



# MALADIES RARES: UN PLAN CONTRE L'OUBLI

Martine Versonne

Le qualificatif de «rare» qu'on applique à ces maladies n'empêche pas qu'on estime à plus de 30 millions le nombre de personnes touchées par les maladies rares en Europe.

Les maladies rares forment un tableau extrêmement varié d'affections et de patients. Longtemps oubliées par la médecine et les autorités, la concrétisation du Plan belge pour les maladies rares devrait faire évoluer les choses en améliorant la prise en charge des patients, leur qualité de vie et leur survie.

«Depuis quelques années, on dépiste de façon systématique chaque nouveau-né pour une vingtaine de maladies rares. Ici, le diagnostic est fait avant même d'avoir des symptômes: c'est un premier progrès qui a permis de diagnostiquer beaucoup de patients.»

## LEXIQUE...

**Bêta-thalassémie & drépanocytose:** maladies génétiques de l'hémoglobine se manifestant par une anémie chronique.

**Chorée de Huntington:** maladie neurodégénérative conduisant à la destruction des neurones de certaines régions du cerveau.

**Hémophilie:** anomalie héréditaire de la coagulation.

**Maladie des os de verre:** maladie génétique caractérisée par une fragilité osseuse et une faible masse osseuse à l'origine de fractures à répétition.

**Progeria:** maladie génétique caractérisée par un vieillissement prématuré débutant dès le plus jeune âge.

Bêta-thalassémie, drépanocytose, chorée de Huntington, hémophilie, maladie des os de verre, progeria... L'OMS estime qu'il existe environ 8.000 maladies rares dans le monde. Leur singularité et le peu de patients concernés par chacune d'entre elles font leur rareté. «Il est très difficile de faire une estimation du nombre de patients touchés par une maladie rare en Belgique: 60.000 à 100.000 personnes en souffriraient», précise le Pr Marie-Francoise Vincent (médecin-biologiste clinique, Institut de Duve et Institut des maladies rares, UCL).

«On a parfois parlé de 700.000! Je pense que ce chiffre est tiré de statistiques européennes tablant sur plus de 30 millions de personnes touchées en Europe. Il est basé sur le pourcentage de 6 à 8% de la population qui seraient concernés par les maladies rares, ce qui comprend la famille, les amis, etc.»

## ERRANCE DIAGNOSTIQUE

La plupart du temps, les patients doivent faire face à deux choses: un diagnostic tardif voire erroné et des traitements difficiles sinon inexistant. «Les maladies rares se caractérisent par la variabilité extraordinaire dans les présentations cliniques», ajoute le Pr Vincent. «Ce qui est très difficile, ce sont les patients qui ont des symptômes peu spécifiques (comme un retard de croissance...), communs à d'autres maladies plus fréquentes (comme l'autisme ou l'épilepsie)... Certains patients traînent pendant de nombreuses années, en courant d'un médecin à l'autre sans diagnostic».



## VOUS AVEZ DIT RARE?

**E**n Europe, une maladie est dite «rare» quand elle touche moins d'une personne sur 2.000. Elle est ultra-rare quand elle concerne moins d'une personne sur 50.000 (soit 10 à 200 patients en Belgique), voire 1/100.000. Ce qui en définitive concerne quand même pas mal de monde étant donné que ces affections sont très nombreuses et diversifiées.

Tous les systèmes peuvent être touchés: du cœur aux muscles, en passant par le squelette, la peau, le système nerveux, immunitaire... Dans 80% des cas, l'origine est génétique, mais elle peut aussi être immunitaire, infectieuse ou cancéreuse.

## ► A LA BELGE

Ces affections souffrent en effet d'un déficit de connaissances médicales et scientifiques. De leur côté, les patients ont beaucoup de mal à obtenir de l'information et à trouver les professionnels compétents. Certains ne recevront d'ailleurs jamais de diagnostic, leur affection restant une inconnue.

