

Le repérage des patients sans diagnostic :
l'organisation des CRMR de FILNEMUS

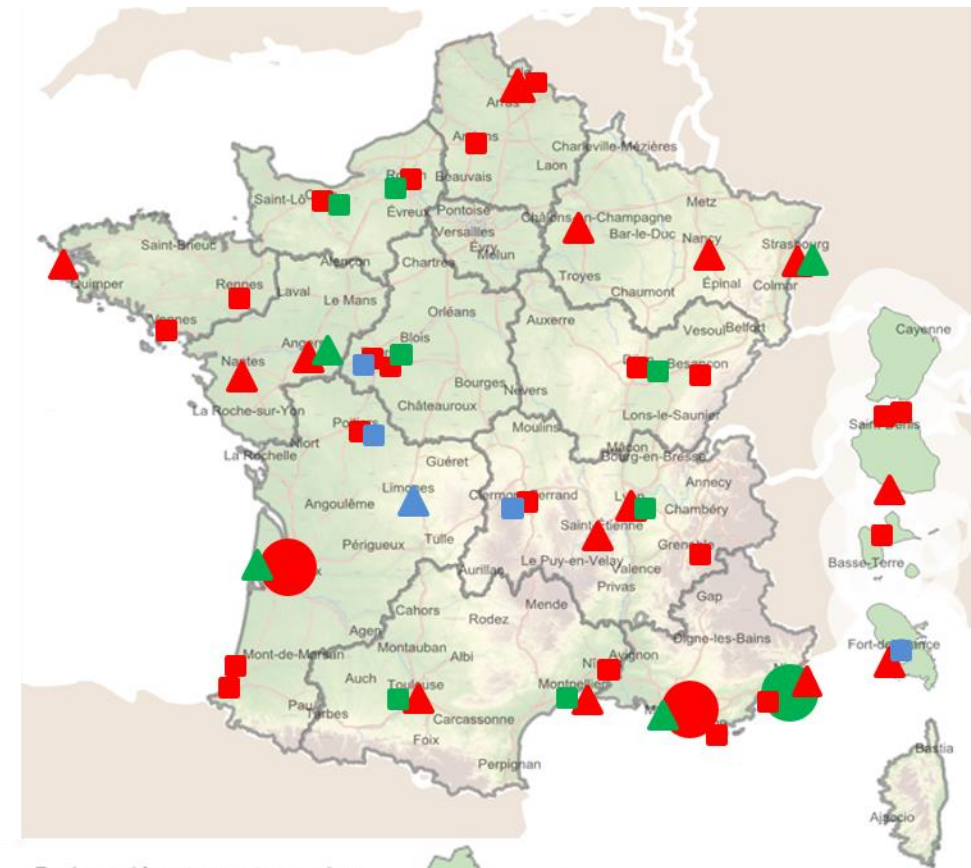
Plan « un diagnostic pour chacun »

- lancé par l'AFM-Téléthon et la filière FILNEMUS depuis près de deux ans.
- Présenté à la journée de la Filière en novembre 2017
- **Objectif = lutter contre l'errance et l'impasse diagnostiques**
 - pour des patients en dehors d'un parcours diagnostique adapté
 - pour les patients suivis dans les Centres experts sans diagnostic précis obtenu, en particulier mutationnel pour les maladies génétiques
 - Contexte de l'avènement du séquençage à haut débit et de l'accès à venir aux plateformes de séquençage (priorisation)
- **Première étape** : repérer et identifier tous les patients sans diagnostic
 - hors circuit de prise en charge (intervention des RPS de l'AFM-Téléthon).
 - dans le circuit de prise en charge (intervention des CRMR, des CCMR)

