

## Avis conjoint des Académies nationales de Médecine et de Pharmacie sur l'Errance diagnostique dans les maladies rares

Rapporteur Yves JUILLET\* \*\*

**Membres du Groupe de Travail:** Florence ALLOUCHE \*\*, Henri BENECH\*\*, Hélène BERRUÉ-GAILLARD\*\*\*, Xavier BERTAGNA\*, Gilles BRABANT\*\*\*, Philippe CHATRON\*\*, Olivier CLARIS\*, Marc DELPECH\*, Didier LACOMBE\*, Jean-Louis MANDEL\*, Marie-Christine OUILLADE\*\*\*, Rissane OURABAH\*, Eric PASMANT\*\*, Daniel SCHERMAN\*\*

Académie nationale de Médecine\*

Académie nationale de Pharmacie\*\*

Associations de Malades\*\*\*

Le Grand Débat avec les associations de malades représentant les maladies rares, organisé par l'Académie nationale de pharmacie le 12 octobre 2022, a montré que l'une des difficultés majeures auxquelles les malades étaient confrontés concernait les retards de diagnostic.

Cette errance diagnostique est fréquente et va jusqu'à 5 ans pour 25% des patients, de la survenue des symptômes à l'établissement d'un diagnostic. Elle est une perte de chances et de qualité de vie pour le malade et son entourage.

Les maladies rares concernent 3 millions de français et que pour 70% d'entre elles, les symptômes apparaissent pendant l'enfance. 80% de ces maladies sont génétiques. L'aspect médecine pédiatrique et médecine génomique est donc un véritable sujet au sein des maladies rares.

Les difficultés sont dues au fait que la majorité des professionnels de santé ne connaît pas ces maladies, et, pour une part, ignore même leur existence. Les cursus de formation du tronc commun aux spécialités prennent peu en compte ces affections rares. Les professionnels de soins de ville (premier recours) ignorent le plus souvent les parcours et filières de soins des maladies rares (centre de références et de compétence et plateforme d'expertise en région) par manque d'informations.

---

CONTACT PRESSE ANM : Virginie Gustin +33 (0)6 62 52 43 42 [virginie.gustin@academie-medecine.fr](mailto:virginie.gustin@academie-medecine.fr)  
ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE, 16 rue Bonaparte - 75272 Paris cedex 06  
Site : [www.academie-medecine.fr](http://www.academie-medecine.fr) / Twitter : @Acadmed

CONTACT PRESSE ANP : Lucile Gonot, [presseanp@acadpharm.org](mailto:presseanp@acadpharm.org) tél : +33 (0)6 08 08 82 34  
Adresse ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE : 4, avenue de l'Observatoire 75270 PARIS Cedex 06  
Site : [www.acadpharm.org](http://www.acadpharm.org)

Ouverts aux doléances exprimées par les malades, à leur lassitude devant la non prise en compte de leurs symptômes et plaintes, les pharmaciens d'officine sont souvent ceux qui pourraient donner l'alerte et orienter vers un médecin qui lui-même orientera vers des spécialistes des maladies rares.

Le groupe de travail Académie de médecine-Académie de pharmacie a entendu des représentants de malades, des membres des deux Académies, scientifiques et praticiens, avant d'auditionner différentes parties prenantes.

En préalable, il convient de distinguer l'errance diagnostique de l'impasse diagnostique :

- L'errance est donc la période entre l'apparition des premiers signes cliniques et biologiques et la prise en charge dans le parcours de soins des maladies rares.
- L'impasse est la reconnaissance d'une maladie rare vraisemblable mais dont le diagnostic précis ne peut être fait en l'absence d'un faisceau suffisant d'arguments objectifs.

### **Les constats :**

#### Les premiers contacts médicaux :

Le médecin praticien est en première ligne mais, dans beaucoup de cas, il ne fait pas le lien entre les symptômes présentés et le diagnostic de maladies rares, car :

- Les plaintes présentées peuvent être banales et non spécifiques (douleur, asthénie, troubles du comportement...) ou regroupées à l'origine d'erreurs diagnostiques (évoquant des troubles du spectre de l'autisme...).
- Les médecins connaissent en théorie l'existence des maladies rares mais n'y sont pas sensibilisés en raison de leur faible prévalence même si elles représentent près de 3 millions de personnes en France. Ils n'y pensent pas ou n'imaginent pas y être un jour confrontés et la culture du doute n'est pas installée.

