

RECOMMANDATIONS CONJOINTES INTERNATIONALES

POUR REPENDRE AUX BESOINS PARTICULIERS DES

PATIENTS ATTEINTS DE MALADIES RARES NON DIAGNOSTIQUEES

Octobre 2016

Au nom des patients vivant avec des maladies non diagnostiquées et rares à travers l'Europe, l'Australie, l'Amérique du Nord et le Japon; SWAN UK (le groupe de soutien géré par Genetic Alliance UK), la Wilhelm Foundation, l'organisation européenne pour les maladies rares (EURORDIS), Rare Voices Australie (RVA), l'organisation canadienne pour les maladies rares (CORD), les acteurs du service de sensibilisation aux maladies rares et incurables au Japon (ASrid) et l'Organisation nationale pour les maladies rares (NORD) ont soumis conjointement les recommandations suivantes pour répondre aux besoins spécifiques des patients sans diagnostic.

Nous exhortons toutes les parties prenantes à reconnaître que les patients sans diagnostic constituent une population unique dans la communauté des maladies rares.

CONTENU

Contexte	2
Recommandation 1	3
Recommandation 2	4
Recommandation 3	6
Recommandation 4	7
Recommandation 5	9
Signataires et Remerciements	11
Références	12

1. Les personnes sans diagnostic devraient être reconnues par les autorités nationales comme une catégorie à part entière, avec des besoins insatisfaits, afin de permettre le développement d'une prise en charge médicale et sociale personnalisée. Bien que, parmi les maladies non diagnostiquées, certaines soient fréquentes, la grande majorité est rare. Par conséquent, ces recommandations portent sur les personnes sans diagnostic atteintes par une maladie rare.
2. Des programmes nationaux à long terme, dédiés spécifiquement aux maladies sans diagnostic, devraient être mis en œuvre par les autorités concernées dans chaque pays pour permettre un accès rapide et équitable au diagnostic et à l'accompagnement social.
3. Le partage des connaissances et de l'information devrait être structuré et coordonné aux niveaux national et international pour optimiser l'utilisation des ressources et faciliter leur accès à toutes les personnes sans diagnostic.
4. Les personnes malades devraient être impliquées avec les autres parties prenantes dans la gouvernance des programmes dédiés aux sans diagnostic et des projets internationaux afin d'établir les priorités adaptées aux personnes sans diagnostic et contribuer à améliorer la prise en charge médicale.
5. Un partage des données, international, éthique et responsable, devrait être promu à travers les initiatives existantes pour favoriser le diagnostic, renforcer les collaborations dans le domaine clinique, faciliter la recherche et développer les traitements pour les maladies rares sans diagnostic.

La prise en charge des patients atteints de maladies rares non diagnostiquées requiert l'existence d'un système complet de soins de santé et d'aide sociale avant l'établissement du diagnostic. De tels soins augmentent les chances de bénéficier d'un diagnostic fiable de manière aussi efficace et rapide que possible, tout en s'assurant que, jusqu'à ce qu'un diagnostic ait été posé, ils reçoivent néanmoins les meilleurs soins médicaux et sociaux possible.

Ces recommandations soulignent également l'importance d'encourager le partage des données de manière responsable et conformément à l'éthique afin de contribuer à la diffusion l'information sur le diagnostic clinique, à l'accélération de la recherche sur les nouvelles affections et à l'approfondissement des connaissances sur les mécanismes de la maladie. De plus, le partage des connaissances et de l'information entre toutes les parties prenantes devrait être coordonné de manière optimale et encouragé pour que les patients aient accès aux ressources appropriées en temps opportun et de manière efficace.

Le terme **diagnostic** peut être défini comme la compréhension de la pathogenèse d'une maladie, liant les découvertes génériques et cliniques et renseignant sur le pronostic et la thérapie¹. Les recommandations suivantes s'appuient sur cette définition.

Une distinction importante doit être prise en compte concernant les personnes sans diagnostic qui se fonde sur les raisons à l'origine de l'absence de diagnostic. Deux groupes peuvent ainsi être définis :

- Le terme '**Pas encore diagnostiqué**' fait référence à un patient vivant avec une affection non diagnostiquée qui aurait dû être diagnostiquée, mais ne l'a pas été parce que le patient n'a pas été envoyé en consultation chez le spécialiste approprié à cause de symptômes communs et trompeurs, ou d'une présentation clinique inhabituelle d'une affection rare connue².