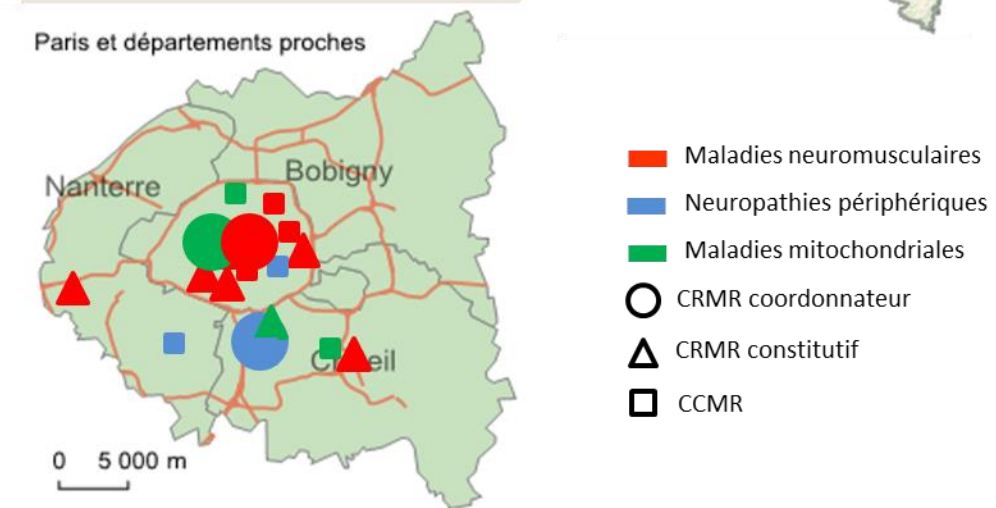
Hétérogénéité des CRMR de FILNEMUS pour le repérage des patients

- Utilisation de BAMARA avec interopérabilité avec le DPI
- Utilisation de BAMARA en mode autonome
- Utilisation de CEMARA
- Utilisation de bases de données individuelles
- Par ailleurs, degré d'exhaustivité hétérogène
- Possibilité de l'utilisation des base de données génétique des laboratoires de génétique

- **6** centres de référence ([CRMR](#)) coordonnateurs
- **26** [CRMR](#) constitutifs
- **39** centres de compétences ([CCMR](#))



Paris et départements proches



CEMARA :évaluation du nombre de patients suivis dans les CRMR



- Actuellement 522000 dossiers maladie rares dans CEMARA :
 - 50% provenant de patients d'ANDIRARES
 - 12,9% de FILNEMUS, soient environ 70000 dossiers
- Catégories diagnostiques de CEMARA:

- non classable
- en cours
- probable
- confirmé
- infirmé

Détermination de la typologie des patients selon l'état du diagnostic en concordance avec les niveaux d'assertion diagnostique de BAMARA

TYPE	SITUATION DIAGNOSTIQUE	CODE BAMARA
Type 1	Il s'agit des patients ayant un diagnostic précis de : <ul style="list-style-type: none"> ▪ maladie non génétique (ex : <i>myasthénie avec anticorps anti-MuSK, myosite à inclusions certaine sur le plan clinique et histologique, neuropathie à anticorps anti-MAG, dermatomyosite à anti-Mi2, etc</i>) ▪ maladie génétique avec identification de la ou des mutations génétiques causales (ex : <i>DMD (mutation précise), dystrophie myotonique de Steinert (nombre de répétition de triplets), neuropathie amyloïde familiale (mutation du gène TTR), SMA (type avec nombre de copies SMN2), etc</i>). 	Diagnostic confirmé
Type 2	Il s'agit des patients présentant : <ul style="list-style-type: none"> ▪ un phénotype clinique bien déterminé sans mutation génétique causale identifiée (ex : <i>CMT sans autre précision, SMC sans autre précision, etc.</i>) ▪ des lésions anatomopathologiques caractéristiques sans mutation génétique causale identifiée (ex : <i>myopathie à bâtonnets, myopathie à « central-core », etc</i>) ▪ un déficit protéique sans mutation génétique causale identifiée (ex. : <i>dystrophinopathie, déficit en dysferline, etc</i>) ▪ une maladie dysimmune sans marqueur immunologique (ex : <i>myasthénie « séronégative », myopathie nécrosante auto-immune sans auto-anticorps, etc</i>) 	Diagnostic suspecté
Type 3	Il s'agit des patients ayant un diagnostic de maladie neuromusculaire identifiée non typée (syndromique) ou de groupe de maladies (ex : <i>myopathie des ceintures, myopathie rétractile, mononeuropathie multiple etc.</i>)	Diagnostic en cours
Type 4	Il s'agit des patients ayant une maladie neuromusculaire possible sans autre précision (ex. : <i>intolérance à l'effort, myalgies chroniques, déficit moteur distal des membres inférieurs, etc</i>)	Diagnostic non déterminé