La difficulté du diagnostic est donc un point commun à toutes ces affections. Le dépistage néonatal a cependant changé la donne. «Depuis quelques années, on dépiste de façon systématique chaque nouveau-né pour une vingtaine de maladies rares. Ici, le diagnostic est fait avant même d'avoir des symptômes: c'est un premier progrès qui a permis de diagnostiquer beaucoup de patients.»

Côté traitement, les choses bougent aussi. Pour certaines maladies, un régime simple suffit (comme par exemple pour la phénylcétonurie, maladie en relation avec un trouble du métabolisme de la phénylalanine – acide aminé d'origine alimentaire – entraînant une accumulation de cette dernière dans l'organisme). Pour d'autres, rien n'existe. Entre ces deux extrêmes, des médicaments sont parfois disponibles, encore faut-il y avoir accès... «Là aussi, il y a des progrès. Quand un médicament est reconnu comme étant efficace, il est remboursé. Mais comme le nombre de patients est faible, il est difficile d'avoir des études cliniques», nuance-t-elle (lire l'encadré «Médicaments orphelins» en page 20).

Soucieuse de ces difficultés, l'Union européenne a exigé de ses États membres qu'ils mettent sur pied un Plan «maladies rares» pour 2013, destiné à améliorer la prise en charge de ces maladies dans toutes ses composantes: médicales, thérapeutiques et sociales. Dès 2008, la Belgique, via la fondation Roi Baudouin, y réfléchit. Ce travail aboutit à 42 recommandations qui auraient cependant coûté beaucoup trop cher... Le ministère de la Santé publique en a donc extrait 20 mesures qui correspondent au Plan belge pour les maladies rares, présenté début 2014 par la ministre Laurette Onkelinx. Ce Plan se subdivise en quatre domaines – Diagnostic et informations au patient; Optimisation des soins; Connaissances et information; Gouvernance et durabilité – et 20 Actions.

Où en est-on en 2017? Les choses se mettent progressivement en place et certaines actions sont bien avancées, comme la première concernant la biologie clinique, qui vise à permettre un meilleur remboursement des analyses spécifiques aux maladies rares. «On y est presque: l'Inami a accepté le budget...», commente le Pr Vincent.

L'Action 9 relative aux agréments pour la «Fonction maladies rares» a été mise en place. Par contre, la 11 sur l'établissement de nouveaux centres d'expertise rencontre plus de difficultés: «Chacun se dit expert: la Belgique compte ainsi 6 centres pour les maladies métaboliques... L'idéal serait que chaque hôpi-

tal ait un centre d'expertise pour un groupe de maladies précises.»

L'Action 10 prévoit des «Réseaux maladies rares»: «Saint-Luc, par exemple, a l'agrément pour 4 groupes de maladies rares qui ont des conventions avec l'Inami: la mucoviscidose, les maladies neuromusculaires, les maladies métaboliques et l'hémophilie. Le création de ces réseaux vise à rassembler patients, spécialistes et centres. La commission européenne a fait des appels à projets pour des réseaux européens, ERN (European Referent Network), rassemblant par maladies ou groupe de maladies, toute une série de centres dans de nombreux pays.»



## MÉDICAMENTS ORPHELINS

**U**n médicament est dit «orphelin» parce qu'il concerne une maladie tellement rare que sa commercialisation ne permettrait jamais de compenser le coût de la recherche et du développement. Il s'agit d'un médicament destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une maladie n'affectant pas plus de 5 personnes sur 10.000.



Le Plan prévoit aussi la tenue d'un «Registre central des maladies rares» (Action 16): «Il évolue très bien», se réjouit Anne-Françoise Vincent: «un logiciel permettant de comptabiliser les patients a été installé dans tous les centres de génétique, l'ISP centralise ces données.» Sur le plan de la diffusion de l'information, l'Action 17 commandant la création d'une branche belge d'Orphanet (portail d'information de référence sur les maladies rares et les médicaments orphelins) est aussi réalisée.

