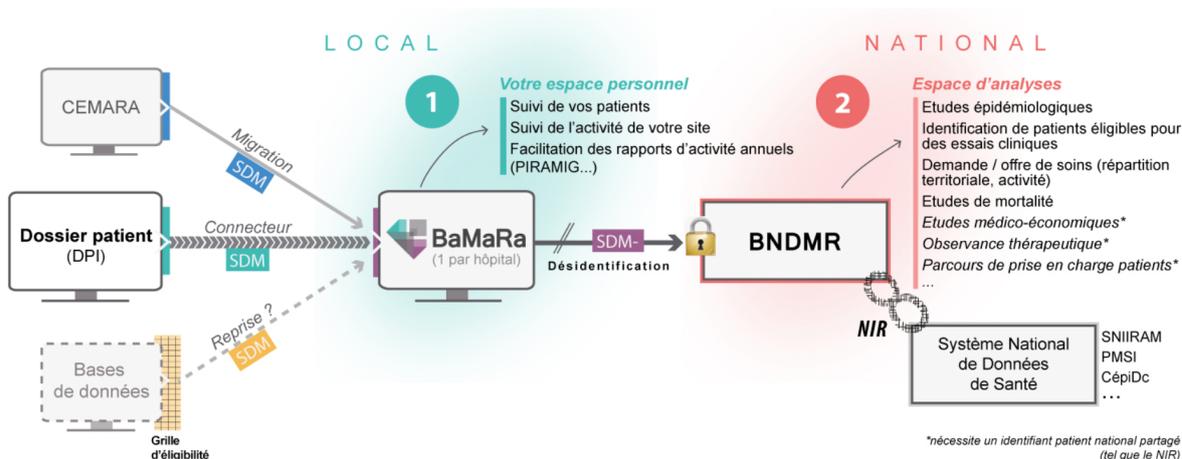


FIGURE 11 : LE PROJET DE LA BANQUE NATIONALE DE DONNÉES MALADIES RARES

La BNDMR permettra la mise en place d'études multi-centriques notamment au niveau national. Il est évident que cette base pourra fournir des informations précieuses concernant le délai au diagnostic. De multiples autres thématiques pourront être aussi explorées comme le dénombrement et la prévalence des maladies rares, le parcours de soin, la lourdeur de la prise en charge, l'observance thérapeutique. Elle pourra très certainement être rapprochée d'autres bases de données comme celle de l'assurance maladie avec le SNIIRAM (Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie) pour des études médico-économiques⁶³ (nombre de consultations chez les différents spécialistes par patient, coût des investigations de suivi, coût de la prise en charge, etc.).

La BNDMR est porteuse d'espoir pour faciliter la recherche dans le domaine des maladies rares et contribuer à l'enrichissement des connaissances sur ces maladies.

3.5.Développer, promouvoir et rendre accessible les technologies accélérant le diagnostic

3.5.1.Le séquençage très haut-débit ou NGS (Next Generation Sequencing) et le Plan France Médecine Génomique 2025

Les maladies génétiques représentent 80%⁶⁴ de l'ensemble de ces maladies rares. La majorité des maladies génétiques impliquent un grand nombre de gènes (hétérogénéité génétique) ce qui explique la complexité des analyses pour le diagnostic. L'identification de la mutation causale, permettant ainsi de poser un diagnostic de certitude, est réalisée par un séquençage de l'ADN.

Avant l'ère du NGS, la stratégie principale reposait sur le séquençage séquentiel par la méthode de Sanger des gènes à explorer. Ainsi, les différents exons de ces gènes étaient séquencés un à un après amplification par PCR. Des arbres décisionnels basés sur les données cliniques, paracliniques et génétiques hiérarchisaient les gènes à analyser. Aujourd'hui, le NGS permet le séquençage de centaines de milliers de fragments d'ADN simultanément⁶⁵. La quasi-totalité des variations génétiques est identifiée plus rapidement et à moindre coût. Étant donné le grand nombre de variations chez chaque individu, le défi consiste à identifier la variation responsable. Cette analyse utilise de nombreux outils informatiques et requiert l'expertise combinée de bio-informaticiens, de biologistes et de généticiens⁶⁶. Initialement, les laboratoires hospitaliers de génétique moléculaire ont déployé des outils permettant l'analyse d'un petit nombre de gènes (appelé panel) dans une indication donnée. Ainsi, cette stratégie appliquée à la déficience intellectuelle a prouvé son efficacité en identifiant chez 25% des patients atteints de déficience intellectuelle sans diagnostic la/les variation(s) génétique(s) causale(s) grâce à un panel explorant 201 gènes.⁶⁷ Les efforts portent désormais sur le déploiement du séquençage d'exome dans les laboratoires hospitaliers de génétique moléculaire. Le séquençage d'exome correspond au séquençage de tous les exons de l'ensemble des gènes de notre génome. Cette stratégie semble particulièrement pertinente dans la déficience intellectuelle où plus de 1000 gènes ont actuellement été impliqués. Une étude

menée en France au sein de la FHU TRANSLAD Bourgogne Franche-Comté, a permis de poser un diagnostic en moins de 6 mois chez plus de 25% de malades atteints de déficience intellectuelle et/ou anomalies du développement grâce au séquençage haut débit d'exome (WES / Whole Exome Sequencing)⁶⁸.

La prochaine étape sera l'utilisation du séquençage du génome entier à des fins diagnostiques. Ce séquençage du génome entier ne peut pas être réalisé dans les laboratoires hospitaliers de génétique moléculaire car il nécessite des équipements particuliers et une infrastructure industrielle. Le Plan Médecine Génomique France 2025 a pour objectif de déployer progressivement des plateformes de séquençage très haut débit en France. Ce plan, soutenu par l'Etat et piloté par Aviesan doit permettre la mise en place des deux premières plateformes de séquençage à très haut débit en France⁶⁹. La première est portée par le projet Sequoia regroupant les établissements de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP), les instituts Curie, Gustave Roussy et Imagine. La deuxième est portée par le projet Auragen, située en Auvergne-Rhône-Alpes, regroupant le CHU de Grenoble, de Saint-Etienne et de Clermont-Ferrand, les centres Léon Bérard et Jean Perrin, l'Institut de cancérologie de la Loire, et les Hospices civils de Lyon. L'objectif est fixé à un séquençage de 18 000 génomes par an pour chacune des plateformes. L'intérêt de ce séquençage du génome entier réside dans le fait qu'à partir d'une technique unique pourront être réalisées d'une part l'analyse des chromosomes et d'autre part l'analyse des gènes, ce grâce à des suites logicielles complexes utilisant des algorithmes complémentaires. La France a un réel enjeu à jouer à travers ce plan pour devenir l'un des principaux pays engagés dans la médecine génomique.

3.5.2. Télé-expertise

La télé-expertise constitue un des actes de la télémédecine définie à l'article L. 6316-1 dans le code de la santé publique⁷⁰. Ce dispositif permet « à un professionnel médical de solliciter à distance l'avis d'un ou de plusieurs professionnels médicaux en raison de leurs formations ou de leurs compétences particulières, sur la base des informations médicales liées à la prise en charge d'un patient ».

Le déploiement de la télé-expertise au sein des structures de premiers recours⁷¹ permettrait à un professionnel de santé de solliciter plus rapidement un expert pour un avis médical. Le remboursement de cet acte par l'assurance maladie est prévu début février 2019 pour une certaine catégorie de patients avant d'être élargi en 2020. Afin d'assurer la qualité et la sécurité des actes de télé-expertise, la HAS élaborera un guide sur le bon usage et la qualité des pratiques de la télé-expertise d'ici fin 2018.⁷²

3.5.3. Autres exemples de technologies

Face2Gene est un exemple d'application utilisant la technique FDNA (Facial Dymorphology Novel Analysis) se proposant de détecter de manière automatique les caractéristiques faciales dysmorphiques associés à des syndromes génétiques à partir de photos faciales en deux dimensions.

Elle utilise la vision par ordinateur, l'apprentissage automatique ou « deep learning » et l'intelligence artificielle. Concrètement, la photo est repérée à l'aide d'un algorithme de détection de visage puis retranscrite en de multiples points faciaux de repères. Ces points donnent lieu à de nombreuses mesures liées à des modèles statistiques (réseaux bayésiens) pour détecter la présence de caractéristiques dysmorphiques puis comparé au visage de multiples syndromes génétiques afin d'évaluer la similarité avec chacun d'entre eux. Une liste de syndromes avec une morphologie similaire est alors effectuée. L'intelligence artificielle permettra de prioriser les syndromes.

Une étude de 2015⁷³ a évalué sa performance à partir de 331 images frontales d'enfants caucasiens représentant 43 syndromes différents confirmés. Le diagnostic confirmé a été répertorié dans les 20 premières propositions de diagnostic pour 89% des cas, 10 pour 75% des cas, 5 pour 69% des cas, 2 pour 54% des cas et comme premier résultat pour 40% des cas. L'étude conclut que la technologie serait utile pour les professionnels dans l'identification des syndromes génétiques.

3.6.Mettre en place une mesure ou un indicateur de suivi de l'errance diagnostique

L'étude CREAM LR de 2009, l'Observatoire Maladies Rares de 2011 et l'enquête ERRADIAG de 2016 ont permis d'explorer le délai de l'errance diagnostique des maladies rares ces dernières années. Pour autant, il semble difficile de mesurer précisément cette période.

Le gouvernement a cité l'errance diagnostique des maladies rares comme une priorité dans le PNMR3. Afin d'évaluer l'efficacité de la stratégie pour les maladies rares et les actions associées, il serait utile d'explorer si un système de suivi pourrait fournir une mesure ou un indicateur de l'amélioration du diagnostic des maladies rares. La mise en place d'un observatoire du diagnostic adossé au comité de pilotage des filières est prévue. La production de tableaux de bord annuels s'adossant sur la BNDMR permettrait de suivre l'évolution de l'errance et de l'impasse diagnostiques.

3.7.Continuer les avancées dans le domaine de la recherche

La recherche dans les maladies rares est un vaste domaine apportant des éléments fondamentaux dans le diagnostic, la compréhension des mécanismes physiopathologiques, la conception et le développement d'approches thérapeutiques ainsi que l'évaluation de leurs effets. En France, la recherche sur les maladies rares est très dynamique. La fondation maladies rares, mise en place pendant le PNMR2, soutient des projets de recherche sur l'ensemble des maladies rares. Elle organise des appels d'offres de recherche, promeut les essais cliniques, la diffusion scientifique et le développement de la recherche en sciences humaines et sociales. En 2017, la fondation a financé 41 nouveaux projets pour un financement annuel direct dans la recherche sur les maladies rares de 1,78 millions d'euros. Le programme de recherche RaDiCo (Rare Disease Cohorts) organise la constitution de cohortes de patients atteints de maladies rares sur le territoire nationale et européen. L'institut des maladies génétiques Imagine, lieu de recherche et de soins, regroupe 27 laboratoires de recherche et 12 plateformes technologiques dédiées aux maladies génétiques.

Enfin l'excellence de l'organisation des structures liées aux maladies rares en France (laboratoires de recherche universitaires, les CRMR, les CCMR, les FSMR, l'Inserm, le CNRS, etc.) favorise le développement de la recherche translationnelle.

3.8.Encourager et promouvoir les actions collectives dans les territoires

De nombreuses actions nées de collaboration entre différents acteurs des maladies rares sont menées sur tout le territoire français. Ces actions permettent de partager des expériences, de soulever des problématiques, ou encore d'apporter des solutions avec un rayonnement plus important.

Quatre exemples d'action collective :

- Une action collective rassemblant les principaux acteurs a vu le jour en 2001 dans le but de faire avancer le combat contre les maladies rares et améliorer la vie des personnes malades et de leurs familles. Alliance maladies rares, la fondation maladies rares, maladies rares info services, AFM téléthon, Orphanet, et EURORDIS se sont unis pour former la plateforme Maladies Rares. Ensemble, ces structures ont une force de frappe importante pour faire reconnaître les maladies rares comme une priorité de santé publique, porter la voix des malades et mutualiser leurs actions⁷⁴ .

