

PARTICULARITÉS DU PROTOCOLE DE RENDU DES RÉSULTATS D'UN DIAGNOSTIC ULTRA-RARE



PRÉAMBULE

Les diagnostics ultra-rares dans le cadre des maladies du développement sont en général des pathologies nouvellement décrites en lien avec l'arrivée des nouvelles technologies en génétique, la CGH-array puis les techniques de séquençage haut débit. Pour les micro-réarrangements chromosomiques non récurrents, il existe tellement de combinaisons possibles que chaque patient est en général unique. Les nouvelles pathologies monogéniques n'ont pas été décrites sur le plan clinique préalablement et le (ou les) gène(s) identifié(s) depuis peu de temps. En conséquence, **un tout petit nombre de malades** bénéficie d'un diagnostic à travers le monde pour une entité donnée.

L'étape de rendu des résultats est donc difficile pour les professionnels puisque les informations qu'ils ont à disposition pour la famille sont beaucoup moins importantes que celles que les généticiens ont l'habitude de commenter en consultation. Les attentes des parents en termes de pronostic, de prise en charge adaptée, d'information, de recherche, et de possibilités de contacts avec d'autres patients sont souvent très élevées et les réponses apportées peuvent s'avérer nettement réduites dans ce contexte. Il n'est pas rare que les parents expriment même une forme de déception au décours de ce type d'annonce diagnostique. La quête d'information, en particulier via internet, peut s'avérer difficile, décevante, voir délétère, avec des difficultés majeures à identifier ce qui correspond à la pathologie qui les concerne, devant la complexité scientifique.

Ainsi, afin de **répondre au mieux aux attentes des familles**, il convient de **préparer l'annonce** d'un diagnostic ultra-rare, tant en amont d'un test pangénomique, qu'au moment du rendu des résultats et à distance.

Ce document est réalisé dans un but de partage d'expérience au sein de la filière AnDDI-Rares. Il complète le document « Guide de la consultation de Médecine Génomique » (<http://anddi-rares.org/assets/files/guide-consult-med-genomique.pdf>)

PRÉPARATION D'UN DIAGNOSTIC ULTRA-RARE LORS DE LA CONSULTATION DE PRESCRIPTION D'UNE ANALYSE PANGÉNOMIQUE

Les étapes de la consultation de génétique pré-test peuvent être trouvées dans le guide de la consultation de médecine génomique (<http://anddi-rares.org/assets/files/guide-consult-med-genomique.pdf>).

En plus des étapes classiques, la préparation d'un résultat d'un diagnostic ultra-rare va comprendre les points suivants lors de l'explication des implications d'un éventuel résultat positif :

- Il sera rappelé l'intérêt d'un résultat positif : pour le conseil génétique ou le diagnostic prénatal, en termes d'identification de la cause de la pathologie et de son mode de transmission, pour rejoindre d'autres familles, pour participer à la recherche.... **En revanche, il sera précisé qu'il ne sera pas toujours possible que le diagnostic biologique débouche sur un nom clairement**

évocateur d'une pathologie pour les familles et aisément transmissible et connu pour des tiers professionnels ou familiaux. Le diagnostic étiologique se limitera souvent à la description moléculaire du variant génique identifié ou de l'anomalie chromosomique, c'est-à-dire à une succession de chiffres et de lettres dont les familles peuvent parfois avoir du mal à se saisir. À cet effet, il existe actuellement des réflexions au sein des équipes de génétique au niveau international qu'il conviendra de suivre, pour savoir si des noms de pathologie doivent être privilégiés ou non, compte tenu de la variabilité phénotypique extrême que l'on peut parfois rencontrer en lien avec des variants pathogènes dans un gène donné. Les associations de patients ont pu également se prononcer sur ce point (voir encadré).