### EN ROUTE

Ainsi, si le Plan a pris du retard par rapport à l'agenda initial, les choses avancent. «On ne s'intéresse aux maladies rares que depuis 15-20 ans, ce n'est pas très vieux»,



**Le développement de centres d'expertise est l'une des priorités des patients touchés par une maladie rare. Les maladies rares affectent souvent plusieurs organes, si bien que seules des équipes d'experts et multidisciplinaires sont capables de les prendre en charge et d'instaurer un plan de soins.**

explique le Pr Lucien Koulisher (professeur honoraire, génétique humaine, ULg). «Le Plan belge a le mérite d'attirer l'attention sur les maladies rares et celle des médecins généralistes sur des symptômes qui peuvent paraître communs. Il ne faut pas dire que les médecins sont mal formés pour poser ces diagnostics, mais ils voient très rarement ce type de patients dans leur pratique.»

En 1999, le Parlement et le Conseil européens ont adopté un règlement visant à encourager l'industrie pharmaceutique à développer et à commercialiser des médicaments pour lutter contre les maladies rares. ▀

## SITES UTILES

- **www.orpha.net:** site international très complet, avec une division belge. On y trouve un inventaire et une classification des maladies rares et des médicaments orphelins, un répertoire de services experts (consultations, laboratoires, recherche, essais cliniques, associations de patients, etc.)...
- **RaDiOrg.be:** Rare Diseases Organisation, association qui chapeaute les associations belges,

pour que la voix des patients soit entendue par les responsables politiques. Elle suit l'évolution du Plan belge maladies rares.

- **rarediseases.wiv-isp.be:** site «maladies rares» de l'Institut de santé publique qui s'occupe notamment du Registre central des maladies rares.
- **www.luss.be:** Ligue des usagers des services de santé

- **rd-b.be:** Rare Disorders Belgium: association d'information et de défense des patients.
- **rareconnect.org:** sorte de Facebook qui met en relation les patients du monde entier.
- **www.eurordis.org:** fédération européenne pour les maladies rares qui regroupe 687 associations de patients dans 63 pays.
- **ec.europa.eu, rare diseases:** site de l'Union européenne.

ARTICLE RÉALISÉ AVEC LE SOUTIEN DE SANOFI GENZYME

# MALADIE DE GAUCHER

## UN DIAGNOSTIC PRÉCOCE EST IMPORTANT POUR ÉVITER DES LÉSIONS IRRÉVERSIBLES

Heidi Van de Keere

Caroline n'avait pas trois ans lorsque les médecins lui ont diagnostiqué la maladie de Gaucher, une maladie métabolique rare.

Pendant son enfance et son adolescence, elle s'est rendue à l'hôpital deux fois par mois pour recevoir une perfusion qui permettait de contrôler l'affection.

L'été dernier, elle a pu passer à une médication orale, rendant le traitement plus confortable. Caroline est aujourd'hui âgée de 25 ans et préside le groupe de travail Maladie de Gaucher au sein de l'association de patients BOKS (Organisation belge pour les personnes atteintes d'une maladie métabolique).

au niveau du foie et de la rate. «*Toutefois, le problème peut également survenir au niveau des yeux, des os ou même, du cerveau*», explique Caroline. La rareté de cette maladie et les symptômes peu spécifiques font qu'elle n'est pas facilement détectée. Il aura fallu longtemps avant qu'un traitement efficace ne soit disponible.

Les choses ont changé au milieu des années 1990, lorsqu'un traitement de substitution enzymatique administré par perfusion a été mis à disposition. «*J'ai été la première en Belgique à recevoir ce traitement. Grâce à lui, l'affection est relativement bien restée sous contrôle. Mon foie et ma rate sont de nouveau normaux, mon sang reste relativement stable et mes os sont indemnes.*»

### ► TU AS BONNE MINE!

Chez Caroline, l'affection est sous contrôle. «*Cela ne veut pas dire que je n'ai plus aucun symptôme. C'est surtout la fatigue qui reste assez dérangement. Je voudrais faire des tas de choses et souvent, ce n'est pas possible et je dois m'adapter.*» En plus, l'entourage ne comprend pas toujours. «*J'entends toujours: "Tu as l'air en forme."* Les gens ne connaissent pas la maladie puisqu'elle est rare. Par ailleurs, en me regardant, personne ne peut deviner que je souffre de cette affection. Ça ne rend pas toujours les choses faciles.»