- Le terme '**sans diagnostic**' ("**Syndromes Without A Name**" ou **SWAN**) fait référence à un patient pour lequel un test diagnostic n'est pas encore disponible étant donné que la maladie n'a pas encore été décrite et la cause pas encore identifiée. Ce patient peut également avoir reçu un mauvais diagnostic étant donné que sa maladie peut être confondue avec d'autres. Ces maladies sont très probablement rares.

Les patients ou les familles dans l'un de ces groupes risquent de ne jamais recevoir un diagnostic et il n'est pas possible de dire *a priori* à quel groupe une famille particulière pourrait appartenir. Cependant, les mesures nécessaires pour améliorer la situation de chaque groupe diffèrent :

- Pour améliorer la situation du groupe des patients 'pas encore diagnostiqués', il sera primordial d'améliorer non seulement la voie vers les instruments de diagnostic, mais aussi la qualité de ces derniers, sans oublier l'accès aux données génomiques.
- Pour améliorer la situation du groupe des patients 'sans diagnostic'/'SWAN' d'autres méthodes de test de diagnostic, y compris génomiques, doivent être intégrées dans les pratiques cliniques et étayées par des ensembles de données génomiques afin de faciliter le diagnostic de nouvelles affections.

1. Les personnes sans diagnostic devraient être reconnues par les autorités nationales comme une catégorie à part entière, avec des besoins insatisfaits, afin de permettre le développement d'une prise en charge médicale et sociale personnalisée.

De nombreuses personnes à travers le monde bataille à la recherche d'un diagnostic^{3,4,5} qui constitue souvent la clé d'accès à des soins médicaux et services sociaux efficaces ainsi qu'au traitement. Obtenir un diagnostic peut s'avérer être une épreuve longue et difficile^{6,7,8,9}. Par exemple, une enquête d'EURORDIS sur huit maladies rares relativement communes en Europe a montré que 25% des patients attendaient un diagnostic durant une période allant de 5 à 30 ans et pendant cet intervalle, 40% ont reçu un diagnostic incorrect¹⁰. De même, en Australie, une enquête sur les adultes vivant avec des maladies rares a révélé que 30% ont attendu 5 ans ou plus pour un diagnostic et 50% ont reçu un diagnostic incorrect⁵.

Les diagnostics tardifs retardent le début des traitements spécifiques adaptés et peuvent avoir des conséquences irréversibles et mortelles, comme la dégradation de l'état clinique, une grande détresse psychologique du patient et des familles et la mort pour certaines maladies, par exemple dégénératives. Les patients atteints de maladies rares et leur famille font également face à des défis quotidiens et sociaux supplémentaires, à cause du manque de connaissances sur la maladie et ses conséquences sur la santé, le fonctionnement et le bien-être. La durée du retard concernant le diagnostic varie sensiblement selon la maladie, le pays et des facteurs individuels¹⁰.

De tels retards ont un impact négatif sur les rares ressources nationales en matière de santé, car ils sont coûteux et représentent un gaspillage inapproprié des fonds destinés aux soins de santé hautement spécialisés.

Vivre dans l'incertitude est démoralisant pour les familles touchées par des maladies non diagnostiquées. Parmi les principales conséquences, les patients et leur famille souffrent de stress, subissent des situations d'isolement, voire d'exclusion. Ces situations peuvent s'aggraver à cause du parcours médical chaotique, à travers les nombreuses consultations chez les spécialistes, les examens médicaux et l'évolution de leur maladie. Dans des cas où les maladies sont héréditaires, on recense dans de nombreuses familles des frères et sœurs touchés par la même maladie. Pour ces familles, l'absence de diagnostic les prive d'un choix éclairé pour avoir des enfants et d'un accès à des conseillers génétiques. Cela augmente le risque et l'inquiétude d'avoir un autre enfant souffrant de la même maladie non diagnostiquée¹¹.

Ceux souffrant de maladies non diagnostiquées, de manière provisoire ou même tout au long de leur vie, ont exprimés des préoccupations communes quant à ce qui est essentiel pour eux, il s'agit de :

- Poursuivre une approche cohérente et organisée pour comprendre la maladie – la recherche d'un diagnostic devrait être poursuivie de manière continue, mais pas chaotique.
- Travailler en collaboration avec les professionnels de santé qui respectent la famille et sont à l'écoute de cette dernière ;
- Ne pas retarder les soins médicaux jusqu'au diagnostic, étant donné le caractère incertain de la survenance de ce dernier ;
- Traiter des questions relatives à l'accès aux services sociaux, à l'éducation et à l'emploi ;
- Obtenir de l'aide en matière de coordination de soins, y compris pour la communication et le partage des informations entre les professionnels et la famille.

