

GUIDE DE CODAGE IMPASSE DIAGNOSTIQUE



Objectif

L'objectif principal du codage des patients en impasse diagnostique est :

1. Harmoniser la définition de l'impasse diagnostique sur l'ensemble du territoire quel que soit le centre de suivi (CRC-MHC et CRMR)
2. Préciser le type d'impasse et les caractéristiques du dossier comme la description phénotypique précise, l'évaluation de la sévérité et les examens réalisés, quelle que soit la maladie hémorragique du patient.

I. Rappel de la définition MHEMO de l'impasse diagnostique

L'impasse diagnostique se définit par l'existence d'un syndrome hémorragique inexplicé mais évocateur de Maladies Hémorragiques Rares, pour lequel les investigations biologiques et/ou moléculaires se sont révélées négatives.

Les patients ayant une symptomatologie hémorragique :

- avec anomalie quantitative ou qualitative de la coagulation ou de l'hémostase primaire, pour laquelle le médecin ne peut se prononcer sur le diagnostic,
- un authentique syndrome hémorragique inexplicé, avec des examens biologiques non contributifs.

Définition du guide de codage BAMARA pour le CRMW et CRH

Le médecin ne peut se prononcer sur le diagnostic. Cela peut être dû à l'absence ou l'indisponibilité d'examens diagnostiques ou à des examens non contributifs. L'investigation est terminée ou impossible à réaliser avec les connaissances scientifiques et médicales actuelles.

Définition du guide de codage BAMARA pour le CRPP

Le médecin ne peut pas se prononcer sur le diagnostic malgré une exploration biologique bien menée, parce que le caractère constitutionnel de l'atteinte plaquettaire est incertain (*chronicité insuffisamment documentée, pas de notion familiale*) et/ou que les résultats de l'exploration plaquettaire et génétique ne sont pas informatifs. Dans ce dernier cas il s'agira d'une impasse diagnostique.

Par contre, un patient pour lequel l'exploration montre clairement une atteinte plaquettaire quantitative ou qualitative d'allure non acquise, chronique et/ou familiale pourra être placé en statut confirmé au niveau de son diagnostic, même en l'absence de diagnostic moléculaire. Il s'agit alors ici d'une impasse diagnostique moléculaire, qui se traduira dans Bamara par une « caractérisation génétique à Non ». Par ailleurs, les impasses diagnostiques moléculaires peuvent aussi passer en RCP Impasse diagnostique de MHEMO.

II. Exploration biologique

Avant de classer le patient en impasse biologique, des analyses sont à réaliser. Une première série d'analyses dites de « niveau 1 » sont à réaliser (tableau à fond vert). Elles pourront être complétées par d'autres analyses utiles à la confirmation ou l'élimination de l'impasse (tableau à fond rose). Ces dernières peuvent être externalisées si nécessaire.

D'autres analyses complémentaires de phénotype utiles au diagnostic non nécessaires à la définition de l'impasse biologique peuvent également être réalisées (tableau à fond bleu).

Le lien vers la liste des analyses pouvant être effectuées par les laboratoires d'analyses de diagnostic se trouve en Annexe 1. Des précisions sur les analyses se trouvent en Page 4.

Analyses de 1^{ère} intention :

| |
|---|
| NFS (Numération Formule Sanguine), Numération plaquettaire, frottis sanguin, Volume Plaquettaire Moyen |
| Coagulation : TP (Taux de Prothrombine), TCA (temps de céphaline activée), Fibrinogène, F II, F V, F VII, F VIII:C, F IX, F X et F XI |
| Facteur Willebrand : VWF Activité (exemples de techniques : RCO ou GPIbM ou GPIbR ou Collagen Binding ...) et VWF Antigène |
| F XIII |
| Exploration plaquettaire : « Agrégation plaquettaire (sauf pour thrombopénies <100 G), et Agonistes à tester : (Ristocétine faible et forte dose) et (ADP 5 et 10 : ADP=Adénosine DiPhosphate), et (Collagène 2 et 10), et (Acide arachidonique 1 ou 1,5), et si possible TRAP(Thrombin Receptor Activating Peptide) >=10 |
| Vitamine C (Contexte évoquant une carence alimentaire) |