Catégories de patients relevant du plan



BAMARA : le bon outil pour le repérage des patients en errance diagnostique



- Outil national
- En cours de déploiement dans la Filière FILNEMUS
- Set de données minimum nécessaire mais insuffisant pour le repérage des patients
- Exemple de patient avec un diagnostic suspecté de syndrome myasthénique congénital
 - a déjà eu toutes les explorations nécessaires y compris panel de gènes, candidat à une étude en WES
 - Ou a déjà eu un ou plusieurs gènes étudiés en Sanger mais n'a pas encore eu d'étude par panel de gènes, n'est pas candidat à une étude en WES

Set de données minimum de BAMARA relatif au diagnostic

Diagnostic (multiple)	8. Histoire de la maladie	Informations nécessaires pour calculer le délai au diagnostic, l'errance au diagnostic	8.1		obligatoire	1	Age aux premiers signes	Age auquel les premiers symptômes sont apparus ?	Anténatal A la naissance Postnatal Non déterminé
			8.1 bis	8.1 = postnatal	obligatoire	1	Précision de l'âge aux premiers signes	Age auquel les premiers symptômes sont apparus ?	Numérique (mois)
			8.2		obligatoire	1	Appréciation du diagnostic à l'entrée du site Maladies Rares	Le diagnostic du (de la) patient(e) à son arrivée dans le site Maladies Rares est-il approprié ?	Absent Non-approprié Approprié
			8.3		obligatoire	1	Age au diagnostic	Age au diagnostic ?	Anténatal A la naissance Postnatal Postmortem Non déterminé
			8.3 bis	8.3 = postnatal	obligatoire	1	Précision de l'âge au diagnostic	Age au diagnostic ?	Numérique (mois)
	9. Diagnostic	Informations nécessaires pour toute étude épidémiologique ou d'identification de patients MR pour la recherche clinique	9.1		obligatoire	1	Statut actuel du diagnostic	Quel est le statut du diagnostic ?	En cours Probable Confirmé Non déterminé
			9.2	9.1 = probable ou confirmé	obligatoire	1	Diagnostic de la maladie rare	Diagnostic du (de la) patient(e), évalué dans le Centre MR.	Code Orpha (Maladies)
			9.3		optionnel	multiple	Signes complémentaires associés à la MR	Diagnostic(s) phénotypique(s) du (de la) patient(e), évalué dans le Centre MR	Code HPO, CIM10 et Orpha (Catégories)
			9.3 bis		optionnel	multiple	Signe(s) inhabituel(s) associé(s) à la maladie rare	Signe(s) inhabituel(s)/atypique(s) associé(s) au diagnostic de la maladie rare, évalué dans le Centre MR	Code HPO et CIM10
			9.4		optionnel	1	Cas sporadique ou familial	Le cas est-il isolé ou familial au moment de l'observation (évalué par le professionnel de santé) ?	Sporadique Familial
	10. Confirmation du diagnostic	Informations nécessaires pour apprécier les techniques utilisées pour établir des diagnostics MR	10.1		obligatoire	multiple	Investigations réalisées	Type(s) de méthode(s) de confirmation du diagnostic ou d'investigation(s) utilisée(s).	Clinique Test génétique Biochimique Biologique Imagerie Exploration fonctionnelle Anatomopathologie Autre
			10.2	10.1=Test génétique	obligatoire	multiple	Techniques sur lesquelles repose le diagnostic	Préciser la(les) technique(s) sur laquelle (lesquelles) repose le diagnostic.	Chromosomique (caryotype, FISH) Array-CGH ou ACPA Séquençage ciblé Séquençage non ciblé Autre
			10.3		optionnel	multiple	Gènes	Quel(s) gène(s) est (sont) associé(s) au diagnostic de la maladie rare ?	Code HGNC
10.3 bis				optionnel	1	Autres descriptions génétiques	Mutations en cause ou autres descriptions génétiques ?	Texte libre	
10.4				optionnel	1	Sujet apparemment sain	Le sujet, porteur de la mutation, est-il apparemment sain ? (porteur sain)	Oui Non	