Ne pas avoir de diagnostic n'est pas nécessairement un « statut » temporaire, c'est pourquoi il est urgent de reconnaître cette population comme un groupe à part entière avec des attentes différentes et des besoins spécifiques. La communauté des non diagnostiqués se bat continuellement pour accéder aux soins et aux services sociaux, car nos sociétés modernes utilisent des systèmes qui reposent encore sur le diagnostic pour définir leur approche des soins prodigués aux patients.

Dans la majeure partie des pays, les patients souffrant de maladies rares non diagnostiquées demeurent une population invisible et très vulnérable dont les besoins particuliers n'ont pas encore été identifiés et évalués. La grande priorité pour les autorités nationales en charge de la santé et de l'accompagnement social devrait être de commencer à analyser le volume et les besoins de la population non diagnostiquée ; ceci devrait être mis en œuvre par la mise en place de dispositions pour allouer de façon adéquate les ressources nationales.

Les médecins en charge des patients développant des maladies rares et complexes et particulièrement difficiles à diagnostiquer doivent reconnaître que leurs efforts isolés sont rarement couronnés de succès. En effet, les professionnels de la santé ne peuvent pas s'attendre à reconnaître ou identifier toutes les 6000 à 7000 maladies génétiques rares qui ont été répertoriées¹², a fortiori des maladies qui n'ont pas encore été identifiées et définies. C'est la raison pour laquelle, il est primordial de sensibiliser les professionnels de la santé aux maladies rares et non diagnostiquées. Sensibiliser les professionnels en charge de la santé et des services sociaux sur les conséquences que l'absence de diagnostic peut entraîner dans la vie familiale et sur la nécessité de soutien et de parcours de soins avant le diagnostic afin d'améliorer la situation actuelle des patients en errance diagnostique.

2. Des programmes nationaux à long terme, dédiés spécifiquement aux maladies sans diagnostic, devraient être mis en œuvre par les autorités concernées dans chaque pays pour permettre un accès rapide et équitable au diagnostic et à l'accompagnement social.

Des systèmes nationaux coordonnés, destinés à l'assistance aux professionnels de santé, aux services sociaux et aux patients souffrant de maladies rares non diagnostiquées devraient être élaborés et mis en œuvre afin de donner accès à l'expertise adéquate, permettant ainsi un diagnostic plus rapide et une gestion optimale des soins de santé et services sociaux.

Les autorités nationales et/ou régionales en charge de la santé et des services sociaux sont responsables de l'identification et de l'évaluation des besoins des patients souffrant de maladies non diagnostiquées. Cela devrait aboutir à des parcours de soins cliniques et sociaux intégrés, spécialement conçus pour répondre à ces besoins. Les services cliniques locaux et régionaux devraient être en mesure d'appliquer des 'indicateurs d'alerte' dans un contexte où un diagnostic a très peu de chance d'être fait pour des "syndromes non connus (SWAN)" et pour les patients sans diagnostic afin de faciliter l'orientation en temps opportun vers les programmes de maladies non diagnostiquées et l'accès à un accompagnement social.

Plusieurs programmes spécifiques^{13,14,15,16} ont été spécialement conçus pour répondre aux besoins des patients pour lesquels les médecins n'ont pas pu donner un diagnostic malgré des examens approfondis. Certains programmes sont axés sur l'avancement de la pratique clinique génétique alors que les autres reposent sur une approche phénotype avisée et combinée à des tests génomiques.

En réunissant une équipe multidisciplinaire et coordonnée d'experts et en fournissant un accès aux dernières technologies, ces programmes offrent aux patients et à leurs familles l'espoir d'un diagnostic ainsi que la possibilité de développer des stratégies thérapeutiques et l'accès au traitement. En contrepartie, les patients offrent aux chercheurs l'opportunité d'explorer le génome humain, de recueillir des informations sur les nouveaux aspects de la biologie cellulaire et de progresser dans la compréhension des mécanismes de la maladie.

Tous les diagnostics requièrent des évaluations cliniques approfondies, une expertise médicale spécialisée et des consultations faisant appel à la collaboration¹⁷. Cependant, tous les patients souffrant de maladies non diagnostiquées ne verront pas leurs attentes satisfaites et cela, malgré des efforts coordonnés et l'utilisation des dernières technologies. Il est donc crucial de fournir des informations claires et détaillées qui permettront d'obtenir un consentement valable et éclairé et de gérer les attentes des patients. Les conseillers en génétique et les autres professionnels de santé devraient être en mesure de communiquer de façon efficace les résultats éventuels et les implications du séquençage génétique, sans oublier les autres examens ayant pour but l'établissement d'un diagnostic¹⁸.

