

LUTTE CONTRE L'ERRANCE DIAGNOSTIQUE : DES FICHES DE SYNTHÈSE REGROUPANT LES PRINCIPAUX SYMPTÔMES ÉVOCATEURS DE MALADIES HÉRÉDITAIRES DU MÉTABOLISME



Autres auteurs : **Aline Cano**^{1,2}, Anaïs Brassier ^{1,2}; Cécile Acquaviva ^{1,3}; Jean-François Benoist ^{1,4}; Jean-Baptiste Arnoux ^{1,2}; Roseline Froissart ^{1,3}; Juliette Bouchereau ^{1,2}; Brigitte Chabrol ^{1,5}; Karin Mazodier ^{1,5}; Philippe Labrune ^{1,8}; Benedicte Heron ^{1,7}; Catherine Caillaud ^{1,6}; David Cheillan ^{1,3}; Yann Nadjar ^{1,9}; Samia Pichard ^{1,2}; Apolline Imbard ^{1,4}; Magali Pettazzoni ^{1,3}; Claire Douillard ^{1,11}; Camille Wicker ^{1,13}; Elsa Kaphan ^{1,5}; François Feillet ^{1,12}; Thierry Levade ^{1,14}; Magali Gorce ^{1,15}; Margaux Gaschignard ^{1,2}; Anne Spraul ^{1,10}; Caroline Ovaert ¹⁶; Marie-Thérèse Abi-Warde ^{1,13}; Magalie Barth ^{1,17}; Dries Dobbelaere ^{1,18}; Christelle Corne ^{1,20}; Anne-Frédérique Dessein ^{1,21}; Florence Lacaille ²²; Pascal Laforet ²³; Olivier Lidove ^{1,24}; Manuel Schiff ^{1,2}; Anne-Frédérique Sabourdy ^{1,26}; Isabelle Redonnet-Vernhet ²⁵; Belmatoug Nadia ^{1,30}; Aude Servais ²⁸; Thierry Dupré ^{1,19}; Sandrine Vuillaumier ^{1,27}; Arnaud Bruneel ^{1,19}; Célia Hoebeke ^{1,5}; Arnaud Wiedemann-Fode ^{1,12}; Elise Lebigot ¹; Edouard Le Guillou ^{1,4}; Vincent Barlogis ²⁹; Nathalie Boddart ³¹; Fanny Mochel ^{1,55}; Damaj Lena ^{1,32}; Myriam Dao ³³; Dominique Debray ³⁴; Muriel Girard ³⁵; Caroline Rousset-Rouvière ⁴⁸; Dalila Habes ³⁷; Annie Harroche ³⁸; Cécile Falaise ³⁹; Kanetee Busiah ⁴⁰; François Labarthe ^{1,41}; Julien Maquet ^{1,42}; Wladimir Mauhin ^{1,24}; Laurent Gouya ^{1,36}; Esther Noel ^{1,43}; Karine Mention ^{1,18}; Rachel Reynaud ⁴⁷; Emmanuelle Corbe-Guillard ^{1,46}; Caroline Moreau ^{1,49}; Christine Serratrice ⁵⁰; Clement Pontoizeau ^{1,4}; Caroline Sevin ^{1,51}; Aurélia Poujois ^{1,44}; Mickael Obadia ^{1,44}; Anne-Sophie Guemann ^{1,11}; Karim Wahbi ⁵²; Mehdi Oualha ⁴⁵; Marine Tardieu ^{1,53}; Bénédicte Sudrié ^{1,54}; Cécile Pagan ^{1,3}; Azza Khemiri ¹; **Pascale de Lonlay** ^{1,2}

