



# **FIRENDO- GT1**

**Amélioration de la prise en charge  
diagnostique**

**Marie Legendre, Philippe Touraine  
Maria Givony**



# Constitution Groupe 1

## Marie Legendre-Ph Touraine



■ Anne Barlier

■ Christine Bellané-Chantelot

Lionel Groussin

■ Catherine Dodé

Michel Polak

■ Rachel Dessailoud

Alexandru Saveanu

■ Anne Guiochon-Mantel

■ Najiba Lahlou

■ Micheline Misrahi

■ Ingrid Plotton

■ Sylvie Salenave

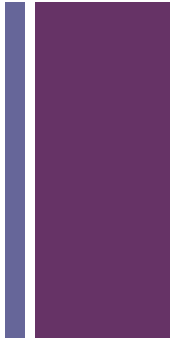
■ Yvonne Varillon



# Etat des lieux

## ◆ Mission 1

- ◆ Recensement des documents de prise en charge diagnostiques, documents d'annonce diagnostique, consentements diagnostic génétique
- ◆ *Continuité dans la mise en place de procédures diagnostiques communes pour chacune des MR (annonce diagnostique, PNDS), ou vers des problématiques plus collectives (consentements, notice d'information sur les techniques de diagnostic...)*





# FIRENDO: Les Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins (PNDS)

- CR Maladies Endocriniennes Rares Croissance Juliane Léger **Syndrome de Turner** [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pnds\\_turner\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pnds_turner_web.pdf)
- CRs Maladies Endocriniennes Rares Croissance, anomalies du développement sexuel, et Surrenales Dinane Samara-Boustani **Hyperplasie congénitale des surrénales** [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/ald\\_hors\\_liste\\_-\\_pnds\\_sur\\_lhyperplasie\\_congenitale\\_des\\_surrenales.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/ald_hors_liste_-_pnds_sur_lhyperplasie_congenitale_des_surrenales.pdf)
- CRs dysplasie fibreuse des os, CR des Maladies osseuses constitutionnelles et CR Maladies Endocriniennes Rares Croissance M. Orcei **Dysplasie fibreuse des os et Syndrome de Mc Cune Albright** [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-09/ald\\_hors\\_liste\\_-\\_pnds\\_sur\\_la\\_dysplasie\\_fibreuse\\_des\\_os.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-09/ald_hors_liste_-_pnds_sur_la_dysplasie_fibreuse_des_os.pdf)
- CR Surrénales Jérôme Bertherat **Syndrome de Cushing** [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-12/pnds\\_syndrome\\_de\\_cushing\\_version\\_web\\_051208.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-12/pnds_syndrome_de_cushing_version_web_051208.pdf)
- CR Pathologies Gynécologiques Rares Maud Bidet **Aplasies utéro-vaginales** [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/08155\\_guide\\_medecin\\_pnds\\_aplasies\\_uterovaginales.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/08155_guide_medecin_pnds_aplasies_uterovaginales.pdf)

# Autres Protocoles et Recommandations



- **CRMERC Juliane Léger Hypothyroïdie congénitale** Consensus statement on congenital hypothyroidism
- **CR du Syndrome de Prader Willi Maithé Tauber** Syndrome de Prader Willi Recommendation for the diagnosis and treatment
- **CR du Syndrome de Prader Willi Maithé Tauber** Syndrome de Prader Willi Recommendation activité physique et nutrition pour le SPW; Plan Obésité/Revue Obésité
- **CRMERC Sophie Christin Maitre Syndrome de Turner et Grossesse** Recommandations pour la pratique Clinique; [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/RPC\\_version\\_finale\\_Syndrome\\_de\\_Turner\\_et\\_grossesse\\_15-04-09.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/RPC_version_finale_Syndrome_de_Turner_et_grossesse_15-04-09.pdf)
- **CRMERC Irène Netchine Syndrome de Silver Russell**
- **CRMERC Frédéric Brioude Syndrome de Beckwith-Wiedemann** et suivi concernant le risque tumoral  
Recommandations de suivi des Beckwith- Wiedemann
- **CRMER DEFHY Thierry Brue; L'hyperprolactinémie** Consensus National sous l'égide de la SFE sur le thème de l'hyperprolactinémie
- **CRMER DEFHY Maladie de Cushing** Journal Orphanet (Castinetti F, Morange I, Conte- Devolx B, Brue T. Cushing's disease.
- **CRMER DEFHY et CRMRS Thierry Brue, Jérôme Bertherat** Hyperglycémie et pasiréotide dans la maladie de Cushing Comité d'experts sur la prise en charge de l'hyperglycémie chez les patients présentant une maladie de Cushing traités par Pasiréotide.
- **CRMER PW Maithé Tauber SPW et autres pathologies avec troubles du comportement et troubles du comportement alimentaire** « Référentiel » Sur papier et sur site évolutif