Des programmes spécifiques sur les maladies non diagnostiquées ont été initiés dans plusieurs pays dans le cadre de projets de recherche financés souvent pour une période prédéterminée. Par conséquent, l'évaluation des patients nécessitant un diagnostic se fait avec des moyens limités. De plus, en raison des modèles de financement, plusieurs programmes s'avèrent non viables sur le long terme.

Cependant, les avancées enregistrées par plusieurs de ces équipes de recherche produisent des acquis considérables lorsque les efforts sont coordonnés à l'échelle nationale pour le diagnostic et le soutien aux patients souffrant de maladies non diagnostiquées. Néanmoins, la non-pérennité de certains de ces programmes est susceptible de compromettre les efforts déployés qui auraient pu permettre de mettre au point de meilleurs outils de diagnostic - à moins que ces instruments, ainsi que les compétences et connaissances acquises, soient adoptés ou repris et mis en œuvre par les autorités nationales en charge de la santé¹⁴.

Les différents projets nationaux^{13,14,15,16} illustrent la nature diverse des collaborations entre les chercheurs et les cliniciens visant à diagnostiquer les patients atteints de maladies rares et non diagnostiquées qui utilisent des approches similaires et quelquefois complémentaires, allant des technologies génomiques, phénotypiques et/ou métaboliques aux études de validation fonctionnelles. Toutes ces approches sont précieuses dans la réponse aux besoins non satisfaits des patients souffrant de maladies non diagnostiquées, visant à fournir des résultats cliniques pertinents aux patients et maximiser le potentiel de recherche.

Les programmes nationaux des maladies non diagnostiquées devraient être élaborés dans chaque pays afin d'assurer une utilisation plus efficace des ressources rares, mettre en commun les ressources nationales en matière de soins, d'expertise et de financement et les recentrer dans des programmes spécifiques pour cibler les maladies non diagnostiquées. Certains principes clés sont essentiels pour la mise en œuvre de l'accès aux soins à l'échelle nationale :

- La mise en œuvre d'un 'système d'alerte' afin de faciliter l'orientation vers les programmes nationaux pour les maladies non diagnostiquées et un accès plus rapide et plus efficace à une expertise et une technologie spécifique comme celle du séquençage à très haut débit.
- Les financements durables des programmes nationaux ;
- La collaboration internationale des centres d'excellence partageant les meilleures pratiques, les principes éthiques, des protocoles communs et des données génétiques et phénotypiques (voir 5).

3. Le partage des connaissances et de l'information devrait être structuré et coordonné aux niveaux national et international pour optimiser l'utilisation des ressources et faciliter leur accès à toutes les personnes sans diagnostic.

Il y a un certain nombre d'associations de patients sans diagnostic et des familles qui sont très actives en ligne, partagent les informations et communiquent en grande partie à travers les médias sociaux.

Une communauté internationale en ligne spécifique aux patients sans diagnostic a été créée sur la plateforme RareConnect¹⁹ en 8 langues. Cette communauté virtuelle permet aux personnes vivant avec une maladie rare de se rencontrer, partager leur vécu et apprendre les uns des autres, quel que soit l'endroit où elles se trouvent. La communauté RareConnect a été construite en partenariat avec les principaux groupes de patients sans diagnostic qui fournissent des ressources comme les modérateurs, les relations avec les spécialistes et des informations validées.

Les associations et représentants de patients devraient encourager leurs membres à participer à cette communauté internationale, multilingue et en ligne, pour développer les informations disponibles et centraliser les connaissances nécessaires pour le bien de toutes les personnes vivant avec une maladie rare non diagnostiquée.

Les fédérations, associations et organismes nationaux qui constituent souvent le premier point de contact lorsque les symptômes de la maladie commencent à se manifester, jouent un rôle important dans le soutien aux patients souffrant de maladies rares et leurs familles. Il est primordial de mettre en œuvre une approche systématique selon laquelle les demandes et les besoins des patients sans diagnostic sont répertoriés au moyen de standards communs de traitement de ces demandes et de recueil de données. Cela garantira la prise en charge des demandes de ces patients par les associations et permettra que cette population vulnérable ne soit pas oubliée des systèmes de santé. À l'heure actuelle, la plupart des pays n'ont pas mis à disposition les ressources nécessaires pour répondre spécifiquement aux demandes et besoins des patients souffrant de maladies rares non diagnostiquées, limitant ainsi la capacité d'action du secteur du volontariat. Il est primordial que ces organisations et services d'assistance téléphoniques disposent des ressources adéquates pour être des intervenants de première ligne.