- A l'occasion de la journée internationale des maladies rares, une table ronde sur l'errance diagnostique des maladies rares s'est tenue à Poitiers le 3 mai dernier. Étaient présents autour de la table, Hubert DE LAROCQUE-LATOURE, délégué régional d'Alliance Maladies Rares, Frank BRIDOUX, chef du service de néphrologie et coordonnateur du Centre de Référence Amylose, Harold ASTRE, référent maladies rares et directeur de la recherche et de l'innovation au CHU de Poitiers, Brigitte GILBERT-DUSSARDIER, chef du service génétique médical au CHU de Poitiers et responsable de Centres de Compétences, Pascal ROBLOT, responsable de Centres de Compétences et doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Poitiers. La table ronde était ouverte au public. Médecins généralistes, malades, étudiants, représentants industriels et citoyens étaient

présents ce soir là. De nombreux sujets ont été abordés : l'enquête ERRADIAG, le PNMR1 et 2, les attentes du PNMR3, la mise en place du NGS, l'organisation des CRMR et CCMR, BaMaRa, etc. Les interlocuteurs ont expliqué au public comment concrètement les solutions étaient appliquées sur le terrain. Par exemple, nous pouvions y apprendre les effets très positifs de la mise en place du NGS dans les anomalies du développement avec l'exemple d'un cas concret de patient. L'effet bénéfique de la mise en place des réunions de concertation pluridisciplinaires dans l'amélioration de la prise en charge des patients a aussi été mentionné. Il nous a de plus été expliqué comment l'intégration du centre de référence Amylose au sein de la filière MARIH (Maladies rares immuno-hématologiques) a donné un poids important auprès des instances de santé et favorisé le développement de projets de recherche et de financements. Le débat a, par ailleurs, mis en lumière certaines failles : la lourdeur des démarches administratives concernant le dispositif de labellisation des CRMR et CCMR, le manque de financement pour les CCMR ou le remplissage partiel de BaMaRa par des professionnels de santé. L'importance de **l'écoute du patient** a fortement été soulignée à divers moments de la table ronde. Des questions ont été soulevées notamment sur la formation des étudiants dans les maladies rares. La **culture du doute** chez les médecins et le fait de savoir dire « je ne sais pas, mais je peux orienter et je peux écouter la personne » semble nécessaire voire indispensable pour lutter contre l'errance diagnostique.

- Le 28 juin dernier, le leader français de l'industrie pharmaceutique, Sanofi, avec sa filiale Genzyme, a annoncé dans un communiqué de presse, le lancement d'une **démarche participative contre l'errance diagnostique** des maladies rares. Cette démarche, en collaboration avec Orange Healthcare, est basée sur des méthodes d'innovation ouvertes et a pour objectif de développer des solutions innovantes pour améliorer le parcours de diagnostic. Dans la première phase de travail, Sanofi Genzyme a rassemblé 23 membres impliqués dans les maladies rares (associations de patients, filières de santé et acteurs du numériques) autour d'ateliers participatifs et d'entretiens individuels. Les pistes de travail seront partagées dans le futur avec le plus grand nombre pour servir la communauté.⁷⁵

- Le 12 octobre dernier s'est tenue une réunion d'information dédiée à **l'accompagnement des personnes vivant avec une maladie rare du développement sans diagnostic** organisé par le Centre de Référence Anomalies du développement et Syndromes malformatifs de Rouen en partenariat avec la filière AnDDI-Rares et l'Association Sans Diagnostic et Unique. Cette réunion avait pour objectif d'aborder les difficultés ou les interrogations rencontrés par les malades, les familles des malades et les professionnels concernés par ce sujet.

3.9.Renforcer la formation des professionnels de santé

3.9.1.Formation sur l'ensemble des maladies rares

Plus de 24 heures d'enseignement dans le cursus actuel sont en place dans la formation initiale des médecins. Cet enseignement semble suffisant pour l'apprentissage des éléments de base dans les maladies rares, notamment pour y penser, pour aller chercher l'information et orienter le patient. Il existe des modules optionnels dans certaines facultés pour un apprentissage plus approfondi.

La fondation maladies rares a développé un diplôme inter-universitaire⁷⁶ (Lille 2, Lyon 1, Strasbourg, Paris Sorbonne et Aix-Marseille) sur les maladies rares intitulé « de la recherche au traitement » pour les étudiants souhaitant acquérir de solides connaissances sur l'ensemble des maladies rares (contexte, données épidémiologique, approches thérapeutiques, principe du séquençage à haut débit, bases de données, etc.).

Maladies Rares Info Services, reconnu comme organisme de formation, a de son côté développé 3 modules⁷⁷ pour les professionnels de santé :

- Les maladies rares : problématiques générales, prise en charge médico-sociale et ressources d'information et de soutien.
- Les maladies rares : problématiques générales et dimensions médicales.
- Les maladies rares : quel accompagnement social pour des problématiques spécifiques ?

Ces formations sont à destination des professionnels de santé du secteur sanitaire et social souhaitant mieux s'informer sur les maladies rares, leurs modalités spécifiques de prise en charge et les sources d'informations.

Certains CRMR ou FSMR ont mis en place des formations régionales. Citons l'exemple de la filière FIREENDO qui a mis en place plusieurs Diplômes Universitaires, programmes d'éducation thérapeutique⁷⁸ et conférences scientifiques en lien avec les maladies rares endocriniennes.

L'Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire (ANPGM) va mettre en place des formations pour les médecins non généticiens pour la prescription de base pour le diagnostic des maladies génétiques les plus fréquentes par séquençage haut débit.

Un exemple intéressant de module optionnel a été développé à l'université de Dublin. Ce module était destiné aux étudiants de premier cycle de médecine. Il avait pour objectif de former sur les maladies rares, non dans un but d'exhaustivité et d'apprentissage d'un catalogue de maladies, mais pour améliorer la conscience de cette problématique. Ainsi les étudiants pouvait percevoir qu'il n'était pas rare d'avoir une maladie rare. L'évaluation se basait sur un portfolio à remplir tout au long du semestre ainsi que la rédaction par l'étudiant d'une brochure d'informations sur une pathologie choisie.⁷⁹

Toutefois, les actions visant à renforcer la formation des professionnels de santé vis-à-vis des maladies restent peu nombreuses.

3.9.2.L'écoute du patient

Dans les cas d'errance diagnostique dépassant plusieurs années, nous pouvons lire dans les enquêtes que certains médecins attribuaient une cause psychologique aux symptômes du malade. D'autres médecins mentionnaient des propos plus sévères tels « douleurs incohérentes » ou encore « manque de volonté ». Comment éviter à l'avenir de telles situations ?

Lors de la table ronde de Poitiers, une remarque très pertinente m'a interpellée : « il faut apprendre à écouter le patient. Prendre le temps de retracer son histoire. » C'est alors qu'après quelques recherches je découvrais la médecine narrative.

« Les patients doivent oser raconter leur histoire... et les médecins réapprendre à les écouter ? » tel était le nom d'une conférence tenue par le Pr François Goupy, Professeur de santé publique à l'Université Paris Descartes et responsable de l'Unité de Santé Publique et Information Médicale de l'Hôtel-Dieu et le Dr Anne Chahwakilian, gériatologue, service Gériatrie 1 de l'hôpital Broca-AP-HP lors des rencontres santé de l'Hotel-Dieu en mars 2015. La médecine narrative, créée sous l'impulsion du professeur Rita Charon de l'université Columbia à New York, se définit comme une compétence qui permet de « reconnaître, absorber, interpréter et être ému » par les histoires des maladies. L'objectif est de créer une relation de qualité entre le malade et le médecin, caractérisée par l'empathie et basée sur l'écoute attentive du patient. Depuis 2012 à l'université Paris Descartes le cours de médecine narrative est obligatoire pour les étudiants en médecine. Le cours a fait l'objet d'une étude intéressante « L'enseignement de la médecine narrative peut-il être une réponse à l'attente de formation des étudiants à la relation médecin-malade ? ». ⁸⁰

3.10. Adopter une stratégie européenne et mondiale

L'errance diagnostique dans les maladies rares est une problématique mondiale. La stratégie de lutte ne doit pas simplement se limiter à nos frontières mais doit se construire à échelle européenne et internationale de manière collaborative entre tous les acteurs impliqués dans les maladies rares.

Le Consortium International de la recherche Maladies Rares (IRDiRC) rappelle dans une récente étude⁸¹ que la quantification du nombre de personnes ayant reçu un diagnostic, la durée de l'errance diagnostique et les obstacles au diagnostic ne sont pas simples. Cette exploration ne doit pas se limiter à une seule équipe clinique ou de recherche. Le regroupement de ces informations nécessite une **approche multidisciplinaire** et **multipartite** allant de la recherche

clinique aux services de santé. Ainsi, mesurer l'impact du diagnostic peut inclure des éléments tels que l'analyse quantitative et statistique, l'évaluation de la qualité de vie ou encore l'évaluation économique des répercussions sur les soins médicaux.

Le premier des trois objectifs de l'IRDiRC est de permettre à tous les patients d'obtenir un diagnostic **dans l'année** et **au maximum 1 an** après la première consultation médicale spécialisée si la maladie rare est connue dans la littérature médicale. Toutes les personnes actuellement non identifiables entreront dans un pipeline de diagnostic et de recherche coordonné à l'échelle mondiale.

L'approche multidisciplinaire et internationale ainsi que les trois objectifs de l'IRDiRC ont été rappelés par le président d'EURORDIS, Tekel Andersen, lors de son discours d'introduction de la Conférence Européenne sur les Maladies Rares et les Produits Orphelins (ECRD) en mai dernier⁸² dont le thème général s'intitulait « Les maladies rares à 360°, des stratégies collaboratives pour ne laisser personne derrière ». Il a par ailleurs remercié la Commission Européenne d'apporter un soutien continu au lancement d'initiatives et de programmes visant à inspirer et à faciliter la coopération en Europe et entre l'Europe et d'autres parties du monde. Les institutions de l'UE doivent pour autant maintenir leur leadership et les Etats membres devraient être doucement poussés à intégrer la structure de collaboration sur les systèmes de santé internationaux des maladies rares et les systèmes nationaux de lutte contre les maladies rares.

4.PROPOSITION D'UN *SERIOUS GAME* CHEZ LES ÉTUDIANTS EN MÉDECINE

4.1.Introduction

Lors de ma sixième année de pharmacie réalisée au sein du master de marketing de Châtenay-Malabry, j'ai été amenée à réfléchir avec mon équipe sur le thème « Maladies rares : douleur et errance diagnostique » lors du plus important projet étudiant de l'année. C'est alors que notre projet « Docdoc » est né⁸³. Le 28 juin 2016⁸⁴, lors de la restitution des différentes solutions proposées par les étudiants, nous avons reçu le prix du meilleur projet par le jury, présidé par Frédéric LE BRAS, Directeur des Affaires Médicales de Sanofi Genzyme et Anne-Sophie Lapointe, présidente de l'association Vaincre les Maladies Lysosomales.

4.2.Une stratégie basée sur la culture du doute

Le maillage entre CRMR, CCMR et les FSMR est très bien structuré et est un vrai succès pour identifier les ressources de médecins, acteurs sociaux et sanitaires, associations oeuvrant autour de ces maladies rares. Pour autant, il reste un important travail pour faciliter le chemin qui mène à ces CRMR.

Le médecin généraliste est en première ligne dans le parcours de la recherche du diagnostic d'un patient atteint d'une maladie rare. Les différentes enquêtes abordées dans la première partie ont permis de montrer l'importance pour le malade d'être orienté vers un centre de référence ou de compétences pour la recherche et la confirmation du diagnostic. La réorientation dans ces centres spécialisés se fait pourtant tardivement⁸⁵. Un recours plus en amont permettrait de raccourcir ce délai. Les outils comme Orphanet ou maladie rares infos services ont prouvé leur performance en terme de qualité de services. Pourtant ils semblent encore trop peu utilisés. L'information et la sensibilisation des professionnels de santé aux maladies rares, aux différentes structures de prise en charge des maladies rares et à ces outils est incontournable.