# FIRENDO: Recommandations de conduite médicale en urgence et cartes d'urgence

- **CRMRS Jérôme Bertherat/Laurence Guignat Insuffisance Surrénale** Orphanet, Recommandations urgence
- **CR DEFHY Thierry Brue/Frédérique Albarel Insuffisance surrénale et corticotrope** Conduite à tenir en cas d'urgence dans l'insuffisance surrénale
- **CRM R DEFHY Frédérique Albarel Situation d'urgence des patients atteints de « diabète insipide »** Rédaction de la fiche d'urgence destinée aux médecins urgentistes disponible sur le site Orphanet concernant la prise en charge en situation d'urgence des patients atteints de « diabète insipide »
- **CR du Syndrome de Prader Willi** Maithe Tauber Syndrome de PW [Fiche d'urgence: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/ald\\_hors\\_liste\\_-\\_pnds\\_sur\\_le\\_syndrome\\_de\\_Prader-Willi.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/ald_hors_liste_-_pnds_sur_le_syndrome_de_Prader-Willi.pdf)
- **CR Récéptivité hormonale Insuffisance thyroïdienne** Carte de soins

# FIRENDO: Annonces diagnostiques

- **CRMERC, CR DEFHY insuffisance antéhypophysaire** [Annonce diagnostique de l'insuffisance antéhypophysaire](#)
- **CRMERC hypogonadisme hypogonadotrope** [Annonce diagnostique hypogonadisme hypogonadotrope](#)
- **CRMERC, CR DEFHY Craniopharyngiome** [Annonce diagnostique du Craniopharyngiome](#)
- **CRMERC Hypothyroïdie Congénitale** [Annonce diagnostique de l'Hypothyroïdie Congénitale](#)
- **CRMERC maladie de Basedow** [Annonce diagnostique de la maladie de Basedow à début pédiatrique](#)
- **CRMERC syndrome de Turner pédiatrique** [Annonce diagnostique du syndrome de Turner en pédiatrie](#)
- **CRMERC syndrome de Turner sujet adulte** [Annonce diagnostique du syndrome de Turner adulte](#)
- **CRMERC insuffisance ovarienne prématurée** [Annonce diagnostique de l'insuffisance ovarienne prématurée](#)
- **CRMERC Hyperplasie congénitale des surrénales** [Annonce diagnostique HCS adulte](#)
- **CRMERC Hyperplasie congénitale des surrénales** [Annonce diagnostique HCS enfant](#)
- **CRMERC insensibilité complète aux androgènes** [Annonce diagnostique de l'insensibilité complète aux androgènes](#)
- **CRMERC** [Annonce diagnostique d'une maladie chronique endocrinienne dans le Centre de référence des maladies endocriniennes rares de la croissance](#)
- **CRMERC IOP Galactosémie** [Annonce diagnostique IOP Galactosémie](#) CR PGR syndrome MRKH [annonce diagnostique du syndrome MRK](#)
- **H** CR PGR anomalie sévère de la coagulation [Proposition pour la prise en charge gynécologique \(des adolescentes porteuses d'une anomalie sévère de la coagulation\)](#)



# Firendo : Documents information Grand Public



■ > 30





# **FIRENDO**

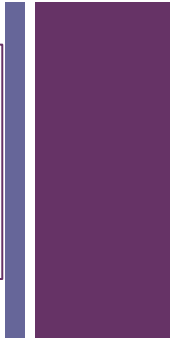
## **Arbres décisionnels**



- **Lien avec ANPGM - Benoit Arveiler**
- **Anne Barlier, Coordinatrice réseaux des laboratoire de génétique moléculaire**
- **Marie Laure Kottler et Irène Netchine à ses côtés**
- **Philippe Touraine, représentant clinicien**



# Sous réseaux



- **Diabète Dr Bellanné-Chantelot**
- **Infertilités, Hypogonadisme  
hypogonadotrope Catherine Dodé, Ingrid  
Plotton**
- **Croissance : Marie Legendre et Irène  
Netchine**
- **Thyroïde : Frederique Savagner**
- **DSD et Surrenales: V Tardy**