“ Pour les parents, de manière générale, nous constatons que donner un « nom » est plus concret pour eux, pour pouvoir s'identifier à quelqu'un, plutôt qu'à une série de lettres, de chiffres, ou délétion x ou y avec des chiffres, d'autant que le résultat est issu d'un séquençage à haut débit. C'est comme si on leur parlait dans une autre langue – un nom/prénom c'est plus humain, cela fait appel à une histoire – un chercheur/une découverte. ”

Isabelle Marchetti, Présidente de l'association Valentin-APAC

- Il sera également précisé **qu'il ne sera pas toujours possible de pouvoir informer précisément sur la symptomatologie attendue**. En effet, si une pathologie est décrite depuis très peu de temps, cela signifie, le plus souvent, qu'elle n'était pas reconnaissable cliniquement avant le regroupement de patients sur des bases moléculaires. Ainsi, l'hétérogénéité clinique peut être beaucoup plus importante ou la pathologie extrêmement rare.

En conséquence, des données ne pourraient être disponibles que chez un petit nombre de patients (parfois inférieur à 10), avec des tranches d'âge souvent en petits effectifs, limitant les connaissances à plus long terme. Il est utile d'ajouter que cela n'est pas figé dans le temps. Si aujourd'hui peu de maladies sont diagnostiquées grâce à ces nouvelles techniques, dans un futur proche, les connaissances évolueront.

Ainsi, chaque personne peut participer à l'amélioration des connaissances, avec un suivi régulier au sein de son centre expert référent. Il est également important de rappeler qu'il ne sera **pas toujours possible de trouver des informations via internet** compte tenu de la rareté

de la pathologie ou du caractère très récent des découvertes scientifiques. Ces informations, si disponibles, seront très souvent en anglais. Vouloir procéder à leur traduction automatique peut être hasardeux compte tenu d'une terminologie médicale et génétique spécifique.

“ Dans les recherches des personnes par internet, l'approximation d'un résultat à un ou deux chiffres ou lettres près, par méconnaissance de la nomenclature génétique, peut être néfaste et aboutir à des données qui ne concernent pas le patient. Par exemple, une anomalie dans le gène FOXP1 ne donne pas les mêmes conséquences que dans le gène FOXP2, une duplication 15q22 ne donne pas la même conséquence que la duplication 15q24. Nous entendons souvent les familles nous dire «c'est presque pareil». Mais c'est complètement différent en réalité. En fait, par méconnaissance il existe une confusion pour bien des familles, entre la logique numérique ou le champ lexicale et la nomenclature génétique. ”

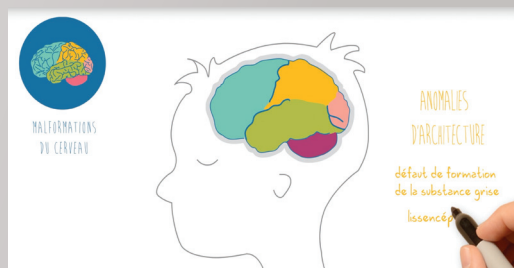
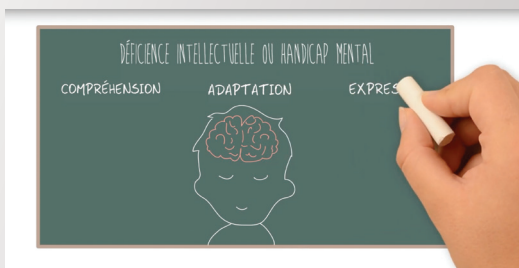
Isabelle Marchetti, Présidente de l'association Valentin-APAC

Il n'existera pas, la plupart du temps, **d'association regroupant des patients ayant la même pathologie**. Toutefois, les patients peuvent rejoindre une association plus généraliste (voir encadré dans la section « rendu des résultats ») ou créer eux même un regroupement. Enfin, il est toujours important de rappeler qu'il est **très rare qu'un résultat génétique puisse aboutir à un traitement spécifique**, et qu'à ce jour une mutation d'un gène ou une anomalie chromosomique ne peut se modifier dans toutes les cellules du corps,

en particulier les maladies touchant le cerveau (voir encadré : les films « Déficience intellectuelle : de la recherche au traitement »). La prise en charge est souvent mise en place en fonction des symptômes présentés par l'enfant. Cette prise en charge sera adaptée au cas par cas, selon les connaissances et les bilans dont on dispose. En effet, tout ne se résume pas au diagnostic génétique : chaque patient a ses capacités, ses atouts et ses difficultés, qui vont guider praticiens et parents dans cette prise en charge.

