

# Discussion sur les scénarios (partie 1)

Dr. Célia Crétolle  
*Filière NeuroSphinx*

Myriam de Chalendar  
*Filière TETECOUCO*



## Stratégie :

TETECOUCO

- ⇒ recensement des pathologies les plus concernées
- ⇒ identification de « solutions » pour chacune  
difficile dans CEMARA, facilité par BaMaRa
- ⇒ présentations (de la problématique ; des intérêts multiples : *épidémiologie, suivi d'activité, détection des formes syndromiques => prise en charge adaptée, cohortes, recherche, nouveaux syndromes, réponses à des questions cliniques ; des solutions*) et discussions consensuelles dans chaque réseau
- ⇒ élaboration d'outils (diaporamas, guides de codage)
- ⇒ formations individuelles adaptées à chaque Centre lors du passage à BaMaRa

- Problématique identique  
Réflexions similaires
  - ⇒ adoption de la même stratégie

NeuroSphinx



## Constat CEMARA/BaMaRa

**Le clinicien**

#

**L'épidémiologiste**

### Diagnosics

à la naissance

Libellé : Fente palatine (état : confirmé)  
Mot-clef associé : Fente du palais osseux ou du voile  
Transmission : familial (non déterminé)

= fente palatine isolée

« Je prends en charge une fente, je code la fente (peu importe qu'elle soit isolée ou SPR ou syndromique) »

### Diagnosics

à la naissance

Libellé : Fente du palais osseux (état : confirmé)  
Mot-clef associé : Fente du palais osseux ou du voile  
Transmission : familial (non déterminé)

= 2 diagnostics sans lien l'un avec l'autre  
= le patient a 2 maladies rares distinctes :  
- fente palatine isolée  
- SPR non syndromique

à la naissance

Libellé : Pierre Robin, séquence de (état : confirmé)  
Mot-clef associé : Fente du palais osseux ou du voile  
Transmission : familial (non déterminé)

« Je prends en charge une fente dans un contexte de SPR, je code la fente + le SPR »

à la naissance

Libellé : Pierre Robin, séquence de (état : confirmé)  
Transmission : sporadique

= SPR non syndromique

« Je prends en charge une fente dans un contexte de SPR (isolée ou non), je code uniquement le SPR »

## Constat CEMARA/BaMaRa

### Le clinicien

#

### L'épidémiologiste

#### Diagnostics

à la naissance	
Libellé :	Fente vélo-palatine (état : confirmé)
Transmission :	sporadique
à la naissance	
Libellé :	Pierre Robin, séquence de (état : confirmé)
Transmission :	sporadique
anténatal	
Libellé :	Canal atrioventriculaire complet (état : confirmé)
Transmission :	sporadique

« Je prends en charge une fente dans un contexte de SPR syndromique, je code la fente + le SPR + les autres signes »

= 3 diagnostics sans lien l'un avec l'autre  
 = le patient a 3 maladies rares distinctes :  
 - fente palatine isolée  
 - SPR non syndromique  
 - CAV isolé

#### Confirmé SYNDROME DE PIERRE ROBIN ISOLÉ

Maladie rare (Orphanet)	 Syndrome de Pierre Robin isolé (#718)
Appréciation du diagnostic à l'entrée du centre	Approprié
Âge au diagnostic	Anténatal
Âge aux premiers signes	Anténatal
Cas sporadique ou familial	Sporadique
Issu d'une union consanguine	Non

#### Confirmé FENTE VÉLAIRE

#### Confirmé SYNDROME DE STICKLER

« Je prends en charge une fente dans un contexte de SPR syndromique (Stickler), je code la fente + le SPR + le Stickler »

= 3 diagnostics sans lien l'un avec l'autre  
 = le patient a 3 maladies rares distinctes :  
 - fente palatine isolée  
 - SPR non syndromique  
 - syndrome de Stickler

## Règles de codage communes

**Le clinicien**

=

**L'épidémiologiste**

+ Diagnostic #1

**Statut actuel du diagnostic \*** En cours Probable Confirmé Indéterminé

**Type d'investigation(s) réalisée(s) \***

**Maladie rare (Orphanet)**  × ▾

**Description clinique** × Fente palatine médiane × Fente du voile du palais | ▾

Fente palatine a  
priori isolée

+ Diagnostic #1

**Statut actuel du diagnostic \*** En cours Probable Confirmé Indéterminé

**Type d'investigation(s) réalisée(s) \***

**Maladie rare (Orphanet)**  ▾

**Description clinique** × Fente palatine médiane × Fente du voile du palais  
× Communication interventriculaire × Doigt(s) surnuméraire(s) ▾