# TRAVAUX



- **Annuaire FIRENDO**
  - **Mise à jour des coordonnées : 18 laboratoires**
  - **Mise à jour des codes Orphanet**
  
- **Arbres décisionnels**
  
- **Remontée d'activité pour les RIHN**

# + Arbres décisionnels



- **Modèle et procédures à suivre transmis par l'ANPGM**
- **Une fois validé l'arbre est transmis au CA de l'ANPGM , mis sur le site de l'ANPGM et accessible aux cliniciens par un lien avec le filière**

# + Arbre décisionnel modèle ANPGM

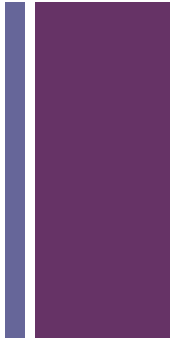
- *Introduction brève décrivant la maladie ou groupe de maladies et le diagnostic clinique*
- *Quelques points clés :*
  - *Mode de transmission*
  - *Code OMIM de la maladie*
  - *Noms et références des gènes (par exemple, code OMIM, HGNC, NM\_, NG\_, LRG\_, coordonnées génomiques selon la version mentionnée)*
  - *Structure des gènes, des ARN messagers, des protéines*
- *Pathologie moléculaire*
- *Corrélations génotype-phénotype*
- *Méthodes de diagnostic moléculaire, intégrant la description **des panels de gènes étudiés en séquençage à moyen débit (par exemple sous forme de tableau)**, ainsi que les sensibilités diagnostiques de ces outils en fonction du contexte clinique Recommandations techniques le cas échéant*
- *Arbre(s) décisionnel(s) pour la prise en charge en diagnostic d'un échantillon, selon les différents contextes cliniques, par exemple : diagnostic, diagnostic présymptomatique, étude chez les apparentés, diagnostic prénatal.*
- *Prévoir un arbre spécifique pour le diagnostic prénatal*
- *Eventuelles recommandations sur le rendu des résultats, notamment en termes d'interprétation et de conseil génétique, dans le contexte spécifique de la maladie ou du groupe de maladies*
- ***Cotation des analyses selon le RIHN***
- *Références bibliographique*
- *Annexes éventuelles (à insérer dans le même document) : feuille de prescription, renseignements cliniques, liste des laboratoires*





# Elaboration du document

- La rédaction/révision est effectuée par les **biologistes mandatés par le ou les biologistes coordonnateurs du réseau ou sous-réseau thématique**. Plusieurs rédacteurs peuvent participer à l'élaboration du document.
- La rédaction s'appuie sur la littérature, des recommandations internationales lorsqu'elles existent et des pratiques consensuelles au sein du réseau/sous-réseau.
- Il est souhaitable que le document soit **présenté aux laboratoires du réseau impliqués** dans l'activité, soit lors d'une réunion de réseau soit par e-mail, et que la présentation soit suivie d'une validation. Il convient de privilégier la procédure la plus rapide.
- **Une vérification est effectuée par des cliniciens prescripteurs** représentant la **filière de santé maladies rares correspondante** ou, lorsque l'activité n'est pas rattachée à une filière identifiée, par des cliniciens prescripteurs référents dans le domaine.
- **La validation définitive est faite par le(s) coordonnateur(s) du réseau/sous-réseau.**
- Une fois validé, le document est transmis aux membres représentants du CA de l'ANPGM, qui l'approuvent et le transmettent au bureau de l'ANPGM pour mise en ligne sur le site.
- La diffusion est faite à l'ensemble des laboratoires et aux cliniciens de la filière correspondante, via le site de l'ANPGM. Un lien peut être fait depuis le site de la filière, le cas échéant.



- Déficits hypophysaires combinés 99
- + ■ Diabète néonatal ou diabète monogénique du jeune enfant 100
- Hyperinsulinisme congénital 103
- Hyperparathyroïdie primaire 104
- Hypophosphatasie 106
- Hypophosphatémies génétiques 107
- Hypoparathyroïdie isolée 108
- Syndromes d'insulino-résistance avec ou sans lipodystrophies 109
- Diabètes monogéniques de survenue précoce (diabète MODY) 110
- Résistance à la PTH avec ou sans ostéodystrophie héréditaire d'Albright (OHA) : pseudohypoparathyroïdies (PHP), pseudophp (PPHP), hétéroplasie osseuse progressive (HOP), acrodysostose 113
- Paragangliomes et phéochromocytomes 116
- Hyperparathyroïdie 117
- Adénomes hypophysaires 119
- Anomalies de développement des organes génitaux