Les Films « Déficience intellectuelle : de la recherche au traitement » permettent d'aborder simplement, pour les familles, pourquoi il est difficile d'envisager un traitement spécifique pour un enfant atteint de déficience intellectuelle.

<http://anddi-rares.org/le-centre-de-documentation/les-documents-anddi-rares.html>



Il est important que tous ces points soient abordés en amont de la prescription de l'examen génétique afin d'éviter des attentes ou espoirs démesurés voire idéalisés autour du diagnostic étiologique de la part des familles, qui souhaitent souvent un pronostic de développement, ce que le résultat ne permettra pas, ou pas de manière précise. Quoiqu'il en soit, il

est important d'anticiper le fait qu'il reste toujours des questions ouvertes ou sans réponse même après un diagnostic. Cette absence de certitudes, au-delà de l'anxiété parentale qu'elle peut parfois entretenir, a aussi le mérite de laisser l'avenir de l'enfant plus ouvert, ainsi que son accompagnement par la famille et les professionnels de santé.

LA CONSULTATION DE RENDU DES RÉSULTATS

Se référer également au guide de la consultation de médecine génomique pour le rendu des résultats (<http://anddi-rares.org/assets/files/guide-consult-med-genomique.pdf>).

Lors d'un rendu d'un diagnostic ultra-rare, compte tenu des limites de l'information disponible, il est important de pouvoir mettre les familles dans une démarche participative pour **pallier aux déceptions en lien avec les limites des connaissances**. Ainsi, cette consultation doit être **préparée**, et le clinicien réalisant le rendu de résultats doit à cet effet avoir recherché toutes les informations disponibles dans la littérature et sur internet pour donner le maximum d'informations à la famille. Idéalement, ces informations doivent être colligées dans un document spécifique qui pourrait être remis au patient à sa demande. Alternativement, ces données peuvent être mentionnées dans le courrier de consultation.

Ce document pourrait comprendre si cela est possible (voir tableau à la fin de ce document) :

- Les noms des spécialistes qui pourraient être sollicités pour la prise en charge du patient
- Les investigations nécessaires
- Les éventuelles modifications de prise en charge, avec les impacts en termes de surveillance, de prévention et de traitement
- Les implications pour la famille
- Les connaissances sur le gène ou l'anomalie chromosomique en question, à l'aide de l'ensemble des articles connus qu'il conviendrait de commenter au patient
- L'identification de données facilement compréhensibles pour les patients, et éventuellement en français si elles existent
- L'existence de communautés de patients (association de patients, communauté RD-Connect, ...), avec les liens de ces supports ; des pages Facebook peuvent exister, mais il

est important de rappeler qu'elles diffusent en général des informations non validées sans vérification du contenu scientifique ; (la présence du label Hon Code, d'un conseil médical ou scientifique, d'un site rattaché à une association loi 1901 officiellement déclarée, peut permettre de faire une première sélection) ; éventuellement considérer la mise en contact avec des familles, idéalement via la création d'un forum sur le site de Maladies Rares Info Services (contact : info-services@maladiesraresinfo.org), qui sera ensuite relayé par la filière AnDDI-Rares

- Le lien www.orpha.net, où plusieurs informations peuvent être disponibles si le gène ou l'anomalie chromosomique y sont répertoriés
- Le nom d'un expert clinique national ou international sur cette pathologie, et/ou d'un chercheur référent s'ils existent
- L'existence de projets de recherche sur la pathologie, avec une proposition de participation lors de la consultation post-annonce des résultats en cas de besoin de prélèvements pour avancer dans la compréhension de la pathologie
- Eventuellement l'existence d'essai thérapeutique en cours ou en discussion le cas échéant
- Proposer à la famille de participer à des actions de recherche participative en cas de déficience intellectuelle, en rentrant les données sur le réseau Genida (<https://genida.unistra.fr/>)

Ces points pourront être repris lors de la consultation post-annonce qui est fortement recommandée. En effet, il n'est pas rare que le patient / ses parents ne soient pas en capacité d'entendre toutes les informations délivrées lors de l'annonce du diagnostic. Il faudra refaire le point dans un deuxième temps et répondre à leurs questions en repartant de ce qu'il(s)/a (ont) retenu et compris.

VERS QUELLE(S) ASSOCIATION(S) SE TOURNER EN L'ABSENCE D'ASSOCIATION SPÉCIFIQUE ?