Fente palatine a  
priori syndromique

# Renforcement des règles de codage de BaMaRa

## Règles de codage communes

**Le clinicien**

=

**L'épidémiologiste**

+

Diagnostic :

Statut actuel du diagnostic \*

En cours

Probable

Confirmé

Indéterminé

Type d'investigation(s) réalisée(s) \*

SPR *a priori* isolée

Maladie rare (Orphanet)

Syndrome de Pierre Robin isolé

Description clinique

\* Fente du voile du palais

Signes atypiques

+

Diagnostic :

Statut actuel du diagnostic \*

En cours

Probable

Confirmé

Indéterminé

Type d'investigation(s) réalisée(s) \*

SPR  
syndromique

Maladie rare (Orphanet)

Syndrome de Stickler

Description clinique

\* Syndrome de pierre robin \* Fente du voile du palais

Signes atypiques

\* Communication interventriculaire

## Règles de codage communes

Pour chaque situation :

- diagnostic maladie rare (Orphanet) => terminologie
- description clinique d'intérêt de la spécialité => terminologie
- +/- signes atypiques
- niveau d'assertion du diagnostic
  - évolutif au fil du temps (investigations réalisées, apparition/détection de nouveaux signes, développement de l'enfant, ...)
  - accompagné du calendrier de réévaluation
- type d'investigation(s) réalisée(s) relatif au statut du diagnostic selon la pathologie, la confirmation peut être clinique, par imagerie, par exploration fonctionnelle, génétique

avec des instructions précises

↔ culture du doute du diagnostic isolé # associé # syndromique

## Fente palatine *a priori* non syndromique :

- Coder l'état du diagnostic **en cours** à la naissance, **probable** à 2 ans, **confirmé** à 5 ans
- Coder la fente (isolée) en diagnostic
- Coder des termes plus précis détaillant la fente dans la description clinique

+ Diagnostic #1

**Statut actuel du diagnostic \***

En cours	Probable	Confirmé	Indéterminé
----------	----------	----------	-------------