Mais comment, dans une situation inhabituelle inciter le médecin à penser autrement ? Comment le sortir de la démarche décisionnelle habituelle pour qu'il se demande « et si c'était une maladie rare » ?

Contribuer à entretenir la culture du doute est nécessaire pour accélérer la démarche dans le parcours du diagnostic, éviter les erreurs de diagnostic et les traitements inadaptés et inutiles ainsi que limiter les rendez-vous médicaux. C'est dans cette philosophie de culture du doute que l'idée de « Docdoc » a émergé.

4.3.La cible principale : les étudiants en médecine et jeunes médecins

Pourquoi choisir les étudiants en médecine comme cible principale du projet « Docdoc » ?

Les étudiants d'aujourd'hui sont les professionnels de santé de demain. L'approche de « Docdoc » s'appuie sur l'idée que le meilleur moyen d'insuffler la culture du doute chez le médecin est de le confronter au doute le plus tôt possible. C'est pourquoi l'application est à destination des étudiants en médecine. Le design, l'ergonomie et la communication s'adapteront donc à cette cible.

4.4.Un outil en complément de la formation

L'objectif de l'application n'est pas de se substituer à la formation délivrée par les médecins ou la faculté. « Docdoc » est un outil en plus, pouvant toucher une large cible d'étudiants. C'est une aide à la formation et à l'information sur les maladies rares, à destination des jeunes médecins. C'est un moyen de sensibiliser les étudiants ou jeunes médecins sur les maladies rares autrement que dans un amphithéâtre.

4.5.Un projet touchant les 45 000 étudiants

Chaque faculté construit ses propres cours sur les maladies rares et développe ou non des modules en plus. « Docdoc » serait accessible par tous soit une cible de 45 000 étudiants. Étant une application mobile comme les autres elle sera

accessible gratuitement par tous les étudiants en médecine (hébergement iOS et Android).

4.6.Le jeu pour apprendre

Le *serious game* ou jeu sérieux se veut être une activité combinant une intention sérieuse et une dimension ludique. Ces jeux sont définis par le CERIMES (Centre de ressources et d'informations sur le multimédia pour l'enseignement supérieur) comme « des applications développées à partir des technologies avancées du jeu vidéo, faisant appel aux mêmes approches de design et de savoir-faire que le jeu classique (3D temps réel, simulation d'objets, d'individus, environnement...) mais qui dépassent la seule dimension du divertissement. Ils combinent une intention sérieuse, de type pédagogique, informative, communicationnelle, ou d'entraînement avec des ressorts ludiques. »⁸⁶ La HAS utilise cette définition pour son Guide de bonnes pratiques en matière de simulation en santé. Les *serious games* peuvent utiliser différentes technologies comme la réalité virtuelle ou la réalité augmentée. Ces jeux sont à destination des plus grands comme des plus petits.

Cette activité peut être utilisée pour aborder de multiples sujets : par exemple « the evolution of trust » interroge le joueur sur des concepts sociologiques notamment sur la question de confiance. Un autre jeu, « Enterre-moi, mon amour », aventure immersive, est le fruit d'une collaboration entre les studios The Pixel Hunt, Figs et ARTE France, où le joueur rentre dans la peau du compagnon de Nour, une jeune femme réfugiée. Le joueur l'aide et la conseille dans son périple à travers des messages influençant la suite de son voyage.⁸⁷ Le jeu, bien que fictif, est basé sur d'authentiques articles ou témoignages recueillis d'ONG sur la crise migratoire.

De nombreux *serious game* existent aussi en santé comme BIPOLife visant à s'intégrer dans la psychoéducation des patients atteints de troubles bipolaires. A travers un avatar, le joueur/patient se retrouve dans la vie quotidienne d'un personnage atteint de troubles bipolaires et devra se confronter aux différentes situations de la vie courante tout en s'adaptant aux dérèglements de l'humeur. Le

jeu permet d'appréhender les différents stades de la maladie, d'apprendre à contrôler ses émotions et de progresser jour après jour. Un autre exemple, GlucoZor, jeu gratuit à destination des enfants de 8 à 12 ans, a été développé par le prestataire Dinno Santé, en collaboration avec l'association d'Aide aux Jeunes Diabétiques (AJD). L'objectif est de sensibiliser et d'aider les enfants à mieux comprendre le diabète et les liens entre l'alimentation, l'activité physique, l'insuline et la glycémie.

Il existe des sociétés spécialisées dans le développement de jeux en lien avec la santé. Par exemple, Tilak Healthare est spécialisée dans le développement de jeux vidéos thérapeutiques permettant le suivi à distance de patient atteints de maladies chroniques.

Le marché du *serious game* est croissant. Il a été quantifié à 2,6 milliards de dollars dans une étude de 2016 menée par Ambient Insight selon le 2016-2021 Worldwide Game-Based Learning Market.

4.7. Application mobile de *serious game* en santé, une catégorie appartenant à la classification de Yasini

De nombreuses applications santé existent dans le monde. L'Organisation Mondiale de la Santé les nomme « mobile health » ou « mhealth ». Elles sont considérées comme des « *pratiques médicales et de santé publique supportées par des appareils mobiles, tels que les téléphones mobiles, les dispositifs de surveillance des patients, les PDA (personal digital assistants) et autres appareils sans fil* »⁸⁸.

On en dénombre des dizaines de milliers dans l'Apple Store ou Google Play. En réalité, seulement une centaine sont accessibles⁸⁹. Elles font partie du marché de la e-santé qui connaît une grande croissance depuis plusieurs années. Il faut bien distinguer les applications santé des autres technologies appartenant à la e-santé comme la télémédecine, la télésurveillance, les objets connectés ou encore des dispositifs médicaux. Il existe différentes classifications des applications santé dans la littérature comme la classification de Aungst, la classification de Mosa ou

encore celle de Yasini. On retrouve dans cette dernière le *serious game*, représentant l'une des 31 catégories délimitées.

4.8.Docdoc : Le principe

C'est une application santé mobile ludique rassemblant de nombreux dossiers cliniques fictifs de patients à destination des jeunes professionnels de santé. L'objectif du jeu est la sensibilisation des utilisateurs aux maladies rares grâce à la pédagogie du doute vis-à-vis d'une situation inhabituelle. Le jeu doit permettre à l'utilisateur de se poser la question « et si c'était une maladie rare ? » Ce déclic contribuera à réduire le temps d'errance diagnostique des patients en permettant aux médecins de réorienter plus rapidement un patient atteint d'une maladie rare vers un CRMR.

4.9.Mode d'utilisation

Étape 1

Vous ouvrez l'application à partir de votre mobile.

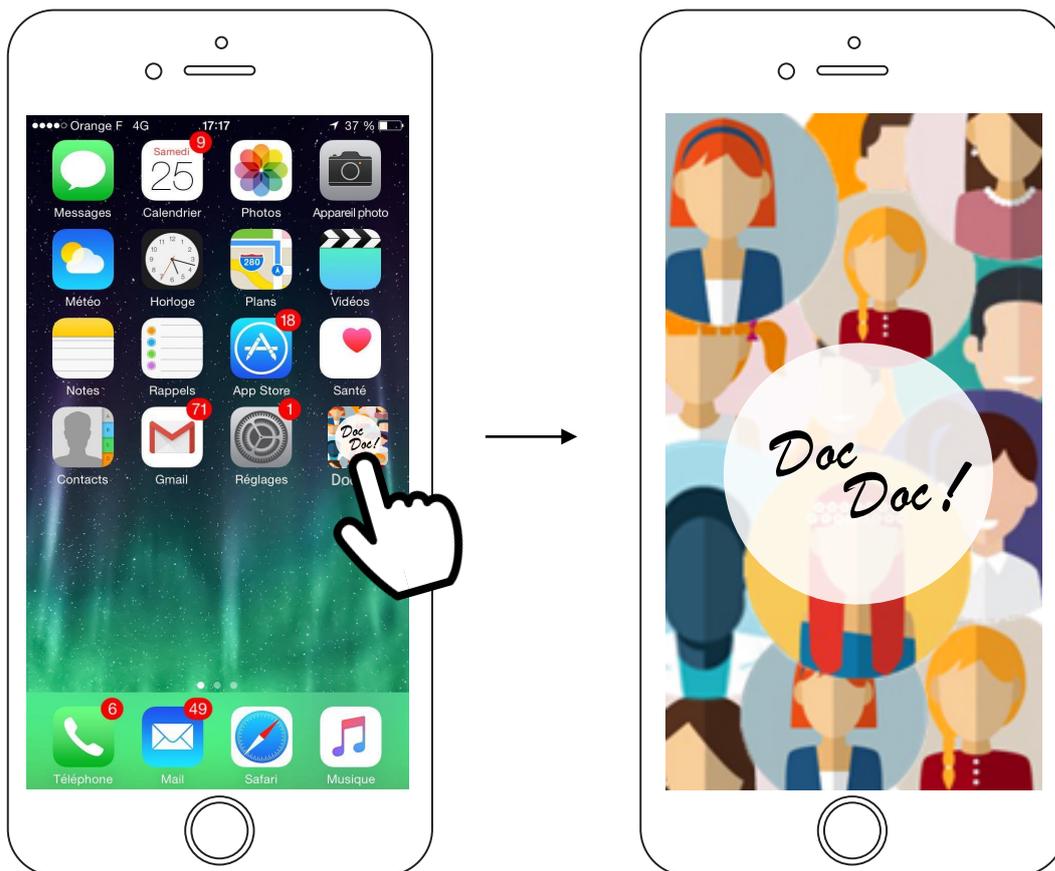


FIGURE 12 : MODE D'UTILISATION DE L'APPLICATION « DOCDOC » ÉTAPE 1

Étape 2

De nombreux dossiers cliniques sont accessibles en faisant glisser votre doigt sur l'écran. La méthodologie choisie s'inspire des dossiers progressifs de l'iECN (un exemple de dossier progressif est disponible en annexe). Dans les dossiers progressifs proposés, la grande majorité sont liés aux pathologies les plus communément rencontrées en médecine de premier recours. Mais, parmi ces dossiers cliniques, se cacheront quelques cas liés à des maladies rares.

