

GUIDE DE CODAGE BaMaRa

« DES APLASIES MEDULLAIRES
ACQUISES ET
CONSTITUTIONNELLES »



SOMMAIRE

1. L' OBJECTIF DU GUIDE DE CODAGE

2. RAPPELS DES DEFINITIONS ET ITEMS A RENSEIGNER AU DIAGNOSTIC

- 2.1. DEFINITIONS
- 2.2. ITEMS OBLIGATOIRES A RENSEIGNER A LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT DANS LE CENTRE
 - 2.2.1. LES NIVEAUX D' ASSERTION
 - 2.2.2. TYPES D' INVESTIGATIONS (S) REALISEE (S)
- 2.3. AUTRES ITEMS OPTIONELS
 - 2.3.1. DESCRIPTION CLINIQUE
 - 2.3.2. SIGNES ATYPIQUES
 - 2.3.3. GENES
- 2.4. SIGNES ATYPIQUES
- 2.5. GENES

3. APPRECIATION DE L' ERRANCE DIAGNOSTIQUE

- 3.1. APPRECIATION DU DIAGNOSTIC
- 3.2. AGE AUX PREMIERS SIGNES
- 3.3. AGE AU DIAGNOSTIC

4. CODAGE DES APLASIES MEDULLAIRES

- 4.1. CODAGE POUR LES APLASIES MEDULLAIRES ACQUISES
- 4.2. CODAGE POUR LES APLASIES MEDULLAIRES CONSTITUTIONNELLES

5. CODES ORPHANET

6. INFORMATIONS AUX PATIENTS

- 6.1. AFFICHAGE PATIENT BaMaRa
- 6.2. INFORMATION INDIVIDUELLE BNDMR

1. OBJECTIF DU GUIDE DE CODAGE



Ce guide a pour objectif d' accompagner les centres à compléter les items du module « **diagnostic** » dans BaMaRa de façon homogène pour une aplasie médullaire acquise (AMA) et constitutionnelle (AMC), en [complément du guide des variables BaMaRa](#).

L' errance diagnostique constitue un enjeu majeur dans le cadre du 3^{ème} plan national maladies rares (PNMR) et, pour les aplasies médullaires cela concerne les patients candidats à la pré-indication du PFMG à savoir les aplasies médullaires d' allure constitutionnelle.

2. RAPPELS DES DEFINITIONS ET ITEMS A RENSEIGNER AU DIAGNOSTIC

2.1. DEFINITIONS

QU' EST-CE QU' UN DIAGNOSTIC

Un diagnostic est une procédure permettant de reconnaître une maladie sur la base de signes cliniques décrits complétés d'examens biologiques, radiologiques, biochimiques, génétiques pratiqués par le médecin afin d'assurer une prise en charge appropriée.

QU' ENTEND ON PAR IMPASSE DIAGNOSTIQUE ET ERRANCE DIAGNOSTIQUE

L'impasse diagnostique résulte de l'échec à définir la cause précise de la maladie après avoir mis en œuvre l'ensemble des investigations disponibles.

L'errance diagnostique est la période au cours de laquelle un diagnostic se fait attendre, ou l'absence d'un diagnostic pertinent.

2.2. ITEMS OBLIGATOIRES A RENSEIGNER A LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT DANS LE CENTRE

2.2.1. LES NIVEAUX D' ASSERTION*

Il existe 4 niveaux d'assertion :

EN COURS : Le diagnostic est en cours, en phase précoce d'investigation. Aucun résultat d'examen n'est encore revenu pour ce diagnostic. Le niveau de confiance est nul ou très faible.

PROBABLE : (suspicion) L'hypothèse diagnostique est vraisemblable compte tenu des données disponibles. Cependant, l'ensemble des signes ou analyses nécessaires pour affirmer le diagnostic ne sont pas réunis pour qu'il puisse être confirmé à ce jour.

CONFIRME : Le diagnostic posé a été confirmé par une méthode à préciser ci-après.