Malgré certaines initiatives organisées et structurées à l'échelle nationale dans plusieurs pays pour aider les patients à obtenir un diagnostic, il existe de grandes disparités concernant l'accès à ces ressources tant entre les pays qu'à l'intérieur de leurs frontières.

Les programmes consacrés aux patients sans diagnostic devraient être établis dans chaque pays et être le socle d'un réseau international. Un réseau international de centres cliniques a été créé en 2014 pour répondre aux besoins des patients sans diagnostic à l'échelle mondiale. Ce réseau (Undiagnosed Diseases Network International ou UDNI en anglais)^{20,21} a été créé à la suite de 3 conférences (2014-2016) financées par le Fonds commun, rattaché au Bureau du Directeur du NIH, et de la Fondation Wilhelm²² (Suède). Cependant, il n'existe actuellement aucun soutien particulier apporté aux centres cliniques désireux de faire partie de ce consortium et la participation se fait entièrement sur la base du volontariat.

Pour assurer un accès plus équitable et rapide aux soins spécialisés et à la bonne information, il est indispensable de développer un cadre afin d'appuyer les partenariats entre les différents acteurs pour une meilleure circulation de l'information.

Augmenter la visibilité des ressources existantes (comme les informations sur les programmes non diagnostiqués en cours et les projets de recherche pertinents, les organisations de patients dédiées à cette cause et l'aide financière) faciliterait également cet accès et maximiserait les efforts à différents niveaux. Par exemple, un partenariat unique a récemment été créé entre l'association française « Sans Diagnostic et Unique »²⁸, Maladies Rares Info-Services et la filière de santé maladie rare "AnDDi-Rares" (anomalies du développement et déficiences intellectuelles rares). Ce partenariat vise à offrir aux patients atteints de maladies rares non diagnostiquées et à leurs familles différentes solutions pour accéder à la bonne information et accroître la visibilité des ressources existantes²³.

Une communication directe et régulière entre les organisations de patients, les alliances nationales pour les maladies rares, les services d'assistance téléphonique, les professionnels de santé, les services sociaux, les centres d'expertise et les programmes spécialisés permettraient une utilisation plus efficace des ressources disponibles. Le développement de partenariats contribuera également à la connaissance collective des communautés et favorisera le développement de nouvelles approches de management. Les patients et leurs associations constituent des piliers essentiels pour encourager le partage de connaissances, définir les priorités de recherche et promouvoir et aider au développement des programmes pour les maladies non diagnostiquées. Ils devraient ainsi agir comme des partenaires majeurs dans ces réseaux internationaux²⁴.

4. Les personnes malades devraient être impliquées avec les autres parties prenantes dans la gouvernance des programmes dédiés aux sans diagnostic et des projets internationaux afin d'établir les priorités adaptées aux personnes sans diagnostic et contribuer à améliorer la prise en charge médicale

L'engagement des professionnels de santé et des services sociaux avec les patients et leurs familles est essentiel pour leur bien-être mental, émotionnel et social. De plus, le fait de ne pas saisir les attentes du patient au bon moment peut entraîner une mauvaise définition des priorités et des échecs coûteux²⁵.

Pour contribuer à une gestion globale, les protocoles cliniques doivent recueillir l'aide de nombreuses organisations actives de patients.

Par exemple, l'UDNI reconnaît que la participation des patients à travers le partage de leurs expériences contribue à l'amélioration du parcours de soins. Par conséquent, la participation active des patients au sein de l'UDNI sera intrinsèque au succès du réseau quant à l'atteinte de ses objectifs. C'est pourquoi un groupe international consultatif de patients (iPAG en anglais) sera créé pour garantir que la voix des patients soit entendue au sein du réseau et à travers ses diverses activités²⁰. L'« iPAG » réunira les représentants élus d'organisations pour les maladies rares et sans diagnostic à travers le monde (voir ci-dessous).

Des organisations spécialement dédiées au soutien des patients atteints de maladies rares sans diagnostic ont été créées dans plusieurs pays à travers le globe^{22,26,27,28,29,30,31,32,33}. Souvent créées par les patients eux-mêmes ou par les parents atteints de maladies non diagnostiquées, ces organisations partagent au moins un objectif en commun, celui de permettre aux familles de partager leur vécu et de briser le sentiment d'isolement et de culpabilité. L'accès équitable et rapide au diagnostic et à des soins spécialisés doit être considéré comme un droit fondamental pour les patients sans diagnostic.

Par exemple, l'obtention d'un accès équitable et rapide au séquençage à haut débit est souvent présentée par les organisations de patients comme une priorité pour répondre aux besoins des familles en errance diagnostique.