Affiliation's: 1 - G2M - French rare diseases Healthcare Network : inherited metabolic diseases, Necker-Enfants Malades Hospital, AP-HP, University of Paris-Cité, Paris, France 2 - Reference Center for Inherited Metabolic Diseases, Necker-Enfants Malades Hospital, AP-HP, University of Paris-Cité, Paris, France; 3 - Biochemical and Molecular Biology Laboratory, Metabolic Inborn Errors of Metabolism Unit, Groupement Hospitalier Est, CHU de Lyon, Bron, France; 4 - Metabolic Biochemistry Laboratory, Necker Enfants Malades University Hospital, APHP, Paris-Saclay University, Paris, France; 5 - Reference Center for Inherited Metabolic Diseases, Marseille University Hospital, APMH, Marseille, France; 6 - Metabolic Biochemistry Laboratory, Necker Enfants Malades Hospital, APHP, Paris-Cité University, Paris, France; 7 - Department of Paediatric Neurology, Reference Centre for Lysosomal Diseases, Armand Trousseau-La Roche Guyon University Hospital, APHP, France; 8 - Reference Center for inherited Metabolic Liver Diseases, Hôpital Antoine Béchère and Paris-Saclay University, Clamart, France; 9 - Neuro-Metabolism Unit, Reference Center for Lysosomal Diseases, Neurology Department, Pitié-Salpêtrière University Hospital, APHP, Paris, France; 10 - AP-HP, Hôpital Bicêtre, DMU15, biochemistry Department, Le Kremlin Bicêtre, France; 11 - Endocrinology, Diabetology, Metabolism Department, Reference Centre for Inherited Metabolic Diseases, Lille University Hospital, Lille, France; 12 - Reference Center for Inherited Metabolic Diseases, University Hospital of Nancy, Vandoeuvre-lès-Nancy, France; 13 - Paediatric Neurology and Competence Center for Inborn Errors of Metabolism – Strasbourg University Hospital, Strasbourg, France; 14 - INSERM UMR1037, Cancer Research Center of Toulouse (CRCT) and Paul Sabatier University and Clinical Biochemistry Laboratory, Reference Center for Inherited Metabolic Diseases, Federative Institute of Biology, CHU Toulouse, Toulouse, France; 15 - Reference Center for Inherited Metabolic Diseases, Hôpital des Enfants-CHU, Toulouse, France; 16 - Department of Paediatric Cardiology, Timone Infant Hospital, AP-HM, Marseille, France; 17 - Department of Genetics, Competence Center for Inherited Metabolic Diseases, University Hospital of Angers, Angers, France; 18 - Reference Center for Inherited Metabolic Diseases, Hôpital Jeanne de Flandre, Lille France; 19 - Metabolic and Cellular Biochemistry Laboratory, CHU Bichat, AP-HP, Paris, France; 20 - Biochemistry Department, SB2TE, Institut de Biologie et Pathologie CHU Grenoble Alpes, France; 21 - University of Lille, CHU Lille, Biology and Pathology Center, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Metabolism, Lille, France; 22 - Department of Pediatric Gastroenterology- Hepatology-Nutrition, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, France; 23 - Neuromuscular Reference Center, Neurology Department, Raymond-Poincaré Teaching Hospital, AP-HP, Garches, France; 24 - Internal Medicine, Reference Center for Lysosomal Diseases (CRM), GH Croix Saint-Simon, Paris, France; 25 - Biochemistry Laboratory, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Bordeaux, France; 26 - Metabolic Biochemistry Laboratory, CHU Toulouse,Toulouse, France; 27 - Biochemistry and Genetic Laboratory, AP-HP, Bichat-Claude Bernard Hospital, Paris, France; 28 - Department of Nephrology, APHP Hôpital Necker, Paris, France; 29 - Pediatric Hematology, Immunology and Oncology, Aix-Marseille Université, Marseille, France; 30 - Department of Internal Medicine, Beaupon Hospital, APHP,Nord, Université de Paris, Paris, France; 31 Pediatric Radiology Department, Hôpital Necker Enfants Malades, AP- HP, France; 32 - Department of Genetics, Competence Center of Inherited Metabolic Disorders, Rennes University Hospital, France; 33 - Adult Nephrology and Transplantation Department, Hôpital Necker Enfants Malades, APHP, Paris, France; 34 – Pediatric Hepatology Unit, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (APHP)- Hôpital Necker-Enfants maladies, Sorbonne Université, INSERM, Centre de Recherche Saint-Antoine (CRSA), Paris, France; 35 - Pediatric Hepatology Unit, Hôpital Necker-Enfants Malades, and Université Paris Cité, Paris, France; 36 - French Reference Center for Porphyria , APHP, Hôpital Louis Mourier, Colombes, France; 37 - Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Bicêtre Hospital, Pediatric Hepatology and Pediatric Liver Transplantation Unit, Université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France; 38 - Centre de Référence Maladies Hémorragiques constitutionnelles, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Universitaire Necker-Enfants- Malades, Institut Imagine, Paris, France; 39 - Department of Hematology, Centre de Référence des Maladies Hémorragiques constitutionnelles, CHU Timone, Marseille, France; 40 - Pediatric Endocrinology, Diabetology, and Obesity Unit, Department of Mother-Woman-Child, Lausanne University Hospital and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland; 41 - Pediatrics Department, Center for Inborn Errors of Metabolism ToTeM, CHU Tours, and N2C, INSERM U1069, Tours University, Tours, France; 42 – Department of Internal Medicine and Reference Center for Inborn Errors of Metabolism, Toulouse University hospital, Toulouse, France; 43 - Internal Medicine, University Hospital of Strasbourg, Strasbourg, France; 44 - Rare Disease Reference Centre "Wilson's disease and other copper-related rare diseases", Neurology Department, Rothschild Foundation Hospital, Paris, France; 45 - Pediatric Intensive Care Unit, Necker Hospital, APHP, Centre - Paris University, Paris, France; 46 - Biochemistry Department, University Hospital of Reims, Reims, France; 47 - Department of Multidisciplinary Pediatrics, Reference Center for Pituitary Rare Diseases Aix Marseille University, APMH, Hôpital de La Timone Enfants, Marseille, Franc; 48 - Department of Pediatric Nephrology, APMH, Timone Infant Hospital, Marseille, France; 49 - CHU Rennes, INSERM, EHESP, IRSET (Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail) UMR_S 1085, Rennes, France; 50 - Division of Internal Medicine for the Aged, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland; 51 - Reference Center for Leukodystrophies, Pediatric Neurology Department, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre, France; 52 - Paris Cardiovascular Research Center, INSERM A Unit 970, Paris, France; 53 - Pediatrics Department, Center for Inborn Errors of Metabolism ToTeM, CHU Tours, France; 54 - Department of Metabolic Biochemistry, Normandie University, UNIROUEN, INSERM U1245, CHU Rouen, Rouen, France; 55 - Reference Center for Adult Leukodystrophy, Department of Medical Genetics, Sorbonne University, Paris Brain Institute, La Pitié- Salpêtrière University Hospital, Paris, France