Les pharmaciens sont dans la même situation. Souvent sollicités par les patients qui se plaignent de leurs symptômes, ils ne font pas suffisamment le lien avec l'éventualité d'une maladie rare, et n'ont pas le réflexe d'évoquer le diagnostic. S'ils orientent le malade vers son médecin, ils le font très peu vers une plateforme spécialisée. Le recours à un centre d'appel, de type Maladies Rares Info Service, se fait le plus souvent directement par le patient après consultation d'Internet.

Le problème est identique chez le spécialiste s'il considère qu'il n'y a pas de réponse ni diagnostic ni thérapeutique à donner au problème posé. Il n'évoque pas une maladie qu'il ne connaît pas.

Devant la persistance des plaintes et du fait de certains symptômes des malades peuvent être même « psychiatrisés » y compris leur entourage, particulièrement les mères d'enfants malades (étude Erradiag<sup>1</sup>).

Dans le cas où les patients ont déjà consulté plusieurs médecins (en ville et à l'hôpital) et ont déjà constitué un dossier, l'objectif est l'orientation vers un centre de référence.

---

<sup>1</sup><https://alliance-maladies-rares.org/wp-content/uploads/2020/05/Erradiag-l-errance-diagnostic-dans-les-maladies-rares1.pdf>

Les laboratoires de biologie médicale ont développé des compétences spécialisées de haut niveau. Ils peuvent jouer un rôle très utile, directement grâce aux résultats des examens qu'ils réalisent mais aussi à leur réseau de compétence qu'ils peuvent actionner. Ils peuvent soumettre aux médecins généralistes ou spécialistes des suggestions d'examens complémentaires permettant une analyse plus fine du tableau clinique, notamment dans des maladies métaboliques.

### L'accès aux structures spécialisées

Dans la plupart des cas le spécialiste consulté n'est pas à même de prendre en charge le patient. La question reste alors celle de l'accès aux filières spécialisées dont la difficulté de l'accès est une réalité du quotidien. Leur nombre et leur disponibilité sont insuffisants par rapport à la demande. Dans certains cas, il est difficile d'identifier, même dans de<sup>2</sup>s métropoles importantes, une filière susceptible de prendre en charge le patient. Il faut noter l'effort fait au cours de la dernière « relabellisation » des centres experts en janvier 2023 avec une augmentation de 28% des centres de référence et une volonté d'améliorer le maillage territorial.

De même les délais pour obtenir un accès aux examens génétiques spécialisés sont trop longs, avec des inégalités territoriales dans les cas d'impasse diagnostique. À ce sujet, il est difficile de gérer les patients pour lesquels des variants clairement pathogènes n'ont pas été identifiés (VUS) à un moment donné, situation qui peut évoluer avec l'amélioration des technologies.

L'absence de référencement, donc de remboursement des tests génétiques pratiqués dans le privé est à noter. Cette anomalie est à corriger (Commission de la nomenclature).

Les médecins des centres de référence de maladies rares ont actuellement accès aux deux laboratoires de séquençage du génome (Paris Sequoia et Lyon Auragen) du Plan France Médecine Génomique 2025, ce qui représente un progrès notable. Il faut augmenter le partenariat avec les laboratoires nationaux de séquençage génomique à très haut débit. C'est dans ce cadre que le projet français Périgenomed en cours de développement (dépistage de 150-200 variations) prendra tout son intérêt.

Il est à souligner que les Territoires d'Outre-Mer n'ont pas accès actuellement à ces laboratoires contrairement aux départements ultra-marins.

### Le cas spécifique des enfants

Les retards diagnostiques en période néonatale sont un cas particulier, en relation avec la qualité et l'exhaustivité du dépistage. Malgré l'augmentation récente du nombre des pathologies dépistées à la naissance (actuellement 13), et des projets d'extension (9 supplémentaires). La France reste éloignée des stratégies développées par d'autres pays, comme l'Italie, en sachant ne pas négliger les questions éthiques posées par certains résultats (anomalies génétiques pouvant ne pas avoir d'expression clinique). La Haute autorité de santé ne s'est pas dotée d'une mission dédiée au diagnostic néonatal (DNN) et à la médecine préventive pédiatrique. L'évolution vers un DNN en biologie moléculaire est à anticiper dès à présent avec une mission dédiée et suffisamment dotée.