Une initiative récente de SWAN UK vise à formaliser un réseau d'associations de patients soutenant en particulier les patients vivant avec un syndrome non connu et des maladies rares dans les différents pays européens.

Les objectifs prévus pour ce réseau comprennent :

- L'échange d'approches pour le soutien aux familles d'enfants / de jeunes personnes vivant avec des maladies génétiques non diagnostiquées ;
- La diffusion des connaissances sur les technologies génomiques ;
- La facilitation de l'accès aux technologies génomiques pour les familles au sein des communautés non diagnostiquées ;
- La construction d'une plateforme pour la communauté des sans diagnostic afin qu'elle ait une influence dans l'élaboration des politiques en Europe ;
- La constitution d'un forum pour permettre le soutien entre les familles ;
- Permettre une communication entre les chercheurs et la communauté des familles sans diagnostic ;
- Connecter les réseaux internationaux et plus particulièrement le Conseil des représentants de patients au sein de l'UDNI.

Les organisations des patients ont clairement un grand rôle à jouer dans la création et l'élaboration ou la promotion des protocoles des maladies rares non diagnostiquées et apporteront un éclairage très utile et précieux sur le vécu et les attentes des patients. Tous les programmes de maladies non diagnostiquées lancés dans le monde devraient intégrer les représentants des patients dans leur gestion pour maximiser l'impact de la participation des patients et contribuer efficacement à l'atteinte de leurs objectifs.

5. Un partage des données, international, éthique et responsable, devrait être promu à travers les initiatives existantes pour favoriser le diagnostic, renforcer les collaborations dans le domaine clinique, faciliter la recherche et développer les traitements pour les maladies rares sans diagnostic.

Il est désormais largement reconnu que le partage de données à grande échelle est nécessaire pour les progrès en recherche sur l'étiologie des maladies difficiles à diagnostiquer ainsi que les maladies rares et/ou complexes. Les groupes de recherche clinique universitaire, les organisations de patients, les laboratoires de diagnostic clinique, les professionnels de santé, les payeurs, les compagnies pharmaceutiques, les régulateurs et les politiques, tous reconnaissent la nécessité impérieuse de la mise en œuvre d'une stratégie qui **protège et accompagne les cliniciens dans l'échange d'information. Il vise à aider les patients à obtenir un diagnostic et doit respecter les droits des populations vulnérables et le caractère particulièrement sensible de leurs données, à travers des collaborations internationales au-delà des frontières** ³⁴.

L'importance du partage de données à l'échelle internationale est encore plus évidente pour les maladies non caractérisées pour lesquelles il n'y a pas d'outils de diagnostic homologués. Le partage de données de manière responsable et éthique devrait être réalisé à travers la mise en œuvre de la charte des principes de partage des biospecimens et des données (qui comprend les fondements éthiques sur lesquelles le partage de données devrait être basé)³⁵, tout en prenant en considération les attentes des patients atteints de maladies rares concernant le partage de données à grande échelle³⁶.

Une approche prometteuse adoptée dans le cadre de la découverte de nouveaux gènes causatifs est basée sur le "matchmaking". Plusieurs bases de données ont été créées au moyen desquelles les participants soumettent des données génomiques et phénotypiques avec l'objectif d'identifier les gènes associés aux maladies non caractérisées en faisant correspondre des cas comparables. Par exemple, DECIPHER³⁷ est une base de données interactive sur internet qui intègre une suite d'outils conçus pour faciliter l'interprétation des variants génétiques et optimiser le diagnostic clinique³⁸. DECIPHER permet une approche flexible du partage de données dans le cadre d'un consortium international de collaborateurs. Poursuivant le même objectif, les scientifiques de l'Université de Toronto au Canada ont développé "PhenomeCentral", un portail international qui met en relation des praticiens qui essaient de diagnostiquer et de traiter les patients atteints de maladies rares inconnues présentant des symptômes similaires³⁹.

Parmi les plateformes internationales d'échange de connaissance figure également "Patient Archive"⁴⁰ qui est l'œuvre des partenariats entre l'Institut Garvan pour la recherche médicale, le Bureau de la santé des populations et de la génomique d'Australie Occidentale. DECIPHER, PhenomeCentral et Patient Archive, de concert avec d'autres, participe au « Matchmaker Exchange (MME)^{41,42} ».

MME représente la plus grande initiative internationale ayant pour objectif de connecter plusieurs bases de données pour permettre la communication et l'échange de données génétiques et phénotypiques des patients sans diagnostic.