Tableau 1

Autres analyses pouvant être nécessaires pour éliminer/confirmer l'impasse et pouvant être externalisées si nécessaire

| | |
|-------------------------------|--|
| Coagulation | Consommation prothrombine, FVIII chromo, TFPI |
| Exploration plaquettaire | Granules denses plaquettaires appréciés par 2 méthodes différentes : Il est recommandé d'apprécier le contenu et la sécrétion, donc 1 méthode pour chacun. Contenu : wholmount (microscopie électronique), sérotonine, ratio ATP/ADP, test à la mépacrine Sécrétion : marqueurs granulaires de surface de cytométrie après activation, ATP après libération, test à la mépacrine, (captation et libération) |
| Exploration de la fibrinolyse | Alpha2 antiplasmine PAI-1 antigène sérique (Diag déficience PAI-1 et déficit en granules alpha) |

Tableau 2

Analyses phénotypiques qui complètent le diagnostic clinique

| | |
|-------------------------------|--|
| Coagulation | F VIII:Ag, Fibrinogène Ag, électrophorèse Fg (Fibrinogène), TGT (Test Génération Thrombine sur PPP et PRP faible concentration de TF) ou la Thromboélastographie (=TEG=ROTEM=QUANTRA dans Annexe 1) |
| Facteur Willebrand | VWF multimères, test liaison GP1b, test de liaison au FVIII, TSH (Thyroid Stimulation Hormone) |
| Exploration plaquettaire | CMF plaquettaire pour les récepteurs de surface, VASP (VASodilatator Stimulated Phosphoprotéin) Annexine V par CMF après Calcium ionophore Etude structurale des plaquettes par microscopie électronique Agrégation plaquettaire (méthode optique : autres agonistes) |
| Exploration de la fibrinolyse | D dimères dans le serum (syndrome Québec) Urokinase plaquettaire (syndrome Québec) |

Tableau 3

La prescription de certaines des analyses des tableaux 2 et 3 pourront faire l'objet d'une discussion préalable en RCP.

Précisions sur les analyses des tableaux 1, 2 et 3 :

- Toutes les analyses suivantes sont effectuées par les laboratoires d'analyse de diagnostic cités dans la liste en Annexe 1 :
NFS, Numération plaquettaire, frottis sanguin, TP, TCA, Fibrinogène, F II, F V, F VII, F X, F VIII : C, F IX, F XI, VWF Act, VWF Ag, RIPA, frottis sanguin, D-dimères TSH.
- Analyse qui ne relève pas de l'hémostase :
Vitamine C. : Le dosage est réalisé souvent dans les laboratoires de ville (Biochimie).
- Les analyses suivantes font partie de l'agrégation plaquettaire :
Collagène 2 µg/ml et 10 µg/ml ADP 5 µM et 10 µM (Adénosine DiPhosphate) Acide arachidonique 1 ou 1,5 mM et Trap 10 ou 20µM (Thrombin Receptor Activating Peptide)
- L'analyse Annexine V par CMF après Calcium Ionophore fait partie de la cytométrie en flux.

III. Codification de l'impasse diagnostique dans BAMARA

Un patient est considéré en impasse diagnostique lorsqu'il est malade (signes cliniques pertinents ou porteur sain), que toutes les analyses (au moins biologiques) ont été effectuées et ne sont pas concluantes pour poser un diagnostic.

Son statut du diagnostic est alors «Indéterminé», et sans code Orphanet dans le champ maladie rare.

Il peut alors passer en RCP Impasse Diagnostique.

Le code Orphanet « 616874 Maladie rare sans diagnostic déterminé après investigation complète » ne doit être utilisé qu'après la RCP impasse si aucun diagnostic n'a pu être établi ou aucune analyse supplémentaire est à effectuer.

Les 11 items suivants seront utilisés pour caractériser l'impasse diagnostique des maladies hémorragiques rares. Ils seront à remplir dès l'affectation du statut du diagnostic à « Indéterminé».

Les items 1 à 5 sont disponibles dans BAMARA et les fiches Maladies rares des DPI.

Les items 6 à 11 sont uniquement disponibles dans BAMARA. Ces items correspondent aux items complémentaires spécifiques et nécessaires à la précision de l'impasse diagnostique dans le champ des maladies prises en charge par la filière MHEMO.