**Type d'investigation(s) réalisée(s) \***

**Maladie rare (Orphanet)**

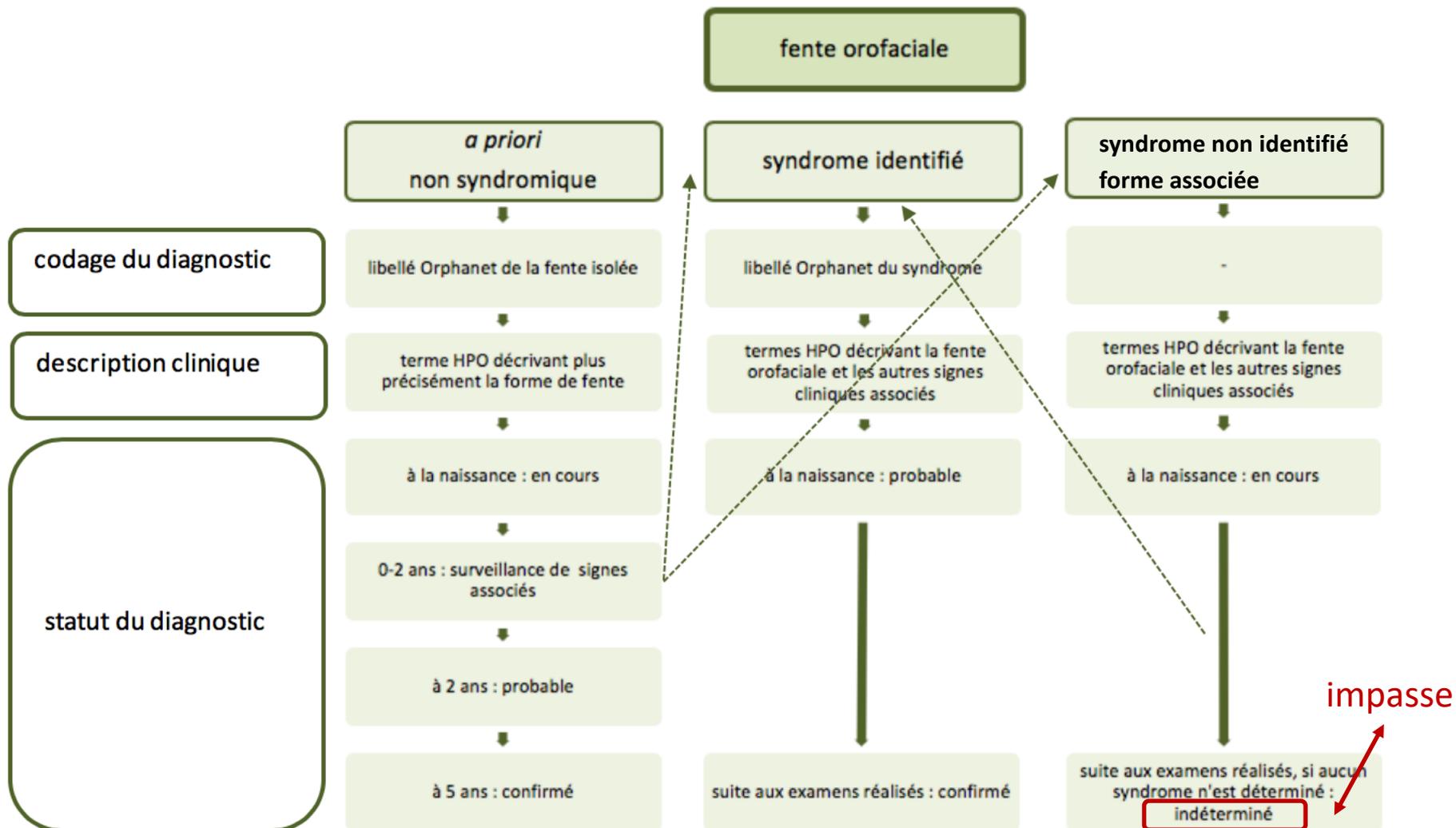
Fente vélo-palatine

**Description clinique**

× Fente palatine médiane | × Fente du voile du palais

**Signes atypiques**

# Renforcement des règles de codage de BaMaRa

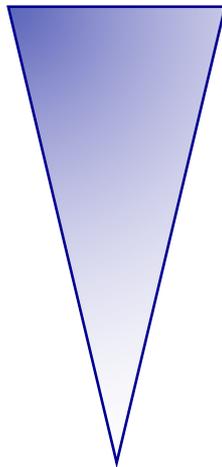


▶ Exemple : malformations ano-rectales (MAR)

NeuroSphinx

- Formes isolées : 30%
- Malformations associées : 50-70%

60%  
des MAR



Urogénitales	~ 40%
Squelettiques	~ 30%
Gastrointestinales	~ 20%
Cranio-faciales	~ 20%
Cardiovasculaires	~ 20%
Syst. Nx Central	~ 20 %
Divers	~ 5%



1/3

Syndromes "avérés"  
avec anomalie génétique

## Syndromes mendéliens et autres syndromes

AD

AR

RLX-DLX

**Currarino** (*MNX1*)

**Townes-Brocks** (*SALL1*)

Pallister-Hall (*GLI3*)

G-Opitz

Okiihiro (*SALL4*)

Ulnar-mammary (*TBX3*)

Rieger (*PITX1*)

Thanatophore (*FGFR1-3*)

Feingold (*NMYC*)

**Kabuki...**

Johanson-Blizzard (*UBR1*)

Dysostose spondylocostale  
(*DLL3, MESP2, LNF3*)

Cotes courtes-polydactylie  
(type III Verma Naumoff)

Baller-Gerold (*RECQL4*)

Ciliopathies (.....)

Fraser (*FRAS1, FREM2*)

Schinzell

...

G-Opitz (*MID1*)

Lowe (*OCRL*)

Hétérotaxie (*ZIC3*)

FG

RM-LX

= Renpenning (*PQBP1*)

MIDAS (*HCCS*)

Christian

Sutherland-Haan

= RM-LX

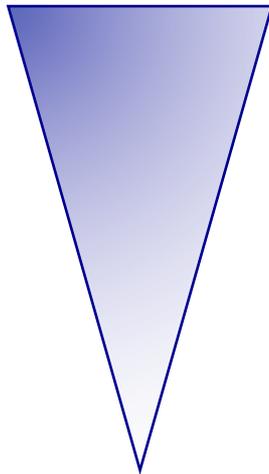
**STAR** (*FAM58A*)

...

Syndactylie-telecanthus-anogenital et renal malformations, **PELVIS syndrome**,  
Dysplasie squelettique et déficit intellectuel, Lowe-Khon-Cohen, ODED,  
ankyloblepharon filiforme...