Un point négatif était, jusqu'à l'an passé, que le traitement était uniquement disponible sous perfusion. «*Depuis la maternelle, je me rendais tous les 15 jours à l'hôpital pour recevoir ma perfusion.*» Est-ce que Caroline se posait beaucoup de questions lorsqu'elle était enfant? «*Pas vraiment. Évidemment, ce n'était pas très gai de devoir chaque fois se faire 'piquer', mais on apprend à vivre avec. Cela dit, après toutes ces années, les perfusions bimensuelles ont fini par devenir pesantes et difficiles à combiner avec mes études. L'été dernier, j'ai pu passer à la médication orale. Elle constitue une bonne alternative, du moins en ce qui me concerne. Désormais, je prends un comprimé matin et soir. C'est nettement plus confortable. Une réelle amélioration.*» ►

### PLUS D'INFOS

Étant donné qu'il s'agit d'une maladie rare, encore peu connue, l'association belge BOKS ([www.boks.be](http://www.boks.be)) a mis sur pied un groupe de travail «maladie de Gaucher» dont Caroline est la présidente. «*L'objectif est de réunir des malades et des prestataires de soins pour partager des informations, mais aussi de participer à des réunions européennes pour se tenir informé de ce qu'il se passe ailleurs dans le monde concernant cette maladie, et ramener ces informations en Belgique pour les partager avec les patients.*»



La maladie de Gaucher est une maladie métabolique héréditaire rare. Elle est causée par un déficit enzymatique en glucocérébrosidase résultant d'une anomalie génétique: les glucocérébrosides, un produit du métabolisme lipidique, ne sont pas correctement dégradés et s'accumulent dans l'organisme. Chez Caroline, cette accumulation se concentrait surtout

# C'EST QUOI UNE

UNE MALADIE EST DITE RARE LORSQU'ELLE

## COMBIEN DE PERSONNES?

Collectivement, les patients atteints de maladie rare représentent entre 6 et 8% de la population de l'UE,

dont  
60.000 à 100.000  
personnes  
en Belgique

**75%** des maladies rares touchent les enfants.

Parmi les patients atteints de maladies rares, **1 sur 3** décède avant l'âge de 5 ans.



**1 patient sur 3**  
décède avant  
l'âge de 5 ans

On dénombre  
quelque **7.000**  
maladies  
rares

Si toutes les personnes atteintes d'une maladie rare habitaient dans un même pays, celui-ci serait le 3<sup>e</sup> pays le plus peuplé de la planète.

Les symptômes de nombreuses maladies rares peuvent déjà être visibles à la naissance ou apparaître au cours de l'enfance. Cependant, plus de 50% des maladies rares ne sont visibles qu'à l'âge adulte.

**80%** sont  
d'origine  
génétique

Les maladies rares sont des affections graves, souvent chroniques et progressives. 36% des patients atteints d'une maladie rare se voient contraints d'interrompre leurs activités professionnelles ou de les diminuer drastiquement.

# MALADIE RARE?

TOUCHE MOINS D'UNE PERSONNE SUR 2.000.

## DIAGNOSTIC: LE PARCOURS DU COMBATTANT



Avant d'obtenir un diagnostic exact, 44% des patients belges souffrant d'une maladie rare ont reçu un autre diagnostic, ayant entraîné des traitements inadaptés chez 75% des patients, y compris des soins médicaux (36%), chirurgicaux (12%) et psychologiques ou psychiatriques (7%).

Au cours de la recherche du diagnostic, 22% des patients belges souffrant d'une maladie rare ont consulté plus de 5 médecins avant de recevoir le diagnostic correct, 7% ont consulté plus de 10 médecins.

Source: «Recommandations et propositions de mesures en vue d'un plan belge pour les Maladies Rares. Rapport final», Fondation Roi Baudouin, p. 30.