INTRODUCTION



La lutte contre l’errance diagnostique est l'un des principaux objectifs des plans nationaux maladies rares 3 et 4 du ministère de la santé (PNMR3 et 4). Cependant, certains patients présentant des associations de symptômes liés à des maladies héréditaires du métabolisme (MHM) ne sont pas diagnostiqués, principalement en raison de la rareté de ces maladies et de leur méconnaissance par les professionnels de santé non spécialisés. Dans le but de lutter contre cette errance, la filière de santé maladies rares G2M, a élaboré des fiches d’aide au diagnostic afin d'aider les cliniciens à identifier rapidement et précisément les MHM rares.

MÉTHODES



Des experts médicaux, cliniciens (n=57) et biologistes (n=24), ont collaboré afin de créer des résumés concis décrivant les MHM. Ces résumés comprennent des symptômes cliniques clés qui, lorsqu'ils sont associés à des anomalies spécifiques dans les examens biologiques (ou d'imagerie) initiaux, indiquent une MHM potentielle. La coordination de ce groupe de travail a été supervisée par un médecin affilié à la filière G2M. Puis chaque document a été relu par un groupe d'experts MHM, généralement composé de pédiatres, de cliniciens pour adultes, de biologistes et parfois d'autres spécialistes, avant d'être validé.

RESULTATS: 40 fiches d’aide au diagnostic

rédigées et mises en ligne sur le site de la filière G2m en français mais également en anglais