Impasse diagnostique moléculaire

Par contre, un patient pour lequel l'exploration montre clairement une atteinte plaquettaire quantitative ou qualitative d'allure non acquise, chronique et/ou familiale pourra être placé en statut confirmé au niveau de son diagnostic, même en l'absence de diagnostic moléculaire. Il s'agit alors ici d'une impasse diagnostique moléculaire, qui se traduira dans Bamara par une « caractérisation génétique à Non».

Un code Orphanet de pathologie ne pourra pas toujours être renseigné dans le champ «Maladie rare» pour certaines pathologies, mais il sera possible de renseigner a minima un code Orphanet dans la description clinique avec un groupe de pathologie. Par ailleurs, les impasses diagnostique moléculaire peuvent aussi passer en RCP Impasse diagnostique de MHEMO.

Items présents dans BAMARA et les Fiches Maladies Rares des DPI :

- 1) Les *types d'investigations réalisées* seront au moins au nombre de 2 : clinique et biologique.
- 2) Si investigation génétique : saisir la ou les *techniques utilisées* (séquençage ciblé, pangénomique, autres)

3) Dans le champ *description clinique*, indiquez les différents symptômes du patient, via les codes HPO (Human Phenotype Ontology).

Afin de compléter le champ *description clinique*, les codes HPO correspondant aux principaux signes hémorragiques, anomalie du tissu conjonctif, ferritine et anémie ont été sélectionnés et sont disponibles dans ce guide. Voici la sélection (certains codes ne sont pas traduits en français dans la nomenclature HPO) :

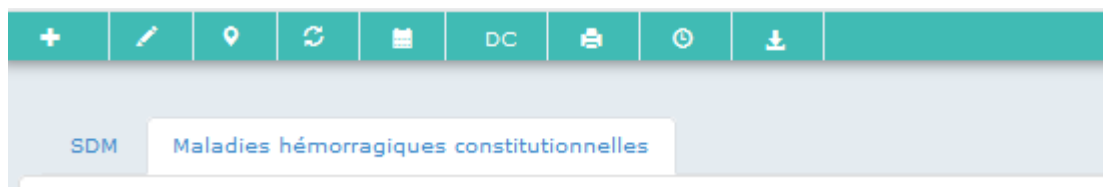
| Code | Libellé | Code | Libellé | Code | Libellé |
|---------|---|---------|--|---------|--|
| 0003010 | Allongement temps Saignement | 0000121 | Epistaxis | 0000978 | Ecchymoses |
| 0004846 | Saignement prolongé après chirurgie | 0030140 | oral cavity bleeding-saignement cavité buccale | 000025 | Hémorragie gingivale |
| 0011890 | Saignement prolongé suivant une procédure (geste invasif) | 0002248 | Hémathémèse | 0003549 | anomalie tissu conjonctif |
| 0011889 | Saignement sans traumatisme ou traumatisme mineur | 0002105 | Hémoptysie | 0012343 | Ferritine sérique diminuée |
| 0006298 | Saignement prolongé après une extraction dentaire | 0040223 | pulmonary hemorrhaghe - hémorragie pulmonaire | 0001903 | Anémie |
| 0030139 | excessive bleeding after a venipuncture - saignement excessif après une ponction veineuse | 0002239 | Hémorragie gastro intestinale | 0001891 | Anémie par déficit en fer |
| 0030138 | excessive bleeding from superficial cuts-saignement excessif de coupures superficielles | 0002573 | hématochézie | 0000132 | Menorragie |
| 0005261 | hémorragie des articulations | 0002249 | Méléna | 0400008 | Metromenorragie |
| 0001933 | hémorragie sous cutanée | 0000790 | Hématuries | | |
| 0000967 | Pétéchies | 0011885 | Hémorragie de l'œil | 0025328 | antepartum hemorrhaghe - hémorragie antepartum |
| 0011854 | Hémopéritoine | 0012541 | céphalohématome | | |
| 0012233 | Hématome intramusculaire | 0001342 | hémorragie cérébrale (sauf micro bleed) | | |
| 0011888 | Saignement requérant une transfusion sanguine | 0100310 | hémorragie épidurale | | |
| | | 0100309 | hémorragie sous durale | 0011891 | hémorragie post partum |