## LES CÉLÉBRITÉS

**Syndrome de Marfan**  
(trouble génétique qui touche le tissu conjonctif du corps)

> Le président Abraham Lincoln



> Le président Charles de Gaulle



**Céphalée de Horton**  
(ou céphalée en grappe)

> Daniel Radcliffe,  
acteur principal de Harry Potter



JStone /  
Shutterstock, Inc

**Maladie d'Addison**  
(insuffisance des glandes cortico-surrénales)

> Le président John F. Kennedy



Sources  
<https://rarediseases.wiv-isp.be/fr>  
<http://www.eurordis.org>

AVEC LE SOUTIEN DE **SANOFI GENZYME**

## LE DIAGNOSTIC, UN COUP DUR

MAIS  
AUSSI  
UNE  
FORCE

Interview de Maureen Holvoet  
(Centre d'hérédité humaine de la KU Leuven),  
par Heidi Van de Keere

«Le diagnostic est un moment crucial pour les parents: en dépit de leur peine, il leur permet de retrouver une certaine tranquillité et leur donne la force d'avancer.»

En raison précisément de leur rareté et de l'absence de lien apparent entre les symptômes observés durant la phase initiale, le diagnostic des pathologies rares se fait souvent attendre. *«Et même si bon nombre de ces maladies rares sont actuellement incurables, leur diagnostic constitue une étape cruciale,»* explique Maureen Holvoet. *«En effet, après des années d'incertitude, le diagnostic permet de retrouver une certaine tranquillité et la force d'avancer, tout en ouvrant la voie à un traitement plus adapté.»*



**Maureen Holvoet**  
(Centre d'hérédité humaine  
de la KU Leuven)



Maureen Holvoet travaille depuis plusieurs années déjà pour le *Centrum voor menselijke erfelijkheid* (Centre d'hérédité humaine de la KU Leuven) en tant que conseillère génétique. *«Dans le cadre de mon travail, je suis essentiellement confrontée à des pathologies rares héréditaires, qui peuvent souvent être identifiées génétiquement et se manifestent généralement dès la petite enfance.»* Toutes ces pathologies sont rares, ce qui signifie qu'elles touchent moins d'1 personne sur 2.000. Mais ensemble, ces pathologies constituent un groupe relativement important. Selon Maureen Holvoet, une partie d'entre elles sont connues sur le plan génétique: nous connaissons et sommes capables d'identifier l'anomalie génétique à l'origine de la maladie.

#### ► POURQUOI MON ENFANT?

Le développement d'une maladie héréditaire rare est souvent le fait du hasard. *«L'on sait aujourd'hui que nous sommes tous porteurs d'au moins 7 ou 8 gènes déficients susceptibles de déclencher une pathologie rare. S'agissant essentiellement de gènes récessifs, la maladie en question ne se manifeste jamais dans la plupart des cas. À moins que l'on ne tombe sur un partenaire ayant le même gène déficient. Dans ce cas, les*

chances que l'enfant développe la maladie sont d'une sur quatre», poursuit Maureen Holvoet. Elle ajoute que le risque est nettement supérieur au sein de certaines communautés. «C'est notamment le cas dans les communautés où les mariages entre cousins sont plus fréquents, et où les correspondances génétiques sont donc plus nombreuses entre les partenaires. Ainsi, les cousins partagent un gène sur huit. Dès lors, en cas de gènes déficients, le risque qu'un enfant développe une maladie héréditaire rare est nettement plus élevé.»