INDETERMINE : 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. Ou bien l'investigation ne permet pas de situer le diagnostic dans la nomenclature médicale actuelle.

2.2.2. TYPES D' INVESTIGATIONS (S) REALISEE (S)*

CLINIQUE : L' examen repose sur des symptômes présentés par le patient et la prise en compte de son état général.

GENETIQUE : Tout examen de biologie moléculaire ou de cytogénétique pour rechercher des anomalies sur le matériel génétique (chromosomes, gènes...).

BIOCHIMIQUE : Analyse des substances chimiques contenues dans le sang, les urines, les sécrétions, etc...

BIOLOGIQUE : Tout autre examen biologique ne référant pas à un test génétique ou à la biochimie.

IMAGERIE : Toute présentation visuelle des structures ou des fonctions des organes ou des tissus en vue d' une évaluation diagnostique.

EXPLORATION FONCTIONNELLE : Examen destiné à apprécier la manière dont un organe assure sa fonction. Inclut la mesure des réponses physiologiques et métaboliques à des stimuli physiques (ex : EMG, ECG...) et chimiques.

ANATOMOPATHOLOGIE : Analyse des cellules ou des tissus : inclut la microscopie (histologie, biopsies) ainsi que l' ultramicroscopie.

AUTRE : Tout autre examen non classable dans les modes de confirmation de diagnostic cités plus haut, à préciser dans le champ texte.

***Définitions tirées du guide de description des variables BaMaRa**

2.3. AUTRES ITEMS OPTIONELS

2.3.1. DESCRIPTION CLINIQUE

Descriptions phénotypiques complémentaires ou présentations associées au diagnostic de la maladie rare observées chez le patient (thésaurus HPO - CIM-10 - Classification internationale des maladies, Orphanet- groupes de maladies).

2.3.2. SIGNES ATYPIQUES

Signes inhabituels associés au diagnostic de la maladie rare observés chez le patient.

2.3.3. GENES

3. APPRECIATION DE L' ERRANCE DIAGNOSTIQUE

3.1. L' APPRECIATION DU DIAGNOSTIC

Elle sera déterminée à partir de 3 items qui sont obligatoire à renseigner :

ABSENT : La maladie du patient n' a pas été diagnostiquée avant son entrée dans le centre.

NON APPROPRIE : Le diagnostic posé avant l' entrée du patient dans le centre semble erroné. Le diagnostic, les examens ou les observations actuelles le contredisent.

APPROPRIE : Le diagnostic posé ou suspecté ou approché avant l' entrée du patient dans le centre semble en adéquation avec le diagnostic, les examens ou les observations actuelles.

L' appréciation du diagnostic à l' entrée dans le centre est usuellement codé « approprié ».

3.2. AGE AUX PREMIERS SIGNES

Age auquel les premiers symptômes sont apparus chez le patient :

ANTENATAL : L' observation a été faite avant la naissance

A LA NAISSANCE : L' observation a été faite peu de temps après la naissance (entre 0 et 1 mois).

POSTNATAL : L' observation a été faite plus d' un mois après la naissance

NON DETERMINE : Moment de l' observation inconnu

3.3. AGE AU DIAGNOSTIC

Age au diagnostic de l' aplasie médullaire :

ANTENATAL : L' observation a été faite avant la naissance

A LA NAISSANCE : L' observation a été faite peu de temps après la naissance (entre 0 et 1 mois).

POSTNATAL : L' observation a été faite plus d' un mois après la naissance

NON DETERMINE : Moment de l' observation inconnu

4. CODAGE DES APLASIES MEDULLAIRES

L' aplasie médullaire est une insuffisance médullaire quantitative secondaire à une raréfaction des cellules souches hématopoïétiques et responsable de cytopénies, sans prolifération cellulaire anormale.