Il convient également de noter:

- les difficultés pratiques pour l'enfant malade, considéré souvent de manière négative (« fainéant », « distrait », « inadapté ») par son entourage familial et scolaire (enseignants, camarades de classe et même parents) avec comme conséquence une prise en charge retardée et des erreurs d'orientation devant certains troubles du comportement mal interprétés,

- l'absence de pédiatre, et même de généraliste référent, dans une proportion importante de la population, en particulier auprès des milieux défavorisés,
- la difficulté d'obtention de rendez-vous en milieu spécialisé, avec un délai de diagnostic et un retard important dans la prise en charge thérapeutique de ces enfants auxquels s'ajoutent la difficulté d'obtenir un rendez-vous chez un ou une orthophoniste et l'absence de prise en charge d'un bilan (coût entre 400 et 600 euros),
- l'insuffisance notoire du nombre de médecins et même d'infirmières scolaires (dans le primaire), rendent très faible la proportion d'enfants bénéficiant de la visite médicale obligatoire à l'âge de 6 ans,
- l'absence quasi-totale, dans les programmes de formation des enseignants scolaires, de la santé de l'enfant, et a fortiori des maladies rares, de l'intérêt d'un lien avec le PAI (Projet d'Accueil Individualisé de l'enfant), de l'utilité de l'existence d'auxiliaires de vie scolaire, des problèmes spécifiques liés à la diététique en milieu scolaire.

### Les apports et les limites du 3<sup>ème</sup> Plan National Maladies Rares (PNMR 3)

Les actions menées ont contribué à orienter et coordonner les données fournies, à les structurer en fonction de l'exercice (comme cela s'est fait pour le VIH) et à montrer la nécessité de former, de communiquer et l'importance de l'implication des associations.

Le PNMR 3 avait, parmi ses objectifs :

- de mieux articuler l'organisation des soins, la production des connaissances et le retour vers le patient,
- de structurer l'organisation de l'accès aux soins en filières fondée sur le réseau centres de compétence, centres de référence et de permettre de l'améliorer pour le plus grand nombre,
- de développer la formation initiale et continue des professionnels de santé

Les actions du Plan ont conduit à une augmentation du nombre des centres validés jusqu'à 473 centres de référence et 1251 centres de compétences, sous l'égide de 23 filières maladies rares permettant un maillage plus fin de l'ensemble du territoire. Ce réseau est relié aux centres de référence européens ERN au nombre de 24 dont 1/3 sont coordonnés par la France.

L'axe N°1 du Plan avait déjà pour but de réduire l'errance et l'impasse diagnostique en structurant et uniformisant la démarche diagnostique avec des évaluations annuelles fondées sur les informations venant de la Banque Nationale de Données des Maladies Rares (BNDMR).

En parallèle l'objectif a été de permettre de reconsidérer régulièrement le dossier des personnes en impasse diagnostique, les patients dans cette situation étant spécifiquement identifiés de manière anonymisée dans la BNDMR.

Malgré une réelle cohérence dans la politique ainsi définie et les nombreuses actions effectivement menées, des difficultés importantes demeurent :

- celles liées à la variabilité d'expression des maladies elles-mêmes, en particulier la gestion des doutes diagnostiques devant des symptômes en eux-mêmes non rares mais dont l'association est inhabituelle,
- les délais souvent très importants (6 mois à 1 an voire plus), pour obtenir des rendez-vous spécialisés avant même d'envisager un accès aux centres de compétence et de référence dont les délais de rendez-vous sont également allongés,
- un maillage territorial qui reste insuffisant, une structuration insuffisante voire absente dans les territoires d'outre-mer, en particulier la mise en place très lente et hétérogène des plateformes

d'expertise régionale qui ne sont pas toutes opérationnelles et dont les moyens sont souvent très insuffisants. Leur budgétisation reste encore mal définie (DGS, ARS ?),

- des difficultés budgétaires pour ouvrir les postes nécessaires, entraînant un recrutement insuffisant de spécialistes en tous genres, y compris de paramédicaux spécialisés,
- l'absence à ce stade d'harmonisation de la prise en charge médicale, l'absence de charte de fonctionnement des filières, l'absence de liens inter-filières,
- l'absence de plateforme permettant l'entrée directe des données en particulier pour les paramédicaux, les pharmaciens voire les malades eux-mêmes, l'accès aux entrepôts de données en santé, en particulier pour les extras-hospitaliers, la durée de conservation des données limitée à 30 ans rendant impossible des recherches transgénérationnelles.

### Rôle central de la BNDMR

La BNDMR s'est déployée en relations étroites avec les 23 filières et dans l'ensemble des 2191 centres déployés, avec environ 1500 utilisateurs actifs de l'application BaMaRa (mise à disposition par l'APHP) . Il existe une couverture donc presque totale de l'ensemble des acteurs spécialisés.

Les chiffres sont impressionnants : alors qu'en 2018 aucune donnée n'était remontée via les DPI, en 2023 on dénombre déjà 300 000 dossiers de patients saisis par cette interopérabilité. La BNDMR intègre près de 1 500 000 patients référencés alors qu'ils n'étaient que 145000 en 2018.