### ▶ LA TECHNIQUE PROGRESSE MAIS LE CHEMIN EST ENCORE LONG

Précisément en raison de la rareté de ces pathologies, les médecins mettent parfois du temps à chercher de ce côté. En outre, a fortiori durant la phase initiale de la maladie, toutes sortes de symptômes isolés peuvent apparaître et le lien entre ces symptômes n'est pas toujours clair. Par conséquent, le bon diagnostic se fait souvent attendre. Maureen Holvoet insiste toutefois sur les progrès notables réalisés ces cinq dernières années sur le plan de la technique permettant de décoder les maladies héréditaires. «Plus qu'une évolution, l'on peut presque parler de révolution.» Elle précise néanmoins que bon nombre de ces anomalies génétiques ne peuvent toujours pas être identifiées à l'heure actuelle. «D'une part, nous pouvons et nous voulons dire aux gens que la science progresse à un rythme effréné. Les gens entendent et lisent cela également dans les médias et se mettent à espérer. D'autre part, nous devons également leur faire comprendre qu'il y a encore beaucoup de choses que nous ne savons pas ou que nous ne pouvons pas faire. C'est important qu'ils en aient conscience, même si cela peut s'avérer très frustrant.»

### ▶ DES SENTIMENTS CONTRADICTOIRES...

Le chemin parcouru jusqu'à ce qu'un diagnostic soit enfin posé est souvent long pour les parents, qui passent par toutes sortes de sentiments. «Lorsque vous vous rendez compte qu'il y a quelque chose qui ne va pas chez votre enfant, qu'il n'est pas tout à fait comme vos autres enfants ni comme les enfants de votre sœur... Puis que l'on vous rassure, vous essayez de vous convaincre qu'il n'y a rien d'anormal, que vous vous êtes peut-être fait du souci pour rien. Mais au plus profond de vous, cette inquiétude persiste et vous n'êtes pas tranquille.» Selon Maureen Holvoet, ces sentiments contradictoires, entre lesquels les

parents sont parfois déchirés pendant des années, peuvent s'avérer très éprouvants pour une famille.

### ▶ ÉCOUTER LA MAMAN

«Si une maman se fait du souci parce qu'elle pense que quelque chose ne va pas chez son enfant, écoutez-la!» Tel est le message principal que Maureen Holvoet souhaite faire passer aux prestataires de soins. En effet, le nombre de mamans qui inventent des symptômes chez leur enfant est minime. Le médecin traitant peut offrir un soutien important aux parents inquiets du développement de leur enfant et les renvoyer vers le pédiatre si nécessaire. Souvent, ils atterrissent ensuite, par l'intermédiaire du pédiatre, dans un centre d'hérédité humaine, où des experts pourront les conseiller et étudier les troubles du développement observés.

### ▶ UN COUP DUR MAIS AUSSI UNE FORCE

La plupart des maladies rares sont incurables à ce jour, et certaines se caractérisent par une évolution progressive. Dès lors, un tel diagnostic est un coup dur pour les parents, qui sont souvent atterrés. «Toutefois, il est important pour eux de pouvoir enfin mettre un nom sur la maladie dont souffre leur enfant», insiste Maureen Holvoet. «Il s'agit d'un moment crucial pour les parents: en dépit de leur peine immense,

le diagnostic leur permet de retrouver une certaine tranquillité et la force d'avancer. En outre, la pathologie ayant été identifiée, il est désormais possible de définir un traitement mieux adapté.»

### ▶ LE CONSEIL GÉNÉTIQUE

En tant que conseillère génétique, Maureen Holvoet accompagne les parents d'enfants souffrant d'une maladie héréditaire (rare). «Nous discutons notamment du diagnostic génétique, du mécanisme de transmission, etc. Nous recherchons ensemble des informations concernant la maladie et les soins pouvant être dispensés.» Les parents peuvent également se rendre dans un centre de génétique médicale pour déterminer le risque de transmettre à nouveau la même maladie lors d'une prochaine grossesse. «Dans le cas de pathologies récessives, ce risque est en effet de 1 sur 4 en cas de nouvelle grossesse.» Toutefois, dans la plupart des cas, l'anomalie génétique n'est pas transmise. «Lorsque l'anomalie génétique a pu être identifiée chez l'enfant atteint de la maladie, les parents peuvent également être contrôlés. S'il s'avère qu'ils ne sont pas porteurs de la maladie, ils peuvent être rassurés quant à une nouvelle grossesse. Souvent, les parents s'inquiètent aussi du risque pour leurs enfants et petits-enfants. Très souvent, nous pouvons également les rassurer sur ce point», conclut notre interlocutrice. ▶