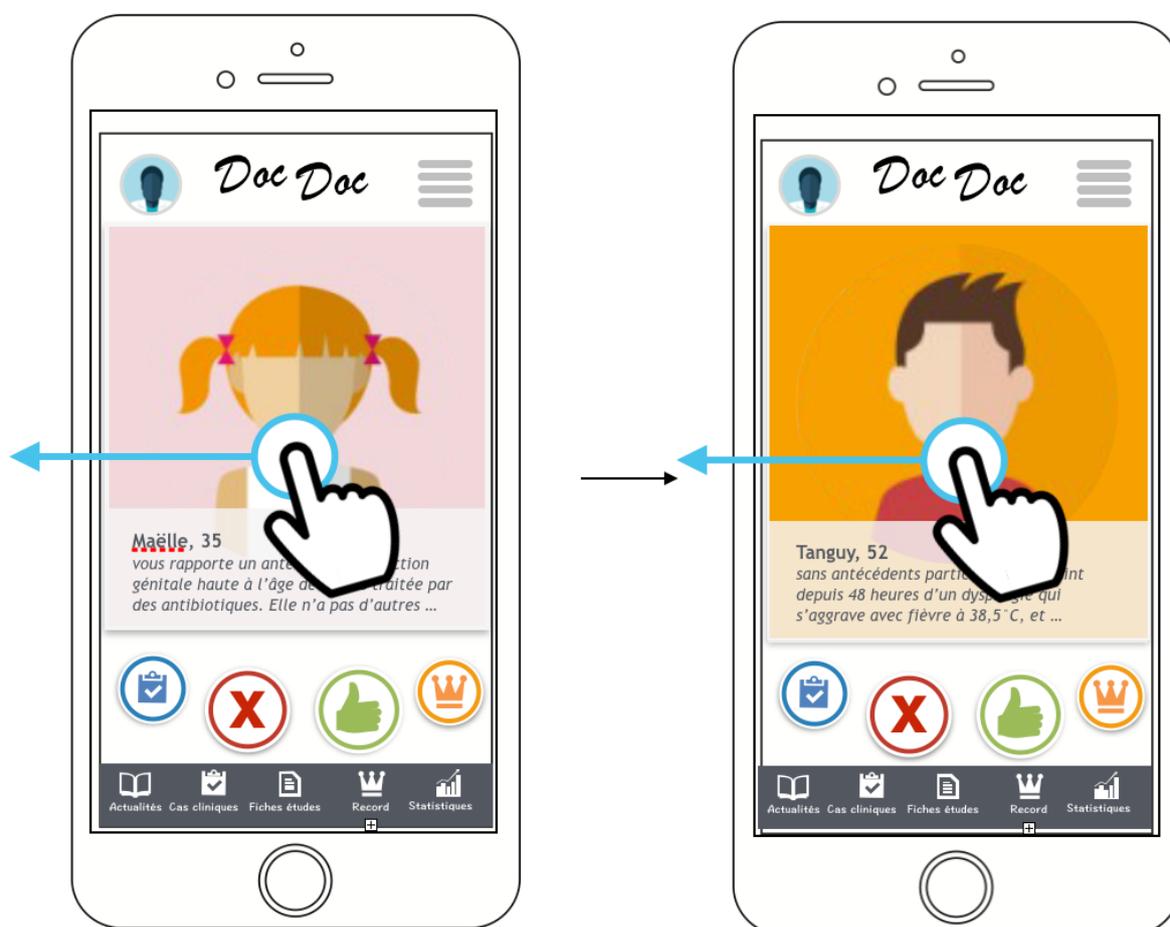


FIGURE 13 : MODE D'UTILISATION DE L'APPLICATION « DOCDOC » ÉTAPE 2

Étape 3

Un cas clinique vous semble intéressant, vous le sélectionnez. Dans l'exemple illustré ci-dessous, c'est le cas de Nina qui vous intéresse.

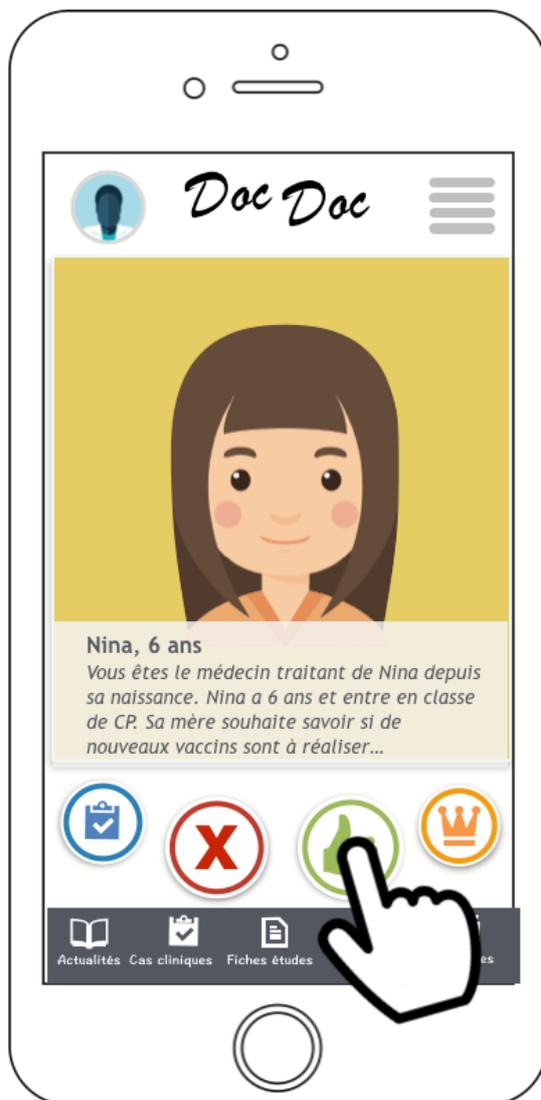


FIGURE 14 : MODE D'UTILISATION DE L'APPLICATION « DOCDOC » ÉTAPE 3

Étape 4

Vous devez alors répondre à un QCM pour poser le diagnostic le plus rapidement possible tel que dans les dossiers progressifs de l'iECN. Plusieurs informations peuvent être à votre disposition en fonction du dossier clinique rencontré : bilan biologique, radio, ou antécédents médicaux.

L'exemple de Nina choisie ci-dessous illustre une situation inhabituelle rencontrée en médecine de premier recours. Plus on avance dans le dossier clinique, plus Nina vieillit et rencontre de nouveaux symptômes. Ces symptômes, pris individuellement, ne peuvent pas remettre en question le médecin. C'est seulement l'accumulation des symptômes au fil des questions (représentant le temps) qui vont soulever alors un doute. L'objectif est de faire vivre à l'utilisateur l'expérience d'un cas évolutif inhabituel qui remettra en question tout le dossier du patient. Ici, à la question 3, l'utilisateur devra adopter la pédagogie du doute et remettre en lien tout l'historique de la jeune fille. Répondre « **je ne sais pas mais je réoriente** » sera valorisé en terme de points.



FIGURE 15 : MODE D'UTILISATION DE L'APPLICATION « DOCDOC » ÉTAPE 4

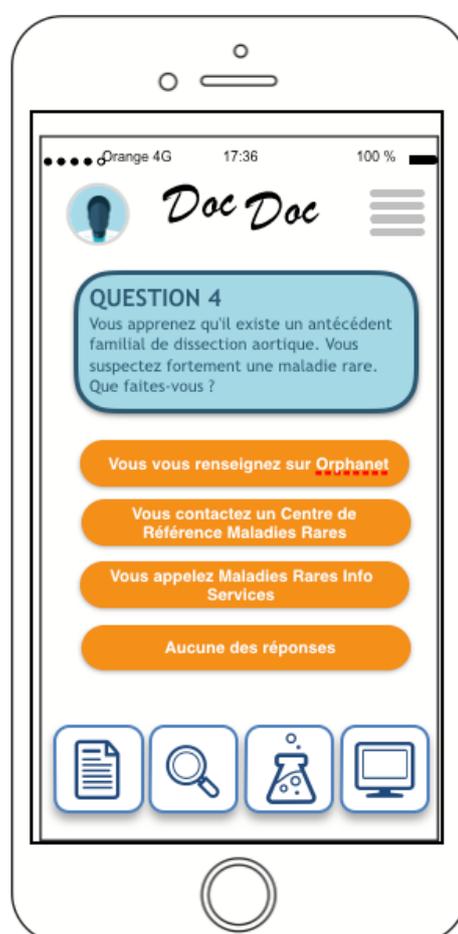
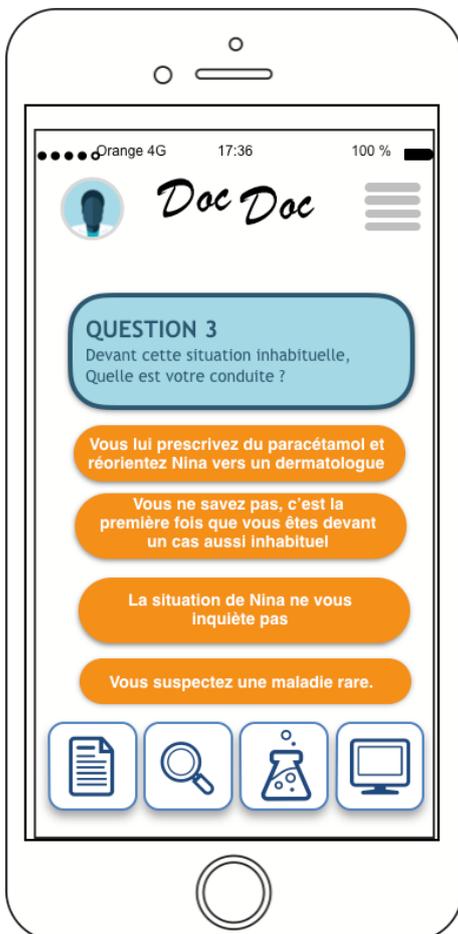
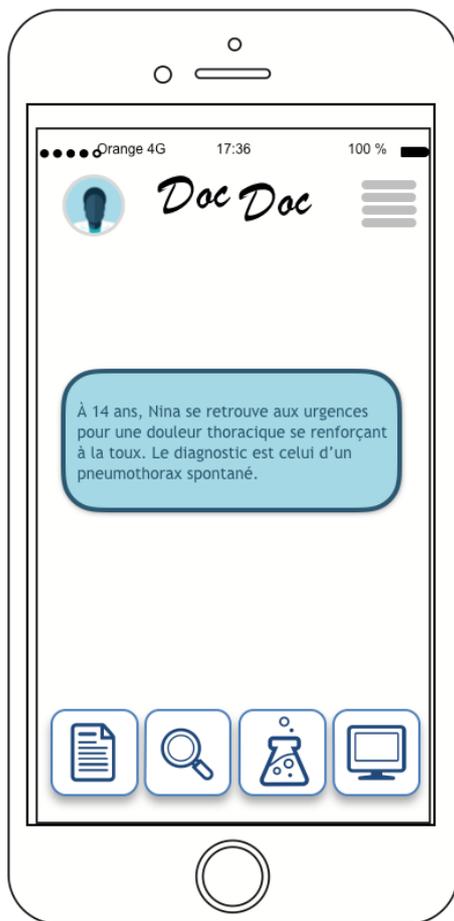


FIGURE 15 : MODE D'UTILISATION DE L'APPLICATION « DOCDOC » ÉTAPE 4

Des défis avec les amis/collègues de l'utilisateur seront possibles. Pour inciter à l'interdisciplinarité, le jeu poussera l'utilisateur à constituer une équipe ou à envoyer le dossier clinique à un ou plusieurs camarades pour se faire aider et gagner des niveaux.

4.10.Étude qualitative d'exploration sur le comportement des jeunes médecins vis-à-vis d'une potentielle utilisation d'application santé maladies rares

Bien que les données jusqu'alors présentées semblent nous conforter dans l'intérêt de développer un projet tel que Docdoc, aucune information ne permet réellement de nous indiquer si l'application sera téléchargée par les jeunes médecins. Quel est l'intérêt de développer une application, certes répondant à une problématique de santé publique, si les principaux ciblés ne s'y intéressent pas ? A ma connaissance, il n'existe aucune données concernant l'utilisation des applications ludiques et pédagogiques en santé chez les étudiants et encore moins quand celles-ci concernent la thématique des maladies rares. Il est donc impératif, avant de s'investir d'avantage dans le développement de l'application, de mener une enquête sur la cible principale : les jeunes médecins.

4.10.1.Présentation de l'étude

Une étude qualitative est une étude destinée à recueillir des éléments qualitatifs qui sont le plus souvent non directement chiffrables par les individus interrogés. Elle vise généralement à comprendre en profondeur des attitudes ou comportements d'une population cible, ici les jeunes médecins (internes).⁹⁰ Elle nécessite la rédaction d'un questionnaire précis servant par la suite de support de travail pour des entretiens individuels ou collectifs.

L'objectif de la présente étude est d'obtenir l'avis de jeunes médecins internes sur les connaissances des chiffres clés des maladies rares, sur les principaux supports utilisés lors du cursus, sur l'utilisation d'application santé au quotidien, et sur le projet Docdoc.

Pour mener à bien cette étude, des entretiens téléphoniques ont été réalisés. L'unique prérequis était d'être étudiant en médecine ou jeunes médecins internes en France (voir annexe 2 pour la répartition des médecins en France) au moment de l'interview. Au total, ce sont 15 internes en médecine qui ont été interrogés : 6 femmes et 9 hommes âgés de 25 à 30 ans.

4.10.2.Résultats de l'étude

Les entretiens ont duré entre 11 et 45 minutes. A noter que les jeunes médecins abordaient spontanément d'autres sujets liés aux différentes thématiques du questionnaire ou posaient des questions à la fin de l'entretien, notamment sur le projet Docdoc. Ils étaient, ainsi, intéressés par l'entretien et le projet.

4.10.3.Résultats relatifs aux connaissances sur les maladies rares

Question 1 : Que pouvez-vous me dire sur les Maladies Rares ?