# Arbres en cours de validation

Intitulé	Rédacteur	relecteur
Thyroïde	F Savagner	Caron, Polak, Wemeau, Oliver, Wlamenck + ajouté CRMR résistance hormonale P Rodien
IOP	C Dodé	P Touraine, S Christin-Maitre, A Gompel
Hypo-Hypo	C Dodé	J Young/ D Dewailly/ M Pugeat
Déficits antéhypophysaires multiples et syndromiques et non syndromiques	M Legendre	JC Carel, J Leger, R Reynaud
Déficit isolés en GH non syndromiques	M Legendre	JC Carel, J Leger, R Reynaud
Résistance à l'hormone de croissance	M Legendre	Carel, Leger , Netchine
Silver Russel et RCIU connexes	I Netchine	E Wakeling
Déficit Corticotrope	A Saveanu	?
Déficit en 21 Hydroxylase	V Tardy	C Bellanné-Chantelot, Y Morel
Diabètes rares	C Bellanné	Voir diaporama



## + Arbres à faire

Intitulé	Rédacteur	relecteur
Pathologies gynécologiques rares	M Polak ?	?
Anomalie du développement sexuel	D Mallet	Y Morel, I Plotton
Insuffisance surrénales	F Roucher	Y Morel



Sous-groupe ANPGM

Diabètes monogéniques Hyperinsulinismes

Syndromes d'insulino-résistance

*Coordonnateur : Christine Bellanné-Chantelot*

# ▪ Pathologies

## 1. Diabètes monogéniques

- **Diabètes MODY**
- Prévalence 1/2500

- **Diabètes néonataux isolés et syndromiques**

- Prévalence 1/ 250 000

## 2. Hyperinsulinisme

- Prévalence 1/50000

## 3. Syndromes d'insulinorésistance et/ou de lypodystrophies

- Prévalence 1/100 000

# ■ Laboratoires

## 1. Diabètes monogéniques

### ■ Diabètes MODY

#### ■ 6 laboratoires

- CHU Bordeaux, C. Ged
- CHRU Lille, I. Fajardy
- CH Lyon-Sud, C. Marçais
- Hôpitaux de Toulouse, D. Langin
- HIA Begin, Saint-Mandé, F. Ceppa, H. Delacour
- AP-HP Pitié-Salpêtrière, C. Bellanné, C. Saint-Martin

### ■ Diabètes néonataux isolés et syndromiques

#### ■ 1 laboratoire

- AP-HP Robert Debré, H. Cavé, AL Fauret

## 2. Hyperinsulinisme

### ■ 1 laboratoire

- AP-HP Pitié-Salpêtrière, C. Saint-Martin

## 3. Syndromes d'insulinorésistance et/ou de lypodystrophies

### ■ 2 laboratoires

- AP-HP Saint Antoine, O. Lascols
- CH Lyon-Sud, C. Marçais

# ■ Approches diagnostiques

- ✓ **2015- Mise à jour des arbres décisionnels pour diabètes MODY et hyperinsulinismes (*étape de relecture par cliniciens référents*)**

Pathologie	Approche	
MODYs	PCR multiplex (Kit MODY-MASTR assay, Multiplicom) : 7 gènes	<b>Pitié</b> : NGS panel « 7 gènes » en routine, panel étendu en développement <b>Bordeaux, Lille, Toulouse</b> : NGS en développement
Hyperinsulinisme	PCR multiplex (Kit MODY-MASTR, Multiplicom) : 7 gènes	Pitié : NGS panel « 7 gènes » en routine, panel étendu en développement
Diabètes néonataux isolés et syndromiques	NGS-capture (Sureselect) : 30 gènes	<b>Robert-Debré</b> : NGS en développement
Syndromes d'insulino-résistance	PCR multiplex (Kit IRL-MASTR assay, Multiplicom) : 10 gènes,	<b>Saint-Antoine</b> : NGS en développement