4) Renseigner le champ *Cas Sporadique ou Familial*

5) Renseigner le champ *Issu d'une union consanguine (Oui/Non/Ne sais pas)*

Items complémentaires à saisir pour l'impasse diagnostique :

Dans BAMARA, vous trouverez les items complémentaires dans le bandeau du haut, à côté de SDM



6) Date de la première consultation en ville pour symptomatologie hémorragique ou hématologique (cas particuliers de certaines thrombopénies) :
DD/MM/YYYY ou l'année ou mois/année en utilisant UNK/ UNK /yyyy ou UNK /mm/yyyy

7) Score ISTH : chiffre de 0 à 20

Lien vers le document officiel de l'ISTH pour le score : https://www.isth.org/page/reference_tools

8) Date de la dernière analyse génétique

DD/MM/YYYY ou l'année ou mois/année en utilisant UNK/ UNK /yyyy ou UNK /mm/yyyy

Cette date concerne les analyses génétiques ciblées ou pangénomiques

9) Dossier examiné en RCP MHEMO

Dossier RCP examiné en RCP MHEMO

| | |
|-----|-----|
| Oui | Non |
|-----|-----|

10) Si c'est un cas familial uniquement, il faut saisir ici les membres atteints connus de la famille, qui ne sont pas déjà renseignés dans la pochette familiale de BAMARA.

Liste à choix multiples parmi la liste ci-dessous.

| | | | |
|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Propositus adopté | Propositus placé | | |
| Mère | Père | Sœur | Frère |
| Demi-sœur | Demi-frère | | |
| Grand-mère maternelle | Grand-mère paternelle | Grand-père maternel | Grand-père paternel |
| Fille | Fils | Petite fille | Petit fils |
| Arrière-grand-mère maternelle | Arrière-grand-mère paternelle | Arrière-grand-père maternel | Arrière-grand-père paternel |
| Nièce | Neveu | Cousin maternel | Cousin paternel |
| Tante maternelle | Tante paternelle | Oncle maternel | Oncle paternel |
| Membre | | | |

11) Analyses biologiques effectuées pour le diagnostic :

Sélections multiples dans la liste ci-dessous

Analyses biologiques

| | | | |
|--|----------|---------|--------|
| (NFS et numération plaquettaire), et frottis si thrombopénie | En cours | Anormal | Normal |
| Coagulation | En cours | Anormal | Normal |
| Dosages Facteur Willebrand | En cours | Anormal | Normal |
| F XIII | En cours | Anormal | Normal |
| Consommation prothrombine, FVIII chromo | En cours | Anormal | Normal |
| Agrégation plaquettaire | En cours | Anormal | Normal |
| Granules denses plaquettaires appréciées par 2 méthodes différentes | En cours | Anormal | Normal |
| Exploration de la fibrinolyse | En cours | Anormal | Normal |

On précisera si l'analyse est « En cours », « Anormal » ou « Normal »

- « Anormal » signifie que le résultat n'est pas dans la norme,
- « Normal » signifie qu'il est dans la norme.

A noter que l'on peut désélectionner un choix fait par erreur.

Pour une analyse non réalisée, il ne faut rien saisir dans le tableau.

Pour l'exploration plaquettaire :

- Agrégation plaquettaire (sauf pour thrombopénies <100 G), et
- Agonistes à tester : (Ristocétine faible et forte dose) et (ADP 5 et 10), et (Collagène 2 et 10), et (Acide arachidonique 1 ou 1,5), et si possible TRAP ≥ 10

Pour les Granules denses plaquettaires appréciées par 2 méthodes différentes :

Il est recommandé d'apprécier le contenu et la sécrétion, donc 1 méthode pour chacun :

- 1) Contenu : wholemout (microscopie électronique), sérotonine, ratio ATP/ADP, test à la mépacrine
- 2) Sécrétion : marqueurs granulaires de surface de cytométrie après activation, ATP après libération, test à la mépacrine, (captation et libération)

Pour Exploration de la fibrinolyse :

Alpha2 antiplasmine, et PAI-1 antigène sérique (diag déficience PAI-1 et déficit en granules alphas)

IV. Cas d'impasse en images

Impasse biologique :

Pour les patients en impasse biologique, il faudra renseigner le statut « Normal », «Anormal » des analyses suivantes