Le mot le plus récurrent dans les réponses est « Orphanet ». Puis il y a des réponses concernant la définition comme « maladies peu communes », « prévalence faible », « maladies génétiques », « maladies congénitales ». D'autres réponses concernent la spécialité ciblée « Dr House » et « médecine interne ». Les problématiques majeures de ces maladies semblent être connues puisqu'instinctivement la « difficulté du diagnostic », la « problématique de la prise en charge », le « manque d'informations » et l'existence de « peu de traitements » ont été soulevés. Un étudiant a fait part de son « angoisse » les concernant car il « ne les maîtrise pas » et un autre souligne la complexité de « connaître toutes les maladies fréquentes », et donc les maladies rares sont pour lui « une affaire de spécialistes ».

Question 2 : Pouvez-vous me citer quelques-unes de ces maladies rares ?

Certaines maladies rares ont été mentionnées plusieurs fois comme la Trisomie 21, la maladie de Horton, la chorée Huntington, la maladie de Duchenne ou la maladie de Wilson. Puis le syndrome de Prader Willi, celui de Beckwith-

Wiedemann, la tumeur de la granulosa de l'ovaire, les lupus, la granulomatose avec polyangéite, l'insuffisance surrénalienne aiguë, l'amylose, la maladie de Whipple, les néoplasies endocriniennes, le syndrome de Von Hippel Lindau, Encéphalite limbique avec anticorps anti-recepteurs NMDA, les vascularites, les déficits enzymatiques, le syndrome de Schmidt, la neurofibromatose de type 1, le syndrome de Recklinghausen, le syndrome de DiGeorge, la phénylcétonurie, la maladie de Kleine-Levin, le syndrome de Pierre Robin et enfin la drépanocytose.

Question 3 : Combien existe-t-il de maladies rares dans le monde ?

Il paraissait important d'évaluer la connaissance des jeunes médecins concernant le nombre de maladies rares existantes dans le monde. Les chiffres rapportés allaient de moins d'une centaine à 1 million. Sachant qu'il est dénombré environ 7000 maladies rares actuellement dans la littérature scientifique, beaucoup d'entre eux n'avaient pas conscience de ce nombre. Cela a suscité de l'étonnement lorsque ce chiffre leur était transmis après la question.

Question 4 : A combien estimez-vous le nombre de malades atteints d'une maladie rare en France ?

Il paraissait également important d'évaluer la connaissance des jeunes médecins concernant le nombre de malades atteints d'une maladie rare en France. Les chiffres rapportés allaient de 5000 à 3 millions. A noter que les 3 millions n'ont été cités qu'une seule fois, que 3 personnes n'ont pas su donner de chiffres et que 7 personnes situaient le nombre entre 200 000 et 800 000. Les réactions d'étonnement et de surprise étaient aussi très présentes lorsque le chiffre de 3 millions était indiqué à la fin de l'échange.

Question 5 : Combien de temps en moyenne un malade attend-il avant d'être orienté vers un centre de référence spécialisé ?

1 mois, 6 mois, 1 an, 20 ans, les réponses des médecins varient considérablement. Il serait intéressant de poser cette question lors d'une étude quantitative sous forme d'un QCM avec une réponse unique en proposant différents délais (0-6mois ; 6 mois-1 an ; 1 an-5 ans ; supérieure à 10 ans). Cela

permettrait de confronter la représentation que se font les internes du délai de l'errance des maladies rares avec la réalité.

Question 6 : A votre avis, pourquoi un délai si long ?

Les réponses des internes ont soulevé de nombreux sujets mais la pédagogie du doute n'a pas été mentionnée :

- l'approche des symptômes et de la maladie par organe et non une vue d'ensemble qui entraîne un « ping pong » entre les spécialistes ;
- la méconnaissance des médecins généralistes et spécialistes des maladies rares ;
- le manque de formation des médecins (généralistes et spécialistes) sur les maladies rares ;
- la recherche du diagnostic basé sur la prévalence forte ;
- le temps de l'apparition de la chronicité des symptômes ;
- le problème de l'identification des CRM et des CCM ;
- l'impossibilité de connaître 8000 maladies rares ;
- le besoin de appuyer sur les expériences passées. Il faut avoir croisé le cas un jour pour pouvoir l'évoquer ;
- les délais long pour obtenir les rendez-vous chez les spécialistes ;
- manque d'accessibilité aux spécialistes.

Question 7 : Aimerez-vous améliorer vos connaissances sur les maladies rares?

Dans la grande majorité des réponses, les internes souhaitaient avoir plus d'informations sur les maladies rares avec une « approche globale » et « limitée à son domaine de compétences » : « quand y penser et ou adresser mon patient ».

4.10.4. Résultats relatifs aux supports/outils indispensables dans la formation

Question 8 : Quels sont vos outils indispensables pour réviser ?

Il s'agit d'une question pour explorer la méthode d'apprentissage de l'étudiant en médecine concernant la préparation des examens. Plusieurs outils ont été cités : les livres de références, collèges des enseignants, les cas cliniques, les cours, le

vidal, la plateforme de cours, iECN, les recommandations ANSM, Ronéos et Internet. Les livres de références et les collèges sont mentionnés quasiment par chaque étudiant.

Question 9 : Quels sont vos outils indispensables pour travailler pendant les stages ?

Il s'agit d'une question pour explorer les pratiques de l'étudiant en médecine lors des stages. Les réponses sont nombreuses : PubMed, application mobile Vidal, google, Internet, le téléphone, antibioguide, logiciel de l'hôpital, recommandations HAS, intranet, médiathèque du site de la société française de radiologie , larevuedupraticien.fr, fiches , iECN, carnet de poche, Urg'degarde.

Question 10 : Utilisez-vous des applications santé dans votre pratique ?

De nombreuses applications santé ont été citées : Vidal, SRLF (société de réanimation de langue française), SMUR de Marseille, application de scores cliniques, Aurore, Clinicalc, Atchoum, Medicalc, Auditpog, 360 medics, Univadis, Mediglotte, TraducMed, Antibioclic, Pedidoc, Medcan, Radiology Tutor, Urg'degarde, SMARTfiches.

Question 11 : Avez-vous ressenti un manque en termes d'outils/support pendant vos années d'études ? Si oui, qu'est-ce que vous auriez trouvé utile et qui n'existe pas actuellement ?

Il est intéressant de noter que cette question a souvent fait l'objet d'un silence de réflexion de quelques secondes. La plupart des répondants indique qu'il n'y avait jamais vraiment réfléchi. La question est clivante. Pour ceux ayant ressenti un manque, les solutions citées sont toutes différentes et ne donnent pas lieu à de réponses proches : « manque d'outils simples pour connaître les dernières recommandations », « applications pour retenir tous les calculs comme celui du DGF (débit de filtration glomérulaire) », « cours d'anatomie en ligne », « manuel de prélèvement sous forme d'application », « fiches synthétiques sur mobile ». Chaque solution est souvent très en lien avec l'expérience personnelle qui diffère d'un individu à l'autre. Cependant il existe un point commun entre ces réponses : le canal numérique comme support.

A noter qu'Internet est le premier argument pour les personnes ayant répondu négativement à la première question : « Internet permet une offre complète » ou « tout est sur Internet ».

4.10.5.Résultats relatifs au projet Docdoc

Question 12 : Que pensez-vous de la « santé connectée » ?

Cette question a donné souvent lieu à de longues réponses ce qui nous indique qu'elle a suscité de l'intérêt. Les réponses sont très enthousiastes et semblent montrer que la santé connectée est indispensable dans la pratique des médecins : « je m'en sers beaucoup, on ne peut pas s'en passer », « le jour où on sera tous interconnectés, ce sera génial », « j'adore tout ce qui est dispositif médical en ce moment », « je soutiens à fond pour l'utilisation chez les médecins », « côté médecin c'est indispensable ». La plupart sont pour un « développement » de ce marché et certains en voient déjà les bénéfices « c'est un gain de temps et d'argent ». Cependant les limites aussi sont mentionnées comme « on peut y mettre tout et n'importe quoi, il faut se focaliser sur ce qui est utile », « je me questionne sur la fiabilité de ces outils », « on doit contrôler les informations grâce à des professionnels de santé » et des améliorations comme « développer un site Internet qui rassemble tout pour les professionnels de santé » sont proposées. Les jeunes médecins semblent plus réticent concernant leur utilisation par le grand public « certains patients font de l'automédication », « il est difficile de démentir Internet » et présentent des inquiétudes concernant « la gestion des données patients ». Certaines solutions existantes sur le marché ont été citées comme la télémédecine et le suivi de la glycémie.

Question 13 : êtes-vous un consommateur d'application I-phone, outils digitaux ?

Cette question n'avait pour but que de cibler les personnes utilisant les applications mobiles au quotidien pour leur poser la question 13.

Question 14 : Si oui, de quels types ? (jeu, information, réseaux sociaux, etc.)

Cette question n'avait pour but que de cibler les personnes utilisant les applications mobiles **ludiques** au quotidien pour leur poser la question 14.

Question 15 : Pourquoi ce type de jeu?

L'ergonomie de l'application, les défis et le fait d'avoir un objectif à remplir étaient les principales raisons pour les trois réponses obtenues sur cette question.

Question 16 : Un outil sous forme de jeu, simple, ludique, avec du défi et de la compétition entre amis dont la thématique principale serait les maladies rares, qu'en pensez-vous? (question posée à l'ensemble des répondants)

Les jeunes médecins avaient l'air enthousiasmés par le projet « si c'est ludique surtout ». Certains ont demandé à être tenus au courant de la suite du projet.

4.10.6. Discussion et conclusion de l'étude qualitative

Les réactions des jeunes médecins sont interpellantes concernant les questions relatives aux maladies rares. Ils sont étonnés des réponses concernant le nombre de maladies rares dans le monde et du nombre de patients atteints de ces maladies. Cela peut suggérer un manque de connaissance des données globales sur les maladies rares. Se basant seulement sur 15 réponses, cela n'est pas représentatif de toute la population de jeunes médecins. Il serait intéressant de réaliser une étude quantitative avec des Questions à Choix Multiples élaborées sur les réponses des jeunes médecins de l'étude qualitative. Par ailleurs il serait intéressant d'ouvrir les questions à une cible plus large que celle des médecins internes et sonder l'avis de tous les étudiants en santé. La dimension ludique dans l'apprentissage semble très importante. Il serait intéressant d'explorer les différents modes de *serious game* existants aujourd'hui pour cibler celui qui serait le plus adapté à notre cible.

CONCLUSION

L'errance diagnostique est malheureusement toujours présente chez les personnes atteintes de maladies rares. Bien qu'elle semble s'être réduite ces dernières années, elle reste une problématique majeure en France. C'est pourquoi le premier axe du troisième plan national maladies rares 2018-2022 y est dédié avec un objectif précis : *« 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 »*.

Cet objectif ambitieux pourra être atteint à condition que les efforts réalisés dans les deux premiers plans nationaux maladies rares soient maintenus. L'effort de sensibilisation du grand public, de formation des professionnels, la mise en place de bases de données communes, l'accessibilité aux nouvelles plateformes de séquençage à très haut débit sont indispensables à la réussite. Pour pouvoir mesurer l'impact de ces solutions et l'évolution de ce long délai, il est primordial de mettre en place des indicateurs de suivi. Ce sera sûrement un des nombreux rôles de la BNDRM. Cette exploration ne doit pas se limiter à une seule équipe clinique ou de recherche. Le regroupement de ces informations nécessite une approche multidisciplinaire et multipartite.

Par ailleurs, le rôle du médecin généraliste ou spécialiste de ville est primordial pour diriger le malade vers un CRMR et accéder au diagnostic. Cependant, devant un cas inhabituel, il est difficile de penser à une maladie rare. Écouter attentivement l'histoire du malade, oser dire « je ne sais pas » et avoir un doute semble être des clés pour accélérer l'entrée du malade vers ces structures. Docdoc pourrait être une solution pour enseigner cette culture du doute auprès des étudiants en médecine. Il semble pour autant que quelques points restent à éclaircir : la mise en place d'une étude quantitative approfondie auprès d'une cible plus large pourrait permettre de confirmer l'intérêt d'une telle application.