Ce projet est financé par l'Alliance mondiale pour la génomique et la santé⁴³ (Global Alliance for Genomics and Health en anglais) et le Consortium international sur les maladies rares⁴⁴ (International Rare Disease Consortium en anglais) et est soutenu par un nombre croissant d'équipes et de projets œuvrant pour une plateforme fédérée pour faciliter la correspondance des cas ayant des profils phénotypiques et génotypiques similaires (matchmaking).

La plateforme pour l'engagement de la responsabilité de chacun (Platform for Engaging Everyone Responsibly en anglais) ou PEER⁴⁵ est un autre participant du MME. Elle est unique en ce sens qu'elle permet aux patients et à leurs aidants de partager des informations cliniques et des échantillons biologiques. PEER permet également aux participants de définir leurs préférences quant au partage, à la confidentialité et à l'accès des données. En effet, donner aux patients l'opportunité d'entrer leurs propres données phénotypiques et génétiques dans une plateforme avec un soutien⁴⁶ et des conseils adaptés devrait nettement faciliter le cumul des connaissances sur les maladies rares et devrait contribuer à mieux comprendre les causes et les mécanismes de la maladie afin de favoriser le développement de stratégies thérapeutiques.

Une participation globale à l'échelle internationale dans le MME devrait être encouragée, soutenue et facilitée par les autorités nationales, les organisations dédiées aux maladies rares sans diagnostic, de concert avec les fédérations internationales afin d'améliorer le diagnostic des patients souffrants de maladies rares et complexes et de donner des réponses aux patients concernant le pronostic de leurs maladies.

Signataires & Remerciements

Signataires (organisations de patients)

	SWAN UK	Royaume-Uni
	Wilhelm Foundation	Suède
	EURORDIS	Europe et International
	Rare Voices Australia	Australie
	Canadian Organization for Rare Disorders (CORD)	Canada
	Advocacy Service for Rare and Intractable Diseases' stakeholders in Japan	Japon
	National Organization for Rare Disorders (NORD)	Etats-Unis

Remerciements

Les auteurs et signataires souhaitent remercier les experts suivants pour leur soutien dans le cadre de cette initiative et pour avoir gentiment accepté de réviser ces recommandations : Professeur Gareth Baynam, Professeur Hugh Dawkins, Professeur Laurence Faivre, Dr William Gahl, Dr Sabina Gainotti, Thomas Heuyer and Professeur Domenica Taruscio.