A noter qu'en l'absence d'association ou de groupe de discussion, il existe plusieurs associations généralistes :

- ***l'association « sans diagnostic et unique »***

(www.asdu.fr / contact@asdu.fr) a été mise en place en France pour les patients sans diagnostic mais également les patients porteurs de pathologies ultra-rares pour lesquelles il n'existe pas d'association. Cette association peut également accueillir des groupes ciblés sur des pathologies données qui se créeraient à l'avenir dans le but de rassembler les forces sur les diagnostics ultra-rares. Ces initiatives doivent être mentionnées aux parents car le caractère très rare du diagnostic peut parfois accentuer le sentiment de solitude qu'ils ressentaient déjà en l'absence de diagnostic.

- ***l'association Valentin APAC***

(www.valentin-apac.org / contact@valentin-apac.org) fédère les familles touchées par des anomalies chromosomiques, quels que soient les chromosomes concernés.

- ***il est également possible de rejoindre une association transversale, qui regroupe les familles selon les conséquences les plus marquées chez le patient, telles que l'épilepsie, les troubles du spectre autistique, les maladies neuromusculaires, etc.***

Il est également important de transmettre des informations sur le plan administratif, et discuter avec la famille quand le nouveau diagnostic doit être transmis à la MDPH (Maison départementale des personnes handicapées), en fonction des calendriers de leurs dépôts de dossiers. De même, il faut informer les parents du fait qu'ils peuvent avoir droit à 2 jours de congés dans la législation privée à l'issue du diagnostic ou à distance (et équivalent en jours « enfant-malade » dans le public). Différents droits existent et sont résumés dans le Cahier d'Orphanet « Vivre avec une maladie rare en France - Aides et Prestations » de décembre 2019 :

www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Vivre_avec_une_maladie_rare_en_France.pdf

A noter enfin que certains gènes identifiés sont connus dans le domaine de la cancérologie lorsqu'ils sont mutés au niveau d'une tumeur. Nous avons appris par la littérature internationale que les recherches sur internet ont pu entraîner une confusion auprès des familles, les menant à penser que leur enfant peut présenter un risque de cancer, et que ce risque n'avait pas été transmis par le corps médical pour ne pas les inquiéter. Il est donc très important d'échanger avec eux sur ce point

pour une bonne compréhension.

Il en est de même pour les anomalies chromosomiques constitutionnelles : certains parents après recherche sur Internet, découvrent des informations sur les anomalies « acquises » liées au cancer, source de confusion.

Pour les mêmes raisons de recherche d'information sur internet, le concept d'expressivité variable doit être mentionné car il est particulièrement vrai dans les diagnostics ultra-rares. Il faut clairement expliquer aux familles que l'information trouvée sur internet peut être différente des difficultés qu'ils rencontrent au quotidien.

Il faut rappeler que chaque être humain est unique, que les symptômes listés chez l'un n'impliquent pas qu'un autre enfant les développera tous : chacun réagit différemment selon son patrimoine génétique et son environnement.

Un accompagnement psychologique doit être particulièrement proposé à ces familles, pendant et au décours de l'annonce. En cas de besoin, les personnes de l'équipe impliquées dans l'annonce peuvent trouver un lieu d'échange auprès de l'équipe pluridisciplinaire du centre expert.

APRÈS L'ANNONCE DES RÉSULTATS

De nouveau, se référer au document de guide de consultation de diagnostic génomique (<http://anddi-rares.org/assets/files/guide-consult-med-genomique.pdf>).

Il est important que la famille reçoive un compte rendu écrit de la consultation mentionnant clairement les résultats du diagnostic primaire et son utilité clinique, ainsi que l'ensemble des points abordés.

Il est particulièrement important de fixer les modalités de suivi au sein de l'équipe de génétique. Un rendez-vous post-diagnostic peut être fixé, avec un calendrier en fonction des habitudes de l'équipe. Cette consultation peut permettre aux familles de poser les questions qui ne surviennent pas forcément toujours le jour de l'annonce, et de

donner plus de précisions sur les informations connues dans un second temps, si cela n'avait pas été jugé approprié lors de la consultation de rendu des résultats.