Analyses biologiques

| | | | |
|--|----------|---------|--------|
| (NFS et numération plaquettaire), et frottis si thrombopénie | En cours | Anormal | Normal |
| Coagulation | En cours | Anormal | Normal |
| Dosages Facteur Willebrand | En cours | Anormal | Normal |
| F XIII | En cours | Anormal | Normal |
| Consommation prothrombine, FVIII chromo | En cours | Anormal | Normal |
| Agrégation plaquettaire | En cours | Anormal | Normal |
| Granules denses plaquettaires appréciées par 2 méthodes différentes | En cours | Anormal | Normal |
| Exploration de la fibrinolyse | En cours | Anormal | Normal |

Impasse Diagnostic moléculaire

Plusieurs cas possibles :

Impasse (NGS, panel)

| | | | | |
|--|---|------------|-----------------|-------------|
| Statut actuel du diagnostic * | En cours | Probable | Confirmé | Indéterminé |
| Caractérisation génétique du diagnostic | Oui | Non | Non approprié | |
| Type d'investigation(s) réalisée(s) * | Clinique x Biologique x Test génétique x v | | | |
| Précisez la(les) technique(s) utilisée(s) * | Analyse moléculaire ciblée (1 ou plusieurs gènes) x v | | | |

Dans certains cas, si le patient le souhaite, et après une RCP Impasse, il pourra avoir une exploration génétique pangénomique.

Impasse Diagnostique génétique PFMG – Plan France Médecine Génomique

Quand l'analyse est en cours :

| | | | | |
|--|--|----------|-----------------|-------------|
| Statut actuel du diagnostic * | En cours | Probable | Confirmé | Indéterminé |
| Caractérisation génétique du diagnostic | Oui | Non | Non approprié | |
| Type d'investigation(s) réalisée(s) * | Clinique x Biologique x Test génétique x v | | | |
| Précisez la(les) technique(s) utilisée(s) * | Analyse pangénomique x v | | | |

Si elle débouche sur une **Impasse Diagnostique génétique PFMG**– Plan France Médecine Génomique

| | | | | |
|--|--|------------|-----------------|-------------|
| Statut actuel du diagnostic * | En cours | Probable | Confirmé | Indéterminé |
| Caractérisation génétique du diagnostic | Oui | Non | Non approprié | |
| Type d'investigation(s) réalisée(s) * | Clinique x Biologique x Test génétique x | | | |
| Précisez la(les) technique(s) utilisée(s) * | Analyse pangénomique x | | | |

Si elle débouche sur **un diagnostic** :

| | | | | |
|--|--|----------|-----------------|-------------|
| Diagnostic #1 | + | | | |
| Statut actuel du diagnostic * | En cours | Probable | Confirmé | Indéterminé |
| Caractérisation génétique du diagnostic | Oui | Non | Non approprié | |
| Type d'investigation(s) réalisée(s) * | Clinique x Biologique x Test génétique x | | | |
| Précisez la(les) technique(s) utilisée(s) * | Analyse moléculaire ciblée (1 ou plusieurs gènes) x Analyse pangénomique x | | | |

Impasse pour discordance clinico-biologique

Pour ces cas, le patient aura 2 diagnostics hémorragiques :

| | | | |
|----------------------|---|---------------|---|
| Diagnostic #1 | + | Diagnostic #2 | + |
| Diagnostic(s) | | | |
| Confirmé | | | |
| Indéterminé | | | |

Un en statut confirmé (hémophilie mineure par exemple)

Et un second en statut Indéterminé avec les différents types d'investigations et analyses biologiques réalisés

Par exemple, il pourrait s'agir d'un hémophile mineur (diagnostic 1) avec un syndrome hémorragique inexpliqué (diagnostic 2) au vu de son taux de FVIII ou FIX.