# Renforcement des règles de codage de BaMaRa

**60%**  
des MAR



Urogénitales	~ 40%
Squelettiques	~ 30%
Gastrointestinales	~ 20%
Cranio-faciales	~ 20%
Cardiovasculaires	~ 20%
Syst. Nx Central	~ 20 %
Divers	~ 5%

1/3

“Associations  
malformatives”  
Ex. : VACTER



1/3

Syndromes “avérés”  
avec anomalie génétique

## Associations Malformatives

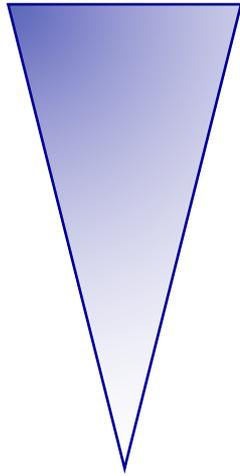
VACTERL

Vertebral  
Anal  
Cardiac  
Tracheo-Esophag. fistula  
Renal  
Limb

Diagnostic par excès  
Aucun substrat génétique  
= « fourre-tout »

# Renforcement des règles de codage de BaMaRa

60%  
des MAR



Urogénitales	~ 40%
Squelettiques	~ 30%
Gastrointestinales	~ 20%
Cranio-faciales	~ 20%
Cardiovasculaires	~ 20%
Syst. Nx Central	~ 20 %
Divers	~ 5%



1/3  
"Associations  
malformatives"  
Ex. : VACTER



1/3  
Syndromes  
"avérés"  
avec anomalie génétique



1/3  
"Formes associées"

## Une malformation ano-rectale

Symptôme d'une maladie  
mais est-ce un diagnostic?

- oui, uniquement lorsqu'elle est isolée
- non, lorsqu'elle est rattachée à une anomalie génétique identifiée: celle-ci devient alors le diagnostic
- non, lorsqu'elle est associée sans anomalie génétique identifiée

## Registre des impasses/errances diagnostiques :

### ► Constat:

- L'errance, dans nos Filières, est majoritairement une absence de détection du diagnostic syndromique et non une absence du diagnostic de la malformation et de sa prise en charge
  - L'impasse diagnostique correspond aux nombreuses « formes associées » (syndromes non étiquetés et associations fortuites) ou aux diagnostics « fourre-tout »
  - Le set de données minimal de BaMaRa contient déjà énormément d'informations qui permettent de suivre la description phénotypique, le diagnostic, le niveau d'assertion du diagnostic d'un patient au fil du temps
- ⇒ suffisant pour détecter les situations d'errance du syndrome, d'impasse diagnostique
- ⇒ pas de nécessité apparente d'alourdir le codage/la saisie par l'ajout d'items supplémentaires

## Registre des impasses/errances diagnostiques :

- ▶ Le codage de la partie « diagnostic » doit être homogénéisé pour être correctement interprété
  - Guides de codage
  - Formation spécifique dans chaque centre
  - Définition de niveaux d'assertion définis empiriquement (correspondants à la pratique clinique)

En cours : - la malformation semble être isolée en période néonatale. Une surveillance, et/ou des explorations complémentaires, seront réalisées au cours de la croissance de l'enfant afin de s'en assurer.

- la malformation semble être syndromique, en période néonatale ou au cours de la croissance de l'enfant, des signes cliniques associés étant reportés. Aucun diagnostic syndromique précis n'est fortement suspecté. Des explorations complémentaires sont en cours ou programmées.

Probable : - la malformation semble être syndromique, un diagnostic syndromique précis est fortement suspecté. Des explorations complémentaires sont en cours ou programmées afin de confirmer ce diagnostic.

- la malformation semble rester isolée au cours de la croissance de l'enfant, aucun signe associé n'a été détecté. Une surveillance est maintenue avant la confirmation du diagnostic (délai établi pour chaque malformation).

## Registre des impasses/errances diagnostiques :

- ▶ Le codage doit être fait dans un objectif clinique et épidémiologique
- ▶ Amener les médecins à penser au tableau général : et si c'était une forme syndromique ? (« culture du doute »)
- ▶ Réévaluation régulière du diagnostic, investigations supplémentaires, adressage vers le généticien
- ▶ Le recueil doit être exhaustif sur l'ensemble du territoire
  - ⇒ mieux décrire les syndromes les plus rares
  - ⇒ repérer les associations phénotypiques (certaines correspondant à syndromes non encore étiquetés), les caractériser phénotypiquement et génétiquement, et ainsi identifier de nouveaux syndromes

## Registre des impasses/errances diagnostiques :

- ▶ Nécessité de compléter les terminologies Orphanet (diagnostic) et HPO (Human Phenotype Ontology, description phénotypique)
  - + actualisation régulière
  - + information (Filières → Centres de prise en charge)
  
- ▶ Cette démarche ne peut être que globale :
  - BaMaRa (codage, exhaustivité)
  - arbres décisionnels (diagnostiques + explorations à réaliser)
  - génétique et NGS
  - RCP
  - PNDS
  - formation et information des professionnels (des CRM-CCMR, de proximité)

## Réflexions et questionnements en cours :

- ▶ Cette démarche va nécessiter un data management important
  - correction progressive du diagnostic de milliers de patients déjà enregistrés
  - surveillance des patients à réévaluer
  - analyses régulières pour repérer les associations phénotypiques récurrentes⇒ comment ? algorithme d'alertes automatiques ?
  