# Mission 2

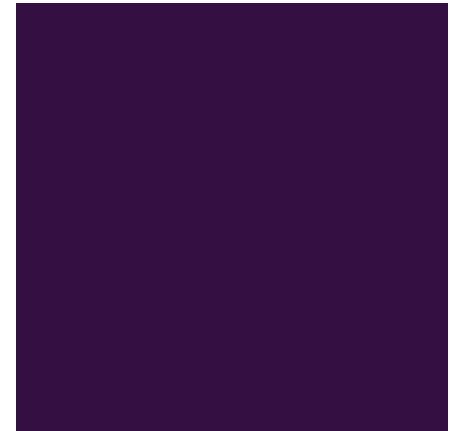
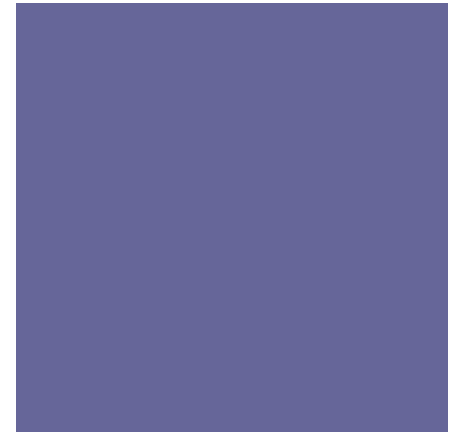
## + Évaluation du besoin des nouveaux outils à haut débit de diagnostics biologiques

- Optimisation du diagnostic génétique grâce aux outils de génomique. La filière souhaite améliorer le diagnostic génétique grâce aux progrès de la génomique, en particulier la mise en place du NGS (next generation sequencing) diagnostique, équipement récent de nombreuses plateformes (moyen et/ou haut débit) dans le cadre du PNMR2, avec une interface active clinico-biologique.



**Enquête menée auprès  
de 22 laboratoires  
d' hormonologie sur leur  
équipement et activités en  
LC/MSMS :  
données préliminaires**

**11 réponses/ 22 labos  
interrogés**



**Najiba Lahlou, Ingrid Plotton**

# + Réponses des 11 laboratoires

- **Dosages des stéroïdes par LC/MSMS rendus en routine: 9 labos**

- **Les analyses sont réalisées avec:**

- un ou 2 stéroïdes isolés (cortisol ou 11 desoxycortisol): 4/10

- un panel de stéroïdes (au moins 4 stéroïdes): 6/10

Selon les labos association variables des stéroïdes suivants (cortisol, cortisone, corticostérone, testostérone, delta4androstenedione, 17 hydroxy progestérone, 11desoxycortisol, 21 desoxycortisol, aldostérone, estradiol, progestérone, DHEA)

- **Matrices ou milieux étudiés:**

- sérum, plasma, urine +++ (liquide amniotique)

- **Méthodes utilisées:**

- Technique mise au point ou en cours de mise au point et validée par le laboratoire: 7/9

- Kits commerciaux de dosage des stéroïdes 2/9



# + Analyse des freins à l'implantation de la LCMSMS

- **- Acquisition des équipements:** prix d'un spectromètre de masse entre 300 000 et 400 000 euros, mais nécessité d'acquisition d'une chaîne automatisant l'extraction et l'injection, pour assumer une activité régulière non anecdotique, qui double le prix.
- **Acquisition des consommables:** nécessite de très nombreuses dérogations.
- **Réactifs:** Méthodes « maison » beaucoup moins onéreuses que les kits. Mais l'augmentation du volume des dosages impose le passage aux kits.
- **- Formation personnel:** assurée par les fabricants au moment de l'acquisition, mais au compte-goutte. Sinon formations individuelles ou en groupe, sur site ou chez le fournisseur, autour de 3500 euros/jour/personne. Pour l'instant certains hôpitaux refusent de prendre en charge ces formations, non budgétées.
- **- Prise en charge:** 1 stéroïde est coté B70 à la NABM et remboursé en moyenne <19 euros. La plupart des laboratoires qui réalisent les dosages en routine facturent à ce tarif, qui n'est pas réaliste au vu des frais engagés.
- Certains stéroïdes ne sont pas remboursés actuellement: cortisol salivaire, 11 ou 21 Désoxycortisol, estrone.

## + 2 autres missions



- ◆ **Mission 3 : Recommandations pour la diffusion docs existants: SFE, SFEDP, SFD, SFGynéco Ado**
- ◆ **Mission 4 : propositions pour docs manquants; nous faire remonter un besoin infos, de docs**



# Conclusion



- Belle interactivité entre cliniciens et biologistes, généticiens moléculaires
- Reconnaissance très gros travail des CRMR en amont
- Possibilité de créer un véritable lien, une uniformité avec ANPGM
- Possibilité de créer un « inventaire » des laboratoires impliqués en France dans ces domaines, de l'utilisation des techniques.
- Garder présent à l'esprit que toutes les structures n'ont pas les mêmes possibilités d'approche diagnostique.