Je souhaite conclure en rappelant que l'errance diagnostique n'est qu'une des nombreuses problématiques rencontrées dans les maladies rares. Une fois le diagnostic tombé, le malade entre dans une nouvelle spirale. C'est le début d'un nouveau et long parcours. Je souhaite clore cette thèse avec les mots empruntés à deux personnes atteintes de maladies rares que j'ai rencontrées, en espérant que ces derniers mots fassent l'ouverture d'une autre thèse. Merci à eux.

« Après avoir été dans l'errance diagnostique, je me trouve confronté à l'errance de prise en charge. »

« Il faut se battre avec l'administration. Il faut se battre avec la sécurité sociale. Il faut se battre à l'école. C'est une nouvelle bataille. Je reste positive et je vais continuer de me battre. »

ANNEXES

Annexe 1 : Exemple de dossier progressif

Légende des réponses :

- Juste
- Manquante
- Fausse

DFASM2 - DP 2 Gynecologie-Obstétrique - octobre 2017

NOM PRÉNOM

Moyenne normale : 14.93 / 20
Moyenne pondérée : 14.93 / 20

DFASM2 - DP 2 Gynecologie-Obstétrique - octobre 2017

Note du dossier : 14.93 / 20 (0.7465 / 1)

Vous recevez en consultation d'urgence madame Y âgée de 35 ans pour une douleur pelvienne gauche.

Elle n'a pas d'antécédents familiaux particuliers. Elle vous rapporte un antécédent d'infection génitale haute à l'âge de 27 ans traitée par des antibiotiques. Elle n'a pas d'autres antécédents médicaux et n'a jamais été opérée.

Sur le plan gynécologique, elle est G1P0 (une interruption volontaire de grossesse par technique médicamenteuse à 26 ans). Son dernier frottis cervico-utérin date d'il y a un an et était normal. Elle ne prend pas de contraception. Ses cycles sont très irréguliers et elle ne sait plus la date de ses dernières règles mais a fait un test urinaire de grossesse ce matin, négatif.

Elle n'a pas d'allergie et fume un paquet de cigarettes par jour.

Elle se plaint d'une douleur pelvienne latéralisée à gauche, évoluant depuis plusieurs semaines. Il s'agit d'une douleur à type de pesanteur, inconstante, généralement soulagée par des antalgiques de palier 1. Cette douleur n'est pas cyclique et il n'y a pas d'autres signes associés.

Elle consulte devant ces épisodes douloureux répétés car elle a très peur d'un nouvel épisode d'infection génitale haute car elle a lu que cela pouvait lui causer des difficultés quand elle souhaitera avoir un enfant.

Incorrecte (0.5 / 1) - Question 1 - Question à réponses multiples

Parmi les propositions suivantes, laquelle ou lesquelles vous ferai(en)t suspecter une infection génitale haute?

- A - Une fièvre
- B - Une douleur à la mobilisation utérine
- C - Des leucorrhées purulentes
- D - Une défense à l'examen abdominal
- E - Un col inflammatoire à l'examen au speculum

Commentaire de correction de la question:

Douleur à la mobilisation utérine et leucorrhées purulentes = infection génitale haute jusqu'à preuve du contraire

Défense et fièvre = signes de gravité

 **Incorrecte (0 / 1) - Question 2 - Question à réponses multiples**

A la lecture de cette observation, quel ou quels autre(s) diagnostic(s) évoquez-vous?

A - Grossesse extra utérine

B - Appendicite aigüe

C - Cholécystite

D - Endométriose

E - Kyste ovarien

Commentaire de correction de la question:
GEU non retenue car test de grossesse négatif
appendicite à droite et pas à gauche
endométriase: plutôt dysménorrhées chroniques, pas vraiment tableau aigu

 **Incorrecte (0.5 / 1) - Question 3 - Question à réponses multiples**

Votre examen physique général est normal ainsi que votre examen sous speculum.

Votre toucher vaginal met en évidence un utérus de taille normale, une mobilisation utérine indolore, une masse latéro-utérine gauche de 5 cm sans anomalies controlatérales.

Parmi les propositions suivantes, laquelle ou lesquelles vous ferai(en)t considérer cette masse comme suspecte de cancer de l'ovaire?

A - Le caractère mobile de la masse

B - L'existence de granulation perceptibles au toucher vaginal

C - L'existence d'une ascite associée

D - L'existence d'une altération de l'état général associée

E - Un antécédent familial au premier degré de cancer de l'ovaire

Commentaire de correction de la question:
granulations au TV ==> suspicion carcinose péritonéale
Ascite + masse pelvienne = cancer de l'ovaire jusqu'à preuve du contraire
Vérifier ++ les antécédents familiaux: seins / ovaire / digestif

 **Correcte (1 / 1) - Question 4 - Question à réponse unique**

Aucun élément de votre examen n'est en faveur d'une suspicion de cancer de l'ovaire. Quel examen prescrivez-vous?

- A - IRM pelvienne
- B - Scanner abdomino-pelvien
- C - Echographie pelvienne
- D - Dosage de la protéine C réactive
- E - Numération Formule sanguine

Commentaire de correction de la question:
Examen de référence pour la suspicion de carcinose = scanner Thoraco abdomino pelvien
IRM utile uniquement si masse suspecte sans aucun signe évocateur de carcinose

Correcte (1 / 1) - Question 5 - Question à réponses multiples

Vous revoyez votre patiente quelques semaines plus tard. Elle n'a pas réalisé votre examen car a perdu l'ordonnance. Pendant ses congés elle a de nouveau été gênée par sa douleur pelvienne gauche qui l'a amenée à consulter un de vos confrères. Celui-ci a fait réaliser une échographie pelvienne. Elle revient vous voir avec les résultats de cet examen qui conclut à un aspect de kyste liquidien bénin de l'ovaire gauche de 4 cm de grand axe. Parmi les propositions suivantes, laquelle ou lesquelles est(sont) en faveur de ce diagnostic?

- A - L'existence de contours nets
- B - Le contenu anéchogène du kyste
- C - La présence de végétations
- D - L'existence de parois épaisses
- E - L'absence de cloisons

Commentaire de correction de la question:
questions de cours

Correcte (1 / 1) - Question 6 - Question à réponse unique

Quelle est votre conseil de prise en charge?

- A - Coelioscopie pour exérèse du kyste
- B - Mise en place d'une contraception oestroprogestative
- C - Mise en place d'une contraception par progestatif seul
- D - Surveillance clinique
- E - IRM pelvienne dans 6 mois

Commentaire de correction de la question:
si kyste d'allure fonctionnelle ==> pas de prise en charge thérapeutique en absence de complications
Pas d'indication à une échographie de contrôle si moins de 5 cm

Correcte (1 / 1) - Question 7 - Question à réponses multiples

Votre patiente a été prise en charge avec succès. Vous la recevez en urgence 1 an plus tard. Elle vous consulte à 7 semaines d'aménorrhée pour des métrorragies du 1^{er} trimestre associées à des douleurs pelviennes.

Parmi les propositions suivantes, quel(s) est(sont) les diagnostics à évoquer?

- A - Grossesse extra utérine
- B - Grossesse intra utérine arrêtée
- C - Grossesse intra utérine évolutive
- D - Torsion d'annexe
- E - Abscès tubo-ovarien

Commentaire de correction de la question:
GEU à évoquer de principe car début de grossesse
Infection génitale haute exceptionnelle en cours de grossesse

Correcte (1 / 1) - Question 8 - Question à réponse unique

Elle vous montre une prise de sang du jour qui rapporte un taux de beta HCG plasmatiques quantitatifs à 1300mUI/mL et groupe sanguin de type B Rhésus positif. Votre examen sous spéculum met en évidence des métrorragies de faible abondance. Le toucher vaginal vous permet de palper une masse latéro utérine gauche sans douleur. Votre examen abdominal ne déclenche pas de douleurs et ne met pas en évidence d'anomalies particulières.

A votre avis quel est l'examen paraclinique qui doit être réalisé?

- A - IRM pelvienne
- B - Réalisation d'une échographie pelvienne aux urgences gynécologiques
- C - Scanner abdomino pelvien
- D - Nouveau dosage de beta HCG plasmatiques
- E - Dosage de la protéine C réactive

Commentaire de correction de la question:
présence d'une masse latéro utérine à l'examen avec grossesse de localisation indéterminée
Suspicion GEU donc prise en charge aux urgences gynécologique pour échographie pelvienne pour localisation de la grossesse
Pas d'intérêt à refaire les beta HCG qui sont du jour
Aucune utilité de la CRP car pas de tableau infectieux

Correcte (1 / 1) - Question 9 - Question à réponses multiples

Le diagnostic de grossesse extra-utérine gauche est porté par votre confrère gynécologue de garde. Dans

l'observation de cette patiente, parmi les propositions suivantes, quels facteurs de risque de grossesse extra-utérine retrouvez-vous?

- A - Le tabagisme
- B - L'antécédent d'infection génitale haute
- C - L'antécédent d'interruption volontaire de grossesse
- D - L'antécédent de kyste ovarien
- E - La nulliparité

 **Incorrecte (0.5 / 1) - Question 10 - Question à réponses multiples**

Votre confrère met en place un traitement par Méthotrexate. Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est(sont) une(des) contre-indication(s) à une prise en charge d'une grossesse extra utérine par Méthotrexate ?

- A - Non visualisation d'un embryon en échographie
- B - Mauvaise compliance prévisible de la patiente
- C - Obésité
- D - Insuffisance rénale
- E - Insuffisance hépatique

 **Correcte (1 / 1) - Question 11 - Question à réponse unique**

Cette patiente consulte aux urgences 6 jours plus tard à 3h du matin pour une douleur pelvienne gauche intense. Elle est tachycarde à 110 BPM, sa pression artérielle est à 110/80 mm Hg. L'examen objective une défense en fosse iliaque gauche avec un toucher vaginal hyperalgique à l'examen de l'annexe gauche. Son taux de beta HCG plasmatiques est 800 mUI/mL. L'échographie pelvienne objective un épanchement péritonéal massif avec une masse latéro utérine gauche de 40mm de grand axe.

Selon vous, comment cette patiente doit être orientée?

- A - Orientation vers une unité de chirurgie gynécologique pour exploration chirurgicale en urgence
- B - Retour au domicile
- C - Orientation vers son médecin traitant pour évaluation clinique dans 48 heures
- D - Orientation vers un cabinet d'imagerie médicale pour une échographie pelvienne dans 7 jours
- E - Orientation vers un laboratoire de biologie pour une surveillance de beta HCG toutes les 48 heures

Commentaire de correction de la question:
Tableau de grossesse extra utérine rompue avec hémopéritoine = urgence chirurgicale
Peut se voir même après traitement par méthotrexate



Incorrecte (0.5 / 1) - Question 12 - Question à réponses multiples

A l'issue de sa prise en charge, votre patiente vous consulte pour discuter de sa contraception. Elle vous interroge plus spécifiquement sur le dispositif intra utérin au levonorgestrel. Parmi les propositions suivantes, laquelle(lesquelles) est(sont) exacte(s)?

- A - Il est contre indiqué en cas d'antécédent de grossesse extra utérine
- B - Il est contre indiqué chez la nullipare
- C - Il est contre indiqué en cas d'allergie au cuivre
- D - Il peut être utilisé chez les patientes tabagiques
- E - Il peut entraîner une aménorrhée

Commentaire de correction de la question:
antécédent GEU et nulliparité ne SONT PAS des contre indications



Correcte (1 / 1) - Question 13 - Question à réponses multiples

Elle souhaite également des informations sur l'anneau vaginal. Parmi les propositions suivantes, laquelle(lesquelles) est(sont) exacte(s)?