Autre exemple : une conductrice d'hémophilie avec un taux « normal » (diagnostic 1) et une symptomatologie hémorragique (diagnostic 2)

V Autres cas en images

Errance

Exemple : potentielle porteuse d'hémophilie encore mineure

| | | | | |
|--|---|--------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|
| Diagnostic #1 | + | | | |
| Statut actuel du diagnostic * | <input checked="" type="radio"/> En cours | <input type="radio"/> Probable | <input type="radio"/> Confirmé | <input type="radio"/> Indéterminé |
| Caractérisation génétique du diagnostic | <input type="radio"/> Oui | <input type="radio"/> Non | <input type="radio"/> Non approprié | |
| Type d'investigation(s) réalisée(s) * | <input type="checkbox"/> Clinique <input checked="" type="checkbox"/> Biologique <input type="checkbox"/> | | | |

Cas des pathologies acquises

Pour les hémophilies, déficit rares ou Willebrand acquis :

| | | | | |
|--|---|--------------------------------|--|-----------------------------------|
| Diagnostic #1 | + | | | |
| Statut actuel du diagnostic * | <input type="radio"/> En cours | <input type="radio"/> Probable | <input checked="" type="radio"/> Confirmé | <input type="radio"/> Indéterminé |
| Caractérisation génétique du diagnostic | <input type="radio"/> Oui | <input type="radio"/> Non | <input checked="" type="radio"/> Non approprié | |
| Type d'investigation(s) réalisée(s) * | <input type="checkbox"/> Clinique <input checked="" type="checkbox"/> Biologique <input type="checkbox"/> | | | |

Annexe 1 Lien vers liste des centres des analyses biologiques

La liste des centres où sont réalisées les analyses de diagnostic est disponible sur le site internet de la filière MHEMO à la page suivante :

<https://mhemofr.fr/le-diagnostic/le-diagnostic-phenotypique/les-outils-du-diagnostic-phenotypique/>

sous-onglet annuaire des analyses de diagnostic phénotypique (format Excel pour les personnes ayant un accès à l'espace membres).

Annexe 2 Liste des items de suivi pour les cas d'impasse diagnostique

Pour les cas d'impasse diagnostique, les données obligatoires¹ au sens MHEMO pour le suivi du patient dans Bamara (ou DPI) ne suffiront pas pour un remplissage.

Il faudra y ajouter les items suivants :

- Cas familial ou sporadique et membres connus atteints si cas familial
- Score ISTH
- Tableau des analyses biologiques effectuées
- Types d'analyses génétiques effectuées et leurs résultats(positif/négatif) et dates
- Dossier RCP Impasse MHEMO « O/N »
- Dossier proposé au PFMG– Plan France Médecine Génomique « O/N »
 - o si Oui : Dossier accepté PFMG O/N
 - Si Oui : Résultat PFMG Positif, Négatif

¹ Pour rappel, voici la liste des items « obligatoires » pour une première saisie Bamara/DPI pour MHEMO :

- nom, prénom, date de naissance, sexe, lieu de naissance, malade/ non malade,
- date d'inclusion dans le centre, patient adressé par,
- date de l'activité, contexte, objectif, profession des intervenants (a minima)
- statut du diagnostic, types d'investigations réalisées, code Orphanet si état du diag dans (Confirmé, Probable), appréciation du diag à l'entrée du centre, âge aux premiers signes, âge au diag,

Table des matières

| | |
|--|----|
| Objectif..... | 2 |
| I. Rappel de la définition MHEMO de l'impasse diagnostique | 2 |
| II. Exploration biologique | 2 |
| Analyses de 1 ^{ère} intention : | 3 |
| Autres analyses pouvant être nécessaires pour éliminer/confirmer l'impasse et pouvant être externalisées si nécessaire | 3 |
| Analyses phénotypiques qui complètent le diagnostic clinique | 3 |
| Précisions sur les analyses des tableaux 1, 2 et 3 : | 4 |
| III. Codification de l'impasse diagnostique dans BAMARA | 5 |
| Items présents dans BAMARA et les Fiches Maladies Rares des DPI : | 5 |
| Items complémentaires à saisir pour l'impasse diagnostique : | 7 |
| IV. Cas d'impasse en images | 9 |
| Impasse biologique : | 9 |
| Impasse Diagnostique moléculaire | 9 |
| Impasse (NGS, panel) | 9 |
| Impasse Diagnostique génétique PFMG – Plan France Médecine Génomique..... | 9 |
| V Autres cas en images | 11 |
| Errance | 11 |
| Cas des pathologies acquises | 11 |
| Annexe 1 Lien vers liste des centres des analyses biologiques | 12 |
| Annexe 2 Liste des items de suivi pour les cas d'impasse diagnostique | 13 |