L'usage secondaire des données de BaMaRa est assuré par l'existence d'un entrepôt de données de santé, conforme au référentiel de la CNIL.

Les données collectées reposent sur le « SDM » (Set de Données Minimum), ayant inspiré les « CDE » (Common Data Elements) européens, et utilisent notamment la nomenclature Orphanet. Cette nomenclature permet d'identifier les maladies rares ce que ne permet pas les nomenclatures utilisées dans le PMSI.

Un lien existe entre la BNDMR et Orphanet, il existera demain avec les registres des Réseaux Européens de Référence : Orphanet peut donc être utilisée comme ontologie médicale pour le codage des diagnostics de maladies rares.

La BNDMR permet une détermination précise du nombre de patients par pathologie et permet également de référencer l'âge de survenue des premiers signes établis, l'âge du diagnostic et les délais apportés à la détermination de ce diagnostic. Le délai d'errance diagnostique par pathologie peut être ainsi mesuré.

Il existe un SDM « Génomique », co-construit avec les filières de santé maladies rares ainsi qu'un grand nombre d'acteurs (à la suite d'une grande concertation nationale), qui vise à collecter les techniques utilisées pour établir le diagnostic. Une interopérabilité avec les laboratoires de génétique moléculaire concernés facilitera le recrutement dans les essais cliniques.

Il existe enfin un SDM « Errance » signifiant impasse pour les patients non diagnostiqués avec une description phénotypique des symptômes très poussée.

Dans le cadre des nouvelles modalités d'accès aux médicaments (les accès précoces et compassionnels, notamment), un suivi en vie réelle de l'utilisation des nouveaux traitements et de leur intérêt thérapeutique peut être mis en place.

Plusieurs projets dans le cadre du Plan national Maladies Rares 4 (PNMR4) permettraient de développer le rôle central de la BNDMR :

- Un chaînage devrait pouvoir être établi avec l'Assurance maladie pour une meilleure compréhension du parcours de soins, en accord avec la CNIL. Le catalogue de bases liées au Système national des données de santé du Health Data Hub est un projet qui doit donc impérativement être relancé, et mené à bien.

Ce chaînage doit également intégrer les Maisons Départementales des Personnes Handicapées avec les codes Orphanet.

- Une application pour smartphone, « France Maladies Rares » sur la base d'un questionnaire rempli par les patients pourrait être développée, les interactions étant facilitées avec de l'IA.

- Une interaction avec les pharmaciens de ville pourrait être possible avec un retour sur l'aiguillage vers le bon centre, cela en relation avec le 4<sup>ème</sup> plan.

L'ensemble de ces activités représente un budget de 1,6 millions d'euros, modéré compte tenu de l'ensemble des activités exercées. En prenant en compte les besoins réels, un chiffre de 10 M d'euros devrait être considéré pour remplir toutes ces missions, et pour atteindre le recrutement a priori exhaustif de 3 millions de malades. Le recrutement de 100 assistants de recherche clinique serait à prévoir pour aider à la collecte des données. En septembre 2023 un budget complémentaire pour financer des assistants de recherche clinique a été débloqué.

#### Les ressources et les potentialités d'Orphanet

Orphanet est une base de connaissances avec différents types d'usage et ayant comme objectif d'informer, de sensibiliser et de former. Outre le répertoire de l'ensemble des maladies rares et l'actualisation des connaissances les concernant, c'est un outil permettant une approche synthétique fondée sur l'analyse des symptômes. Elle permet aussi une intégration dans le cadre du parcours de soins dans une approche algorithmique fondée sur une analyse rationalisée des dossiers médicaux.

Ce système fait appel à Orphadata qui permet le téléchargement de données, possibilité sous-utilisée en France, ainsi qu'une interopérabilité avec d'autres bases de données.

Le développement d'outils d'aide au diagnostic de maladies fondés sur la description de leurs signes cliniques rendra possible la mise à la disposition de cette information aux centres de référence, aux professionnels de santé et aux patients pour chaque maladie. Une information complémentaire pourra être donnée sur le centre de référence géographiquement concerné. Ainsi Orphanet deviendra un outil pour l'ensemble des acteurs y compris la médecine de ville. Des liens existent d'ores et déjà en particulier avec Maladies rares Info Services et les questions qui leur sont posées. En pratique, il serait utile que les informations d'Orphanet puissent être mises en ligne par symptômes et qu'une information puisse être donnée sur les parcours de soins envisageables.