- A - Il peut être utilisé chez les femmes ayant une contre-indication aux pilules oestro-progestatives
- B - Il présente les mêmes contre-indications que les oestroprogestatifs oraux
- C - Il s'agit d'un anneau à changer quotidiennement
- D - Il a une moins bonne efficacité qu'une pilule oestroprogestative classique
- E - Il peut être utilisé chez les femmes nullipares

Commentaire de correction de la question:
anneau = contraception oestro progestative donc règles de prescription identiques que pour les oestro progestatifs oraux
1 anneau pour 3 semaines, ablation pour une semaine puis nouvel anneau



Incorrecte (0.2 / 1) - Question 14 - Question à réponses multiples

Parmi les modes de contraception suivants, lequel ou lesquels pouvez-vous proposer à votre patiente ?

- A - Oestroprogestatifs oraux
- B - Microprogestatifs
- C - Dispositif intra utérin au cuivre
- D - Dispositif intra utérin au levonorgestrel

E - Oestroprogestatifs par anneau vaginal

Commentaire de correction de la question:
oestroprogestatifs contre indiqués car tabac++ (per os ou anneau)
microprogestatifs ne sont pas CI si antécédent GEU

 **Correcte (1 / 1) - Question 15 - Question à réponses multiples**

Elle profite de la consultation pour vous demander s'il est nécessaire qu'elle réalise un nouveau frottis cervico-utérin. Parmi les propositions suivantes à propos du dépistage par frottis cervico utérin, laquelle(lesquelles) est(sont) exacte(s)?

A - Il concerne toutes les femmes de 50 à 75 ans

B - Il doit être débuté tôt en cas de rapports sexuels précoces

C - Il concerne toutes les femmes de 25 à 65 ans

D - Il ne concerne pas les femmes vaccinées pour le Papilloma virus

E - La fréquence des frottis doit être rapprochée en cas de partenaires multiples

Commentaire de correction de la question:
question de cours

Quels sont vos outils indispensables pour réviser ?

Quels sont vos outils indispensables pour travailler pendant les stages ?

Utilisez-vous des applications santé dans votre pratique ?

Avez-vous ressenti un manque en termes d'outils/support pendant vos années d'études ? Si oui, qu'est-ce que vous auriez trouvé utile et qui n'existe pas actuellement ?

Que pensez-vous de la santé connectée ?

Êtes-vous un consommateur d'application I-phone, outils digitaux ?

Si oui, de quels types ? (jeu, information, réseaux sociaux, etc.)

Pourquoi ce type de jeu ?

Un outil sous forme de jeu, simple, ludique, avec du défi et de la compétition entre amis dont la thématique principale serait les maladies rares, qu'en pensez-vous ? (question posée à l'ensemble des répondants)

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ Alliance Maladies Rares. *Maladies rares : ils témoignent*. Editions Le Manuscrit, Paris 2010. p. 41-45.
- ² Législation de l'Union Européenne. Règlement (CE) No 141/2000 du Parlement européen et du Conseil, du 16 décembre 1999, concernant les médicaments orphelins. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?qid=1523626976081&uri=CELEX%3A32000R0141>
- ³ Orphanet Report Series - List of rare diseases and synonyms listed in alphabetical order - Juin 2018 http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf, consulté le 30 septembre 2018.
- ⁴ DREES (Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques) et Santé publique France. L'état de la population en France. <http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/esp2017.pdf>, consulté le 30 septembre 2018.
- ⁵ Alliance Maladies Rares. Les maladies rares, définitions et chiffres clés. <https://www.alliance-maladies-rares.org/les-maladies-rares/definition-et-chiffres-cles/>
- ⁶ Alliance Maladies Rares. Les maladies rares, définitions et chiffres clés. <https://www.alliance-maladies-rares.org/les-maladies-rares/definition-et-chiffres-cles/>
- ⁷ Ministère de la santé et des solidarités. Plan National Maladies Rares 2018-2022. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_maladies_rares_2018-2022.pdf, consulté le 30 septembre 2018.
- ⁸ Alliance Maladies Rares. Enquête ERRADIAG : L'errance diagnostique des maladies rares. <https://www.alliance-maladies-rares.org/erradiag-enquete-sur-lerrance-diagnostique-dans-les-maladies-rares-2/>, consulté le 30 septembre 2018.
- ⁹ Ministère de la santé et des solidarités. Plan National Maladies Rares 2018-2022. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_maladies_rares_2018-2022.pdf, consulté le 30 septembre 2018.
- ¹⁰ Black N, Martineau F, Manacorda T.(2015) *Diagnostic odyssey for rare diseases: exploration of potential indicators*. London: Policy Innovation Research Unit, LSHTM
- ¹¹ Société des Internes en Génétique de France. Orientations et Sur-spécialisations. <https://interne-genetique.org/orientations/>, consulté le 30 septembre 2018.
- ¹² Survey of the delay in diagnosis for eight rare diseases in Europe (EURORDISCARE2). EURORDIS - Rare Diseases Europe. www.eurordis.org/sites/default/files/publications/Fact_Sheet_Eurordiscare2.pdf, consulté le 30 avril 2018.
- ¹³ Alliance Maladies Rares. Synthèse de l'étude sur les maladies rares "Attentes et besoins des malades et des familles ». <https://www.alliance-maladies-rares.org/wp-content/uploads/2013/09/synthesevd.pdf>, consulté le 30 septembre 2018.
- ¹⁴ Maladies Rares Info Services. Observatoire Maladies Rares (2011). https://www.maladiesraresinfo.org/assets/pdf/Observatoire_maladies_rares_2011_Maladies_Rares_Info_Services.pdf, consulté le 30 septembre 2018.
- ¹⁵ Alliance Maladies Rares. Enquête ERRADIAG : L'errance diagnostique des maladies rares. <https://www.alliance-maladies-rares.org/erradiag-enquete-sur-lerrance-diagnostique-dans-les-maladies-rares-2/>, consulté le 30 septembre 2018.
- ¹⁶ EURORDIS. *The voice of 12,000 Patients*. Impression Design Boulogne-Billancourt, France février 2009. p 43.

¹⁷EURORDIS. *The voice of 12,000 Patients*. Impression Design Boulogne-Billancourt, France février 2009. p 43.

¹⁸ Wonca. La définition européenne de la médecine générale - médecine de famille. <http://www.woncaeurope.org/sites/default/files/documents/WONCA%20definition%20French%20version.pdf>

¹⁹ Alliance Maladies Rares. Enquête ERRADIAG : L'errance diagnostique des maladies rares. <https://www.alliance-maladies-rares.org/erradiag-enquete-sur-lerrance-diagnostique-dans-les-maladies-rares-2/>, consulté le 30 septembre 2018.

²⁰ Alliance Maladies Rares. Enquête ERRADIAG : L'errance diagnostique des maladies rares. <https://www.alliance-maladies-rares.org/erradiag-enquete-sur-lerrance-diagnostique-dans-les-maladies-rares-2/>, consulté le 30 septembre 2018.

²¹ Alliance Maladies Rares. Enquête ERRADIAG : L'errance diagnostique des maladies rares. <https://www.alliance-maladies-rares.org/erradiag-enquete-sur-lerrance-diagnostique-dans-les-maladies-rares-2/>, consulté le 30 septembre 2018.

²² S. Marion et S. Segovia-Kueny. E-santé : gadget ou réel espoir ? Cah. Myol. 2018 ; 17 : 24-29 publié par EDP Sciences http://www.myobase.org/doc_num.php?explnum_id=16522, consulté le 30 septembre 2018.

²³ Orphanet. Dystrophie Musculaire de Duchenne. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=13913&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=duchenne&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Dystrophie-musculaire-de-Duchenne&ttitle=Dystrophie-musculaire-de-Duchenne&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=13913&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=duchenne&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Dystrophie-musculaire-de-Duchenne&ttitle=Dystrophie-musculaire-de-Duchenne&search=Disease_Search_Simple), consulté le 30 septembre 2018.

²⁴ Orphanet. Glycogénose par déficit en maltase acide. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=14&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=pompe&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Glycogenose-par-deficit-en-maltase-acide&ttitle=Glycogenose-par-deficit-en-maltase-acide&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=14&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=pompe&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Glycogenose-par-deficit-en-maltase-acide&ttitle=Glycogenose-par-deficit-en-maltase-acide&search=Disease_Search_Simple), consulté le 30 septembre 2018.

²⁵ Le moniteur des pharmacies. Fin de l'errance pour les patients sans diagnostic. Cahier 1 ; n°3141 ; sept.2016. <http://www.anddi-rares.org/assets/files/quotidien-pharmacies.pdf>, consulté le 30 septembre 2018.

²⁶ Maladies Rares Info Services. Parcours d'infos - 13 mars 2017. <https://www.maladiesraresinfo.org/parcours-d-infos/201703/cest-sans-nom.html>, consulté le 30 septembre 2018.

²⁷ Alliance Maladies Rares. Enquête ERRADIAG : L'errance diagnostique des maladies rares. <https://www.alliance-maladies-rares.org/erradiag-enquete-sur-lerrance-diagnostique-dans-les-maladies-rares-2/>, consulté le 30 septembre 2018.

²⁸ Quand la puissance publique fait surgir et équipe une mobilisation protestataire - L'invention des « maladies rares » aux États-Unis et en Europe - Pages 183 - 200 -Caroline Huyard http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/5680/MS_2006_1_71.pdf?sequence=6&isAllowed=y

²⁹ Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil, du 16 décembre 1999, concernant les médicaments orphelins

³⁰ Legifrance. LOI n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000787078&categorieLien=id>, consulté le 30 septembre 2018.

-
- ³¹ Ministère de la Santé et des Solidarités. Plan National Maladies Rares 2005-2008. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Maladies_rares_plan_sante_publique_2005_2008.pdf. consulté le 30 septembre 2018.
- ³² Haut Conseil de Santé Publique. Évaluation du Plan National Maladies Rares 2005-2008 p.10 https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/hcspr20090317_maladiesRares.pdf, consulté le 30 septembre 2018.
- ³³ Legifrance. http://circulaires.legifrance.gouv.fr/pdf/2013/07/cir_37323.pdf
- ³⁴ Orphanet. Plan National Maladies Rares 2011-2014. https://www.orpha.net/actor/Orphanews/2011/doc/Plan_national_maladies_rares.pdf, consulté le 30 septembre 2018
- ³⁵ Alliance Maladies Rares. Création des Filières de Santé Maladies Rares. <https://www.alliance-maladies-rares.org/creation-des-filieres-de-sante-maladies-rares/>, consulté le 30 septembre 2018.
- ³⁶ Haut Conseil de la Santé Publique. Évaluation du Plan National Maladies Rares 2011-2016. p11.
- ³⁷ Ministère des solidarités et de la santé. Plan National Maladies Rares 2018-2022 https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_maladies_rares_2018-2022.pdf, consulté le 30 septembre 2018.
- ³⁸ <http://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/journee-internationale-des-maladies-rares-les-axes-d-orientations-d-un>
- ³⁹ Christopher P Austin, Christine M Cutillo, Lilian PL Lau, et al. (2017) *Future of Rare Diseases Research 2017–2027: An IRDiRC Perspective*. Clinical and Translational Science, doi: 10.1111/cts.12500
- ⁴⁰ Opinion Way. Les français et les maladies rares. Février 2017. <https://www.opinion-way.com/fr/sondage-d-opinion/sondages-publies/opinionway-pour-fondation-groupama-les-francais-et-les-maladies-rares-fevrier-2017/viewdocument.html>, consulté le 30 septembre 2018.
- ⁴¹ Groupama. Les français et les maladies rares. <http://www.groupama.com/wp-content/uploads/2017/02/Infographie-Fondation-Groupama-V7.png>, consulté le 30 septembre 2018.
- ⁴² Inserm. Le séquençage du génome. <https://www.youtube.com/watch?v=TCnG7R50IUU>, consulté le 30 septembre 2018.
- ⁴³ Maladies Rares Info Service. Maladies rares : un cap pour chacun ! <https://www.maladiesraresinfo.org/intro/affiche.html>, consulté le 30 septembre 2018.
- ⁴⁴ Le blog du Pr Folk. Vivre avec une maladie génétique. <http://blog.maladie-genetique-rare.fr>, consulté le 30 septembre 2018.
- ⁴⁵ Ministère de la santé et des solidarités. Soins et maladies. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/l-offre-de-soins>, consulté le 30 septembre 2018
- ⁴⁶ Ministère de la santé et des solidarités. Soins et maladies. <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/l-offre-de-soins>, consulté le 30 septembre 2018.
- ⁴⁷ Ministère de la santé et des solidarités. Rapport d'activité 2017, Centres de référence et Filières de Santé Maladies Rares. http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgds_maladies_rares_rapport_activite_2017_290118.pdf, consulté le 30 septembre 2018.
- ⁴⁸ Ministère de la Santé et des Solidarités. L'offre de soins. <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/l-offre-de-soins>, consulté le 30 septembre 2018.