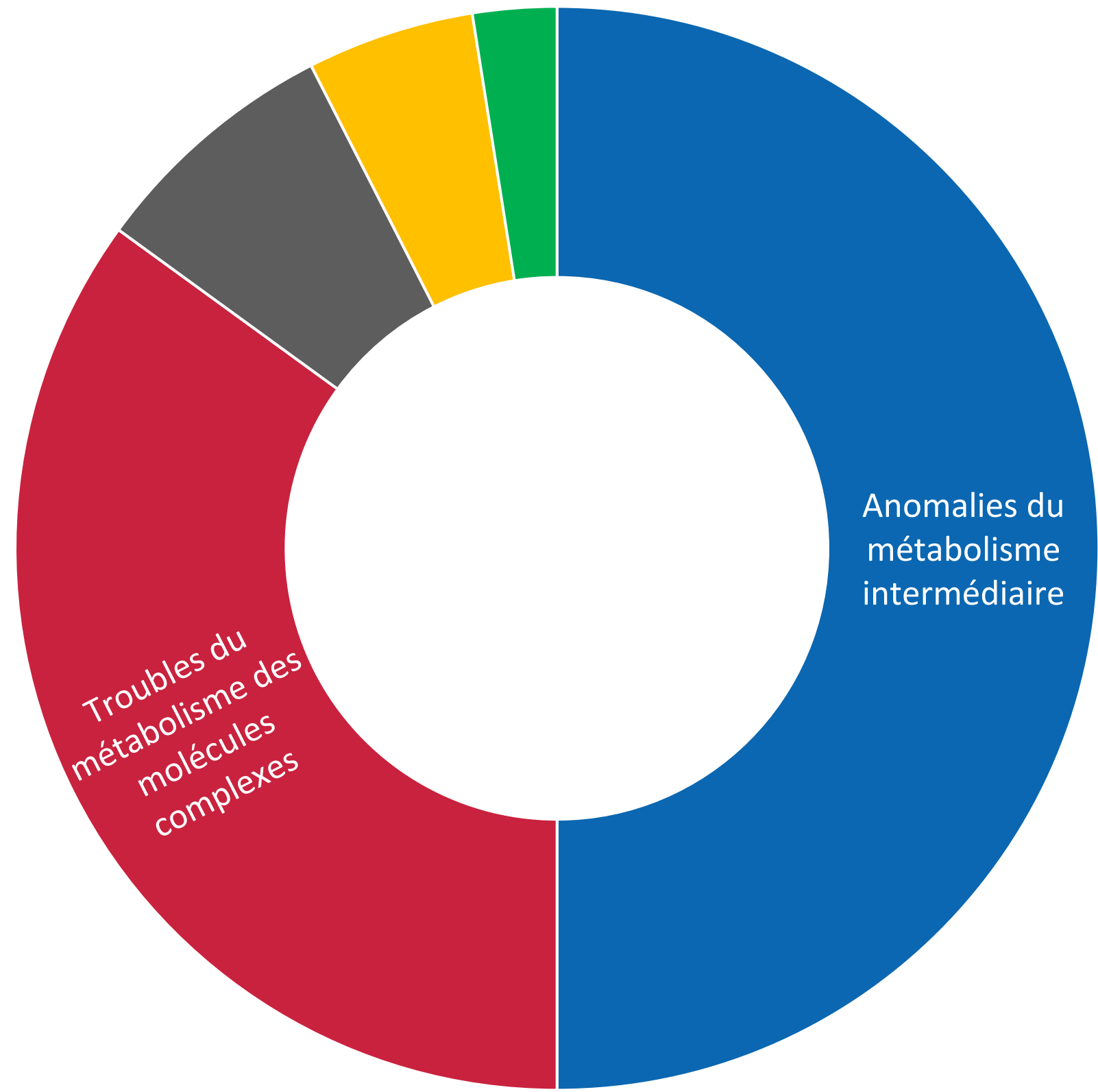
Leucinose
Acidémies méthylmalonique et propionique
Acidurie isovalérique (AIV)
Acidurie glutarique de type 1
Tyrosinémie de type 1
Intolérance aux protéines dibasiques (LPI)
Déficit du cycle de l'urée
Déficit en glutathion synthétase
Déficits de la cétolyse et de la cétogénèse
Déficits de la beta-oxydation des acides gras
Déficit en pyruvate deshydrogénase
MELAS et maladies mitochondriales apparentées
Déficit en cystathionine bêta-synthase
Glycogénoses de type I et III
Fructosémie
Galactosémie congénitale classique
Déficit en Fructose 1,6 diphosphatase
Alcaptonurie

Déficit en Lipin1
Adrénoleucodystrophie liée à l’X

MPI-CDG, PMM2-CDG
Gangliosidose à GM2
Alpha-mannosidose
Niemann Pick type C
Mucopolysaccharidoses
Céroides lipofuscinoses neuronales (CLN)
Déficit en sphingomyélinase acide lysosomale
Maladie de Fabry
Maladie de Gaucher
Déficit en lipase acide lysosomale
Déficit en maltase acide (maladie de Pompe)
Déficit en arylsulfatase A
Déficit en Tango 2