Orphanet a développé une application dite RDK, Rare Disease Knowledge, permettant aux professionnels de santé une entrée par symptôme. L'application propose ensuite des pistes diagnostiques, et propose par une géolocalisation un centre de référence ou compétence à proximité. Ce projet n'a pas de financement pour pouvoir être développé et suffisamment diffusé.

L'Intelligence Artificielle va faire évoluer la pratique médicale avec le risque cependant d'erreurs si elle n'est pas utilisée par une personne qualifiée. Et ce sont probablement les malades ou parents

d'enfants malades qui seront en première ligne, seuls face à leur écran pour tenter d'obtenir un diagnostic.

Un autre projet en construction est destiné à faciliter l'évaluation des malades à des fins de compensation à partir de la détermination des impacts fonctionnels (handicap) des maladies rares, sur la base de la classification de l'OMS (ICF). Ces volets sont actionnables dans le cadre de la lutte contre l'errance diagnostique par la mise en œuvre d'outils adaptés et l'exploitation de la base de connaissances.

Ces différents aspects d'Orphanet sont méconnus et ne font pas l'objet d'un financement spécifique.

Le budget d'Orphanet n'est que de 3,2 M d'€, financés à 30% par l'Inserm (1/4 du personnel titulaire et en partie l'infrastructure technique). La dotation de la DGS est annuelle et n'est pas pérenne malgré la notoriété internationale de la base. Orphanet est en demande permanente de ressources ce qui est une situation anormale gênant sa mise à jour. L'Inserm a créé une base qui est devenue européenne et est en passe de devenir internationale. Une réussite à valoriser.

**Prenant en compte ces différents constats les Académies nationales de Médecine et de Pharmacie recommandent de :**

1- Sensibiliser la chaîne médicale et pharmaceutique à tous les niveaux :

. Grâce à une communication ciblée pour que le diagnostic de maladie rare soit évoqué devant des manifestations cliniques et/ou paracliniques inhabituelles ou inhabituellement associées.

. En améliorant, pour tous les professionnels de santé, la connaissance des maladies rares ainsi que celle de la structuration de leur prise en charge médicale au niveau national, dans la formation initiale (en particulier dans chaque spécialité médicale) et l'enseignement professionnel continu.

. En diffusant, auprès de l'ensemble des professionnels de santé et du public, l'information sur l'existence de plateformes d'information comme Maladies Rares Info Services et les plateformes d'expertise en région.

. En donnant à ces plateformes les moyens de se coordonner en termes de diffusion d'information, en lien avec les filières

2 - Faciliter l'accès aux plateformes régionales d'expertise :

. En orientant le malade vers une consultation spécialisée susceptible d'évoquer une maladie rare, et secondairement vers un centre de compétence ou de référence adapté.

. En réduisant les délais excessifs pour obtenir ces consultations spécialisées et les résultats des examens de génétique, en augmentant leur nombre et leur personnel, (y compris les conseillers en génétique, avec une politique salariale adaptée).

. En rendant lisible et coordonnant l'ensemble des activités relatives aux maladies rares (y compris sur le plan budgétaire) et en cartographiant ces parcours.

3- Sensibiliser les milieux scolaires en particulier les médecins et infirmières scolaires à l'existence de ces pathologies, à évoquer devant des enfants présentant un profil inhabituel physique (inaptitude à l'effort physique...) ou psychique (retards divers, troubles de la sociabilité..).

4- Renforcer le rôle central de la BNDMR et d'Orphanet en leur donnant les moyens budgétaires pérennes et stabilisés à la hauteur de leurs besoins que justifient leurs actions et leurs projets innovants au bénéfice des patients. Soutenir le développement de l'application RDK Rare Diseases et favoriser sa diffusion auprès des soignants de première ligne

5- Résoudre les difficultés de structuration des données informatiques et leur interopérabilité à tous les niveaux :

- . En facilitant la possibilité d'entrer des données par tous les professionnels de santé y compris paramédicaux :
- . En permettant autant que possible le croisement et l'accès à ces données tout en garantissant leur confidentialité.
- . En débloquent au plus vite le projet de catalogue du Health Data Hub qui empêche le développement d'études extrêmement utiles nécessitant l'appariement aux données du SNDS.
- . En réduisant les délais de réponse de la CNIL qui retardent le démarrage des travaux programmés.

6- Sensibiliser les structures en charge de l'élaboration du PNMR 4 sur ces constatations et ces recommandations.

Le Secrétaire perpétuel de l'Académie nationale  
de pharmacie,

Monsieur Frédéric BASSI



Le Secrétaire perpétuel de l'Académie nationale  
de médecine,

Professeur Christian BOITARD



Professeur Christian BOITARD  
Secrétaire perpétuel