- ▶ Cette démarche sera-t-elle suffisante pour toutes les pathologies ?  
=> recueil de données complémentaires au set de données minimum ?
  
- ▶ Règles de codage intra-CRMR et intra-Filière sont insuffisantes pour les pathologies du périmètre de plusieurs Filières  
=> mettre en place des règles de codage inter-Filières ?
  
- ▶ S'agit-il d'une problématique des Filières « chirurgicales » exclusivement ?  
Des malformations ?  
Des anomalies du développement ?  
Plus largement applicable à d'autres spécialités ?

## Exemples de dossiers patients de BaMaRa :

**OPHTARA**  
📅 Date d'inclusion 16/11/2018  
➡ Initialement adressé par Pédiatre (hôpital)  
👤 Médecin référent  
📍 Maladies Rares En Ophtalmologie (OPHTARA)

**ADIdF**  
📅 Date d'inclusion 19/11/2018  
➡ Initialement adressé par Pédiatre (hôpital)  
👤 Médecin référent  
📍 Anomalies Du Développement Et Syndromes Malformatif d'Ile-De-France

**SPRATON**  
📅 Date d'inclusion 04/04/2019  
➡ Initialement adressé par Pédiatre (hôpital)  
👤 Médecin référent  
📍 Syndrome De Pierre Robin Et Troubles De Succion-Déglutition Congénitaux (SPRATON)

**MERC**  
📅 Date d'inclusion 13/05/2019  
➡ Initialement adressé par Centre de dépistage/diagnostic prénatal  
👤 Médecin référent  
📍 Maladies Endocriniennes De La Croissance Et Du Développement

**Confirmé Diagnostic #1**   

**Commentaire** - Ancien libellé Orpha: Cataracte congénitale - null

**Confirmé TRISOMIE 21**  

**Confirmé TRISOMIE 21**  

**Maladie rare (Orphanet)**  [Trisomie 21 \(#870\)](#)

**Description clinique** Canal atrioventriculaire (CAV), Cataracte

**Confirmé TRISOMIE 21**  

**Maladie rare (Orphanet)**  [Trisomie 21 \(#870\)](#)

**Description clinique** Canal atrioventriculaire (CAV)

**Confirmé Diagnostic #5**   

**Commentaire** - Commentaire CEMARA: TRISOMIE 21 DECOUVERTE ANTENATALE CAV CATARACTE - Ancien libellé Orpha: Hypothyroïdie congénitale avec glande en place sans goitre - 181760

## Exemples de dossiers patients de BaMaRa :

### ADIdF

 Date d'inclusion 21/05/2019  
 Initialement adressé par Pédiatre (hôpital)  
 Médecin référent  
 Anomalies Du Développement Et Syndromes Malformatif d'Ile-De-France

### DICR

 Date d'inclusion UNK/UNK/UNK  
 Initialement adressé par Pédiatre (hôpital)  
 Médecin référent  
 Déficiences Intellectuelles De Causes Rares

### SPRATON [COO]

 Date d'inclusion 14/06/2019  
 Initialement adressé par Venu de lui-même  
 Médecin référent  
 Syndrome De Pierre Robin Et Troubles De Succion-Déglutition Congénitaux (SPRATON)

#### Indéterminé Diagnostic #1

##### Maladie rare (Orphanet)

##### Description clinique

Déficience intellectuelle syndromique rare, Retard moteur sans retard mental, Palais ogival, Narines antéversées, Strabisme / paralysie des oculomoteurs, Hypertélorisme, Front large, Hyperlaxité articulaire

#### Indéterminé Diagnostic #2

##### Maladie rare (Orphanet)

##### Description clinique

Déficience intellectuelle syndromique rare

#### Indéterminé Diagnostic #3

##### Maladie rare (Orphanet)

##### Description clinique

Trouble de la succion/déglutition syndromique sans syndrome identifié, Retard mental

Le clinicien spécialiste code souvent en 1<sup>er</sup> lieu la pathologie qu'il prend en charge