Les **aplasies médullaires acquises (AMA)** sont le plus souvent aiguës d' origine immunologique et plus rarement d' origine toxique ou médicamenteuse. Elles représentent 80% des aplasies médullaires. Ces formes dites immunologiques incluent les aplasies médullaires idiopathiques, les aplasies post hépatitiques (syndrome hépatite-aplasie) et les aplasies-HPN.

L' **hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN)** est une maladie clonale acquise des cellules souches hématopoïétiques caractérisée par une anémie hémolytique corpusculaire, une aplasie médullaire de degré variable et par la survenue fréquente de thromboses et des signes de dystonie.

Les **aplasies médullaires constitutionnelles (AMC)** sont secondaires à une anomalie génétique responsable le plus souvent d' un défaut intrinsèque de la cellule souche hématopoïétique.

Les **objectifs de la prise en charge diagnostique initiale** sont :

- 1- d' affirmer le diagnostic d' aplasie médullaire et d' éliminer les diagnostics différentiels
- 2- différencier les formes acquises et constitutionnelles
- 3- déterminer la sévérité de l' aplasie médullaire.

4.1. CODAGE POUR LES APLASIES MEDULLAIRES ACQUISES

L' orientation du bilan diagnostique à réaliser pour différencier une forme acquise d' une forme constitutionnelle se base sur la taille du clone HPN et sur l' âge du patient.

Si le clone $>1\%$ ou clone $<1\%$ pour les patients de plus de 18 ans avec une normalité pour les critères suivants : NFS antérieures, ATCD familiaux, HbF et aFP, clinique et malformations alors le diagnostic est en faveur d' une AMA.

- Pour une **aplasie médullaire acquise** quel que soit son origine, on codera **ORPHA 88**.
- Pour une **HPN**, on codera **ORPHA 447**

La présence d' un clone HPN à partir de 20 % est évocatrice d' une HPN dont le diagnostic sera confronté à la clinique. Ainsi au cours de l' évolution d' une aplasie médullaire, la détection d' un clone PHN à plus de 20 %, un second onglet « diagnostic » sera créé en codant HPN –ORPHA 447– à la date du diagnostic HPN retenu (confronté à la clinique) secondaire à l' AM.

A l' entrée dans le centre, 3 options sont donc proposées :

En cours : le patient présente des éléments évocateurs d' une aplasie médullaire et/ou HPN et le bilan diagnostique est demandé à l' entrée dans le centre

Probable (suspicion): L' ensemble des résultats du bilan diagnostique ne sont pas connus pour affirmer ce dernier notamment le résultat de la BOM

Confirmé : Le diagnostic est posé de façon certaine à l'entrée dans le centre.

Les investigations types réalisées à mentionner (pour rappel, obligatoire) quel que soit l'option à l'entrée dans le centre sont : clinique, biochimique, biologique, génétique (pour caryotype).

Attention : Il n'est pas demandé de compléter les items suivants : description clinique, signes atypiques, ni gènes

Diagnostic #1				
Statut actuel du diagnostic *	En cours	Probable	Confirmé	Indéterminé
Type d'investigation(s) réalisée(s) *	* Clinique * Biochimique * Biologique			
Maladie rare (Orphanet)	Aplasie médullaire idiopathique			x v
Description clinique				v
Signes atypiques				v
Gènes (HGNC)				

Exemple pour un diagnostic confirmé d'une aplasie médullaire

+ Diagnostic #1	Diagnostic #2			
Statut actuel du diagnostic *	En cours	Probable	Confirmé	Indéterminé
Type d'investigation(s) réalisée(s) *	* Clinique * Biologique			
Maladie rare (Orphanet)	HPN			x v
Description clinique				v
Signes atypiques				v
Gènes (HGNC)				

Exemple pour un diagnostic HPN secondaire à une AMA

4.2. CODAGE POUR LES APLASIES MEDULLAIRES CONSTITUTIONNELLES

Les principales aplasies médullaires constitutionnelles (AMC) sont :

- Les téloméropathies (anciennement nommées dyskératoses congénitales) (ORPHA 1775)
- Maladie de Fanconi (ORPHA 84)
- Anémie de Blackfan–Diamond (ORPHA 124)
- Syndrome de Shwachman Diamond (ORPHA 811)
- Syndrome GATA2 ou Monomac (ORPHA 228423)
- Amégacaryocytose congénitale (ORPHA3319 = Thrombocytopénie amégacaryocytose congénitale))
- Pour les autres AMC dont le syndrome est nommé par le nom du gène identifié, le code orphanet à indiquer est ORPHA 68383.