Projet pilote FILNEMUS / AFM Téléthon en partenariat avec la BNDMR

- constitution d'un registre national dynamique des personnes en impasse diagnostique à partir de la BNDMR
- Projet pilote reposant sur la réflexion mise en place depuis 2 ans par FILNEMUS / AFM Téléthon
- Identification des patients en errance diagnostique dans la BNDMR à l'aide d'un set de données spécifique aux patients en impasse diagnostique, constitué des données phénotypiques détaillées de ces patients ainsi que des analyses biologiques, fonctionnelles, et génétiques déjà réalisées
- Relance des explorations diagnostiques chez les patients identifiés



Fiches de données spécifiques en réflexion

- Myopathies génétiques / neuropathies génétiques
 - Données phénotypiques
 - Données des examens complémentaires
 - Panels de gènes déjà réalisés
 - Passage en RCP?
-
- Définition d'algorithmes à définir pour trier les patients candidats à la plateforme

Homme, 30 ans,
tableau
myopathique

Début à 25 ans
Cas sporadique
Dystrophie musculaire des ceintures
Biologie moléculaire : recherche de réarrangement
de la dystrophine,
CAPN3 : pas de mutation
Statut du diagnostic : suspecté

Feuille de recueil de données
complémentaires
« myopathies »

Situation 1

Bilan cardiaque et respiratoire : non disponible
Biopsie musculaire : dystrophie musculaire, IHC protéines
membranaires non disponibles
Etude par panel de gènes : aucun
Discussion en RCP : aucune

Revision diagnostique nécessaire
avant d'envisager étude de plus
haut niveau

Situation 2

Bilan cardiaque : cardiomyopathie dilatée
Biopsie musculaire : dystrophie musculaire, IHC protéines membranaires
normale
Etude par panel de gènes : myopathie des ceintures négatif
Discussion en RCP : oui

Patient en impasse diagnostique
Peut être candidat à une étude en
WES/GES selon RCP

En conclusion

- Identifier de manière précise et exhaustive les patients neuromusculaires en errance et en impasse diagnostique
- Valider une cohorte de patients candidats au séquençage à très haut Débit
- Création de l'observatoire des patients en errance diagnostique
- Projet permettant de positionner la filière comme pilote dans l'errance diagnostique : accès rationalisé aux plateformes de haut débit

Déroulement du projet

- **Lancement** : du projet dans l'intégralité des centres FILNEMUS (début 2019).
- **Janvier 2019 : définition des données à collecter** :
 - set de données complémentaires, définition des critères permettant de cibler les patients pour lesquels ces données devront être saisies.
- **Fév-juillet 2019 : Saisie des données.**
 - saisies des données définies dans BAMARA (objectif : 5000 dossiers)
 - Utilisation de BAMARA en mode autonome pour les sites non déployés
 - Finalisation du montage juridique et technique de l'entrepôt par la COBNDMR
- **Aout-octobre 2019 :Nouvelles prescriptions.**
 - Sélection des patients par l'équipe de soins pour réalisation des analyses complémentaires.
 - examens doivent être réalisables sous deux mois!
- **Analyse des résultats du pilote.**
 - nombre de diagnostics gagnés
 - extrapolation à l'ensemble des sujets atteints de maladies rares.
 - rapport sur les difficultés et sur les points forts du projet au Ministère

Moyens demandés pour FILNEMUS

- 13 temps d'ARCs déployés sur toute la France
- 1 chef de projet
- Frais de déplacement