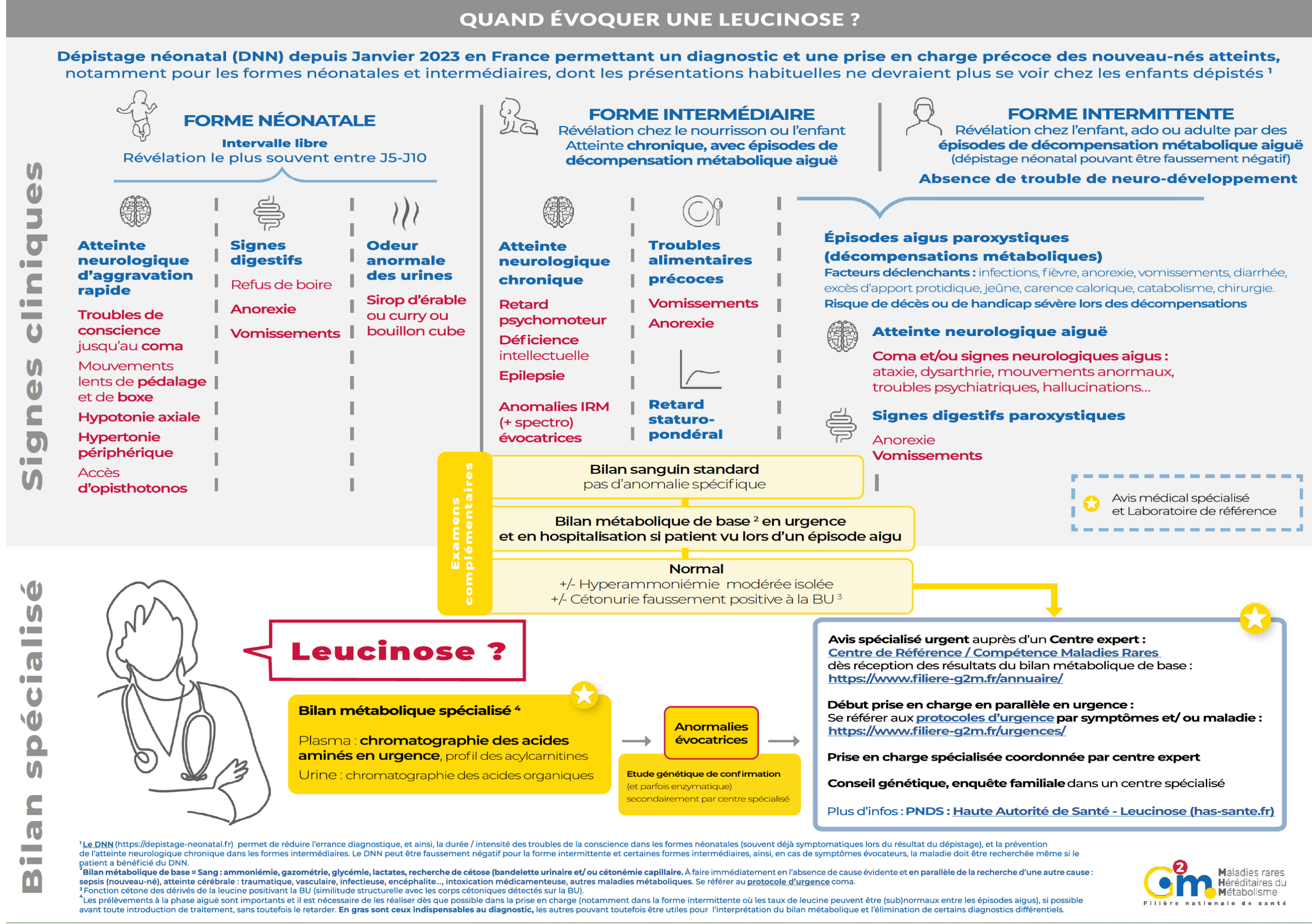
Déficit en Cobalamine C (cblC)
Déficit en biotinidase / holocarboxylase synthétase
Maladie de Wilson

Porphyrie hépatique aigue
Protoporphyririe érythropoïétique



- Anomalies du métabolisme intermédiaire
- Troubles du métabolisme des molécules complexes
- Anomalies du métabolisme des minéraux et des cofacteurs vitaminiques
- Anomalies du métabolisme des lipides
- Porphyries

Exemple d’une fiche diagnostique sur la Leucinose



CONCLUSION ... POUR QUI ? POUR QUOI ?



Pour les patients ...

... en fournissant une information synthétique et claire sur la reconnaissance de symptômes des MHM

Pour les médecins généralistes et cliniciens non experts des MHM...

.. pour réduire le nombre de patients non diagnostiqués avec l'aide de ces documents

- en combinaison avec des logiciels d'aide au diagnostic
- en servant de données aux nouveaux logiciels pilotés par Intelligence Artificielle dans le but d'identifier les patients non diagnostiqués dans les bases de données hospitalières

Remerciements à :
Anne-Sophie LAPOINTE, cheffe de projet à la DGOS (Direction Générale de l'Offre de Soins) au sein du Ministère de la santé
la DGOS pour son financement et ses actions de soutien aux filières de santé maladies rares via les plans nationaux maladies rares