Références

- ¹ Gahl WA and Tifft CJ (2011) The NIH undiagnosed Diseases Program Lessons Learned. *JAMA* 305(18):1904-1905
- ² Sawyer SL et al. (2016) Utility of whole-exome sequencing for those near the end of the diagnostic odyssey: time to address gaps in care *Clinical Genetics* 89: 275–284
- ³ EURORDIS, The Voice of 12,000 patients (2009)
- ⁴ <http://www.alliance-maladies-rares.org/erradiag-enquete-sur-lerrance-diagnostique-dans-les-maladies-rares/> (2016)
- ⁵ Molster et al. (2016) Survey of healthcare experiences of Australian adults living with rare diseases *Orphanet Journal of Rare Diseases* 11:30
- ⁶ FEDER, Spanish organisation for rare diseases (2015), Survey “[El retraso diagnóstico sigue siendo una de las principales preocupaciones de las familias](#)”
- ⁷ Rare Disease UK: The Rare Reality – an insight into the patient and family experience of rare disease (2015)
- ⁸ Black N, Martineau F, Manacorda T (2015) *Diagnostic odyssey for rare diseases: exploration of potential indicators*. London: Policy Innovation Research Unit, LSHTM
- ⁹ Observatoire des maladies Rares : « Le parcours de santé et de vie » - 2015 / « L’errance diagnostique » - 2011. <http://www.maladiesraresinfo.org/formation-informations-maladies-rares/observatoire-des-maladies-rares.html>
- ¹⁰ EURORDIS. 2007. Survey of the delay in diagnosis for 8 rare diseases in Europe (EurodisCare2). Fact sheet Eurordiscare2
- ¹¹ Baynam G et al. (2015) A Germline MTOR Mutation in Aboriginal Australian Siblings with Intellectual Disability, Dysmorphism, Macrocephaly, and Small Thoraces. *Am J Med Genet* 999A(Part A):1-9
- ¹² Boycott KM et al. (2013) Rare-disease genetics in the era of next-generation sequencing: discovery to translation *Nat Rev Genet* 14:681-691
- ¹³ <http://www.ddduk.org/>
- ¹⁴ <https://www.genomicsengland.co.uk/the-100000-genomes-project/>
- ¹⁵ Tifft CJ and Adams DR (2014) The National Institutes of Health Undiagnosed Diseases Program *Curr Opin Pediatr* 26(6):626-633
- ¹⁶ See for examples <http://www.garvan.org.au/research/kinghorn-centre-for-clinical-genomics/clinical-genomics/towards-an-undiagnosed-diseases-program-udp-in-nsw>; <http://www.telethon.it/cosa-facciamo/malattie-senza-diagnosi>; <http://www.ciberer.es/en/transversal-programmes/scientific-projects/undiagnosed-rare-diseases-programme>; <http://www.japantimes.co.jp/news/2015/07/23/national/science-health/genome-project-aims-diagnose-patients-rare-diseases/>; <http://care4rare.ca/>
- ¹⁷ Gahl WA et al. (2016) The NIH Undiagnosed Diseases Program and Network: Applications to modern medicine *Molecular Genetics and Metabolism* 117:393–400
- ¹⁸ Undiagnosed: Genetic conditions and the impact of genome sequencing: a report from the All Parliamentary Part Group on Rare, Genetic and Undiagnosed Conditions (2016) – Link to: <http://www.geneticalliance.org.uk>
- ¹⁹ <https://www.rareconnect.org/en/community/undiagnosed-diseases>
- ²⁰ Taruscio D et al. (2015) Undiagnosed Diseases Network International (UDNI): White paper for global actions to meet patient needs *Molecular Genetics and Metabolism* 116:223-225
- ²¹ <http://www.udninternational.org>
- ²² The Wilhelm Foundation, Sweden: <http://www.wilhelmfoundation.org/>
- ²³ <http://www.anddi-rares.org/assets/files/sans-diag.pdf> and <http://www.maladiesraresinfo.org/news/tous-pour-les-sans-diagnostic.html>
- ²⁴ http://www.eurordis.org/sites/default/files/EURORDIS_Rapport_Research_2012.pdf
- ²⁵ <http://dij.sagepub.com/content/early/2015/05/08/2168479015580384>
- ²⁶ Syndrome Without A Name, UK: <https://undiagnosed.org.uk/> and Unique (The Rare Chromosome Disorders Support Group), UK: <http://www.rarechromo.org/html/home.asp>
- ²⁷ Spanish Association - Objetivo Diagnostico: <https://www.facebook.com/objetivodiagnostico/>
- ²⁸ French Association - Sans Diagnostic et Unique : <http://www.asdu.fr/>
- ²⁹ Italian Association - Fondazione HOPEN: <http://fondazionehopen.org/home>
- ³⁰ Dutch Association – Platform ZON: <http://www.ziekteonbekend.nl/>
- ³¹ Syndromes Without A Name, Australia: <http://www.swanaus.com.au/>
- ³² Syndrome Without A Name, USA: <http://swanusa.org/>; RUN (Rare and Undiagnosed Network), USA: <http://rareundiagnosed.org/> and U. R. Our Hope, USA: <http://urourhope.org/>
- ³³ Syndromes Without A Name, New Zealand: <http://www.swannz.org.nz/>
- ³⁴ <http://www.rare-diseases.eu/wp-content/uploads/2013/08/ecrd-2016-edinburgh-executive-summary.pdf>

- ³⁵ Mascalzoni D et al. (2015) International Charter of principles for sharing bio-specimens and data *European Journal of Human Genetics* 23:721-728
- ³⁶ McCormack P et al. (2016) 'You should at least ask'. The expectations, hopes and fears of rare disease patients on large-scale data and biomaterial sharing for genomics research *European Journal of Human Genetics* 1-6
- ³⁷ <https://decipher.sanger.ac.uk/index>
- ³⁸ Firth HV et al (2009) DECIPHER: Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans using Ensembl Resources *Am.J.Hum.Genet* 84, 524-533
- ³⁹ Buske OJ et al. (2015) PhenomeCentral: A Portal for Phenotypic and Genotypic Matchmaking of Patients with Rare Genetic Diseases. *Human Mutation* 36(10):931-40
- ⁴⁰ http://www.garvan.org.au/research/kinghorn-centre-for-clinical-genomics/clinical-genomics/about-kccg/teams/phenomics-team#Patient_Archive
- ⁴¹ <http://www.matchmakerexchange.org/>
- ⁴² Philippakis AA et al. (2015) The Matchmaker Exchange: A Platform for Rare Disease Gene Discovery *Human Mutation* 36(10):915-21
- ⁴³ <http://genomicsandhealth.org/>
- ⁴⁴ <http://www.irdirc.org/>
- ⁴⁵ <http://www.geneticalliance.org/programs/biotrust/peer>
- ⁴⁶ <http://monarch-initiative.blogspot.it/2016/03/finally-medical-terminology-that.html>