-
- ⁴⁹ Ministère de la Santé et des Solidarités. L'offre de soins. <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/l-offre-de-soins>, consulté le 30 septembre 2018.
- ⁵⁰ Ministère de la santé et des solidarités. Rapport d'activité 2017, Centres de référence et Filières de Santé Maladies Rares. http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgос_maladies_rares_rapport_activite_2017_290118.pdf, consulté le 30 septembre 2018.
- ⁵¹ Alliance Maladies Rares. Nous connaître. <https://www.alliance-maladies-rares.org/nos-partenaires/nous-connaître/>, consulté le 30 septembre 2018.
- ⁵² Alliance Maladies Rares. Guide interactif du parcours avec une maladie rare. <https://www.alliance-maladies-rares.org/guideinteractif/>, consulté le 30 septembre 2018.
- ⁵³ Alliance Maladies Rares. Lancement de l'application ViMaRare, vivre avec une maladie rare. <https://www.alliance-maladies-rares.org/lancement-de-lapplication-vimarare-vivre-avec-une-maladie-rare-2/> consulté le 30 septembre 2018.
- ⁵⁴ Alliance Maladies Rares. Projet « compagnons maladies rares en Nouvelle Aquitaine » <https://www.alliance-maladies-rares.org/projet-compagnons-maladies-rares-en-nouvelle-aquitaine/> consulté le 30 septembre 2018.
- ⁵⁵ Global Rare Disease Commission. To end the diagnostic odyssey for children with a rare disease. https://www.globalrarediseasecommission.com/PDF/Diagnosis_Global_Commission_Launch_Press_Release.pdf, consulté le 30 septembre 2018.
- ⁵⁶ Maladies Rares Info Services. Maladies Rares : un cap pour chacun ! www.maladiesraresinfo.org, consulté le 30 septembre 2018.
- ⁵⁷ Maladies Rares Info Services. Rapport d'activité 2016. https://www.maladiesraresinfo.org/assets/pdf/Rapport_activite_%202016_Maladies_Rares_Info_Services.pdf, consulté le 30 septembre 2018.
- ⁵⁸ Orphanet. Historique. <http://www.orphanet-france.fr/national/FR-FR/index/historique/>, consulté le 30 septembre 2018
- ⁵⁹ Haut Conseil de la Santé Publique. Évaluation du plan maladies rares 2011-2016. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/hcsp_pnmr2_evaluation.pdf, consulté le 30 septembre 2018.
- ⁶⁰ BNDMR. Objectifs. <http://www.bndmr.fr/le-projet/presentation/objectifs/>, consulté le 30 septembre 2018.
- ⁶¹ BNDRM. Présentation. <http://www.bndmr.fr/le-projet/presentation/>, consulté le 30 septembre 2018.
- ⁶² BNDRM. BaMaRa : après un lancement réussi, le déploiement continue. <http://www.bndmr.fr/bamara-apres-un-lancement-reussi-le-deploiement-continue/>, consulté le 30 septembre 2018.
- ⁶³ BNDRM. Exploiter les données de la BNDMR. <http://www.bndmr.fr/exploiter/donnees-bndmr/>, consulté le 30 septembre 2018.
- ⁶⁴ Avisean. France Médecine Génomique 2025. https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/document/document/2016/06/22.06.2016_remise_du_rapport_dyves_levy_-_france_medecine_genomique_2025.pdf, consulté le 30 septembre 2018
- ⁶⁵ Avisean. France Médecine Génomique 2025. https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/document/document/2016/06/22.06.2016_remise_du_rapport_dyves_levy_-_france_medecine_genomique_2025.pdf, consulté le 30 septembre 2018
- ⁶⁶ Filières de santé AndDDI-Rares. Diagnostic des maladies rares : apport du séquençage de nouvelle génération. <https://www.youtube.com/watch?v=fZQfpE67pcl>, consulté le 30 septembre 2018.

-
- ⁶⁷ Redin et al. (2014) *Efficient strategy for the molecular diagnosis disability using targeted high-throughput sequencing*. *J Med Genet* 51(11): 724–736
- ⁶⁸ CHU-Dijon. Communiqué de presse : La fédération Hospitalo-Universitaire (FHU) TRANSLAD Bourgogne Franche-Comté à la pointe des nouvelles technologies de génomique pour le diagnostic des maladies rares en France. https://www.chu-dijon.fr/sites/default/files/presse/2017-11-fhu_translad.pdf, consulté le 30 septembre 2018.
- ⁶⁹ Ministère de la Santé et des Solidarités. Médecine France Génomique. <http://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/france-genomique>, consulté le 30 septembre 2018.
- ⁷⁰ Legifrance. Code de la santé publique - Article R6316-1. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000022933199&dateTexte=&categorieLien=cid>, consulté le 30 septembre 2018.
- ⁷¹ S. Marion et S. Segovia-Kueny. E-santé : gadget ou réel espoir ? *Cah. Myol.* 2018 ; 17 : 24-29 publié par EDP Sciences http://www.myobase.org/doc_num.php?explnum_id=16522, consulté le 30 septembre 2018.
- ⁷² Haute Autorité de Santé. Prise en charge de la téléconsultation : accompagner les professionnels dans leur pratique. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2869705/fr/prise-en-charge-de-la-teleconsultation-accompagner-les-professionnels-dans-leur-pratique, consulté le 30 septembre 2018.
- ⁷³ Basel-Vanagaite et al. (2015) *Performance of Facial Dysmorphology Novel Analysis: comparison to molecular testing-based diagnostics*
- ⁷⁴ Plateforme Maladies Rares. Un centre de ressources unique. <http://www.plateforme-maladiesrares.org/presentation/la-plateforme-maladies-rares.html>, consulté le 30 septembre 2018
- ⁷⁵ Sanofi. Communiqué de presse. Ensemble, la communauté maladies rares, les acteurs de la e-santé et Sanofi Genzyme impulsent une démarche contre l'errance diagnostique <http://media.sanofi.fr/ensemble-la-communaute-maladies-rares-les-acteurs-de-la-e-sante-et-sanofi-genzyme-impulsent-une-demarche-contre-lerrance-diagnostique/>, consulté le 30 septembre 2018.
- ⁷⁶ Fédération Interuniversitaire de l'Enseignement à Distance. Diplôme inter-universitaire maladies rares : de la recherche au traitement. <https://www.fied.fr/fr/formations/du-DUF/sciences-23/diplome-inter-universitaire-maladies-rares-de-la-recherche-au-traitement-program-diplome-inter-universitaire-maladies-rares-de-la-recherche-au-traitement.html>, consulté le 30 septembre 2018.
- ⁷⁷ Maladies Rares Info Services. S'informer et se former sur les maladies rares. <https://www.maladiesraresinfo.org/formation-informations-maladies-rares/se-former-sur-les-maladies-rares.html>, consulté le 30 septembre 2018.
- ⁷⁸ FIRENDO. Formations et éducation thérapeutique. <http://www.firendo.fr/formations-et-education-therapeutique-etp/>, consulté le 30 septembre 2018.
- ⁷⁹ Paula C Byrne. (2012). *Training students on rare disorders*. *Orphaned J Rare Dis.* 7(Suppl 2): A15
- ⁸⁰ Goupy F et al. *L'enseignement de la médecine narrative peut-il être une réponse à l'attente de formation des étudiants à la relation médecin-malade ?* *La Presse Médicale*, Volume 42, Issue 1, January 2013, Pages 3-5
- ⁸¹ Christopher P Austin, Christine M Cutillo, Lilian PL Lau, et al. (2017) *Future of Rare Diseases Research 2017–2027: An IRDiRC Perspective*. *Clinical and Translational Science*, doi: 10.1111/cts.12500
- ⁸² European Conférence on Rare Diseases & Orphan Products. Conférence Européenne sur les Maladies Rares et les Produits Orphelins <https://www.rare-diseases.eu/fr/>, consulté le 30 septembre 2018.

⁸³ Master Marketing Pharmaceutique. Les magistrales. <http://www.mastermarketingpharma.fr/vie-du-master/magistrales>, consulté le 30 septembre 2018.

⁸⁴ Université Paris Sud. Les magistrales 2016. http://www.pharmacie.u-psud.fr/fr/la_faculte/actu-vie-etudiante/les-magistrales-2016.html, consulté le 30 septembre 2016.

⁸⁶ Éduscol, Ministère de l'éducation nationale. Jeux sérieux, mondes virtuels. <http://eduscol.education.fr/numerique/dossier/apprendre/jeuxserieux/notion/definitions>, consulté le 30 septembre 2018

⁸⁷ Télérama. "Enterre-moi mon amour", le jeu sérieux qui marche dans les pas d'une migrante <https://www.telerama.fr/medias/enterre-moi-mon-amour,-le-jeu-serieux-qui-marche-dans-les-pas-dune-migrante,n5315934.php>, consulté le 30 septembre 2018.

⁸⁸ World Health Organization. mHealth. New horizons for health through mobile technologies : second global survey on eHealth. Geneva: WHO; 2011. www.who.int/goe/publications/goe_mhealth_web.pdf, consulté le 30 septembre 2018.

⁸⁹ MSD Connect. Faire le tri dans les application mobiles de santé. https://www.msconnect.fr/mes-services-msd/Faire_le_tri_dans_les_applications_mobiles_de_sante.xhtml, consulté le 30 septembre 2018.

⁹⁰ P. Kotler, Marketing management, 14e édition. Pearson, 2012.

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



DETOUDEVILLE Tiphaine

L'errance diagnostique dans les maladies rares

Th. D. Pharm., Rouen, 2018, 121 p.

RESUME

L'errance diagnostique est malheureusement toujours présente chez les personnes atteintes de maladies rares. Selon l'enquête ERRADIAG, un quart des personnes atteintes d'une maladie rare attend près de 4 ans avant que la recherche du diagnostic ne débute. Bien qu'elle semble s'être réduite ces dernières années, elle reste une problématique majeure en France. Pour réduire ce long délai il est nécessaire de maintenir les efforts réalisés dans les deux premiers plans nationaux maladies rares. L'effort de sensibilisation du grand public, de formation des professionnels, la mise en place de bases de données communes, l'accessibilité aux nouvelles plateformes de séquençage à très haut débit sont indispensables à la réussite. Pour pouvoir mesurer l'impact de ces solutions et l'évolution de ce long délai, il est primordial de mettre en place des indicateurs de suivi. La lutte contre l'errance diagnostique doit être multidisciplinaire et multipartite. Par ailleurs, le rôle de la médecine de premier recours est primordial pour diriger le malade vers un CRMR et accéder au diagnostic. Cependant, devant une situation inhabituelle, il est difficile de penser à une maladie rare. Écouter attentivement l'histoire du malade, oser dire « je ne sais pas » et avoir un doute semble être des clés pour accélérer l'entrée du malade vers ces structures. « Docdoc », projet de *serious game*, pourrait être une solution pour enseigner cette culture du doute auprès des étudiants en médecine. Il semble pour autant que quelques points restent à éclaircir : la mise en place d'une étude quantitative approfondie auprès d'une cible plus large pourrait permettre de confirmer l'intérêt d'une telle application.

MOTS CLES : Errance diagnostique - Maladies rares - pédagogie du doute - *serious game*

JURY

Président : Mr VÉRITÉ Philippe, Professeur

Membres : Mme SAUGIER-VERBER Pascale, MCU-PH

Mr SCHUERS Matthieu, MCU-MG

Mr de LAROCQUE-LATOURE Hubert, Général

DATE DE SOUTENANCE : 26 octobre 2018