L'intérêt d'une consultation plus à distance (1 an après le rendu) paraît indispensable pour reprendre les interrogations des familles et pour pouvoir donner les nouvelles informations qui seraient disponibles dans la littérature dans l'année qui suit le résultat. En effet, l'évolution des connaissances peut être très rapide dans les années qui suivent l'identification d'un nouveau gène. Cela peut être plus aléatoire pour les anomalies chromosomiques non récurrentes, qui sont souvent uniques, cependant, le suivi à long terme est important pour le conseil génétique et la transition enfant-adulte.

CONCLUSION

Les particularités d'un rendu de résultat de pathologie ultra-rare doivent mener à une procédure adaptée d'annonce des résultats pour répondre au mieux aux attentes des familles. Cette consultation doit être particulièrement préparée, et l'information doit être accompagnée. Il est important que la famille ne se sente pas encore plus isolée et perdue qu'avant l'annonce d'un diagnostic ultra-rare.

Les points à retenir concernant cette annonce sont :

- d'une part, que les familles entrent dans une phase active pour la prise en charge et l'application de leurs droits,
- d'autre part, qu'elles soient informées des possibilités de dynamique participative pour faire progresser globalement les connaissances pour le bénéfice de toutes les familles.

Groupe de rédaction et de relecture

Médecins généticiens : Laurence FAIVRE, Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes malformatifs, CHU de Dijon ; Sylvie ODENT, Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes malformatifs, CHU de Rennes ; Florence PETIT, Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes malformatifs, CHU de Lille ; Martine DOCO FENZY, Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes malformatifs, CHU de Reims

Psychologue clinicienne : Françoise HOUDAYER, Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes malformatifs, HCL Lyon

Associations : Magali PADRE, association Sans diagnostic et unique ; Isabelle et Thierry MARCHETTI, association Valentin APAC

Remerciements : Professeur Kym Boycott, pour avoir échangé sur les réflexions sur un protocole d'annonce diagnostique au Canada.

PROPOSITION DE CONTENU D'INFORMATION À DONNER AUX FAMILLES SELON LE PROTOCOLE DE RENDU D'UN DIAGNOSTIC ULTRA-RARE (INSPIRÉ DU TRAVAIL DU PR KYM BOYCOTT)

GÉNÉRAL	DÉTAILS	ACTION
Nom	Nom et synonymes	Par exemple, lien vers un site de référence en génétique ou une autre ressource pour obtenir des renseignements exacts et conviviaux pour les patients.
Cause	Gène, variant, fonction biologique, ou anomalie chromosomique	
Caractéristiques cliniques	Bref résumé de la pathologie	
Prévalence/nb cas connus		
Mode d'hérédité/ Récurrence		
SOINS	DÉTAILS	ACTIONS
Équipe de soins	Médecins et spécialistes, paramédicaux, nouveaux référents	Générer une liste ; mettre en lien avec les nouveaux référents
Prise en charge	Surveillance, prévention, traitement, conseil génétique, DPN/DPI	Les investigations déclenchées par le diagnostic
Information de la famille	Toute incidence sur les membres de la famille en ce qui concerne l'évaluation, le dépistage et la surveillance	Envisager une lettre pour la famille
RECHERCHE	DÉTAILS	ACTIONS
Histoire naturelle	L'expert de la maladie peut connaître une cohorte	Envisager de faire une nouvelle série de cas ou y participer; envisager une interrogation RareConnect auprès des patients ; faire la démarche Adopt a Gene ; proposer à la famille une démarche via Genida en cas de déficience intellectuelle
Essais cliniques	Prendre connaissance s'il existe une étude déclarée sur le site clinicaltrials.gov	Connexion avec l'équipe de coordination
Mécanisme de la maladie	Scientifique international	Envisager la participation à une étude de recherche internationale ; envoi d'une lignée cellulaire du patient
AUTRES TYPES DE SOUTIENS	DÉTAILS	ACTIONS
Communauté des patients	Groupes de soutien aux patients	Liste des soutiens
	Forums Maladies Rares Info Services	
	Réseau RareConnect	
	Page Facebook	
	Mise en contact des familles de la région	
Expert de la maladie (national et/ou international)	Souvent le comité scientifique de l'association si elle existe	Mettre en relation si nécessaire