Pour information, la liste des gènes actuellement recherchés chez les patients présentant une suspicion d' AMC sont indiqués dans l' [annexe 2 du PND 2019](#).

A l' entrée dans le centre, 4 options sont donc proposées :

En cours : Aplasie médullaire constitutionnelle en cours : aplasie médullaire constitutionnelle probable pour laquelle les analyses génétique (panel NGS et génome) n' ont pas été finalisées.

Probable (suspicion): Aplasie médullaire constitutionnelle probable : aplasie associée à un ou plusieurs éléments suivants (âge au diagnostic inférieur à 4 ans – antécédent familial d' aplasie, de thrombopénie, de myélodysplasie ou de leucémie myéloïde - malformations d' autres organes associées en particulier osseuses, rénales, cardiaques - anomalies de la pigmentation et des phanères associées - élévation de l' hémoglobine fœtale sanguine - élévation de l' alfa foeto protéine sanguine - excès de cassures chromosomiques sanguines - télomères inférieurs au 1er percentile - échec d' un traitement immunosuppresseur par SAL et ciclosporine).

Confirmé : Aplasie médullaire constitutionnelle confirmée : variant pathogène identifié et présentation clinico-biologique cas index et famille cohérente avec la littérature.

Indéterminé : Aplasie médullaire constitutionnelle indéterminée : aplasie médullaire constitutionnelle probable pour laquelle les panels NGS et le

séquençage du génome non pas permis d' identifier un variant génétique pathogène susceptible d' expliquer la présentation clinico-biologique.

Les types d' investigations à mentionner (mention obligatoire) sont clinique, biologique, biochimique, génétique quel que soit le statut à l' entrée et la pathologie suspectée.

Diagnostic #1	
Statut actuel du diagnostic *	<input type="checkbox"/> En cours <input type="checkbox"/> Probable <input checked="" type="checkbox"/> Confirmé <input type="checkbox"/> Indéterminé
Type d'investigation(s) réalisée(s) *	<input checked="" type="checkbox"/> Clinique <input checked="" type="checkbox"/> Biochimique <input checked="" type="checkbox"/> Biologique <input checked="" type="checkbox"/> génétique
Précisez la(les) technique(s) utilisée(s)	<input checked="" type="checkbox"/> Chromosomique (caryotype standard, FISH)
Maladie rare (Orphanet)	Dyskératose congénitale * ▾
Description clinique	<input type="text"/> ▾
Signes atypiques	<input type="text"/> ▾
Gènes (HGNC)	<input type="text"/>

Exemple d' une dyskératose congénitale confirmée à l' entrée dans le centre

La technique utilisée n' est pas à mentionner de façon obligatoire.

Attention : En cas d' analyse du génome par séquençage à très haut débit (STHD), l' information est à colliger en cochant « séquençage non ciblé ».

Lors d' un diagnostic « indéterminé », la technique utilisée est le « séquençage non ciblé » :

Diagnostic #1				
Statut actuel du diagnostic *	En cours	Probable	Confirmé	Indéterminé
Type d'investigation(s) réalisée(s) *	<input checked="" type="checkbox"/> Clinique <input checked="" type="checkbox"/> Biochimique <input checked="" type="checkbox"/> Biologique <input checked="" type="checkbox"/> génétique			
Précisez la(les) technique(s) utilisée(s)	<input checked="" type="checkbox"/> Séquençage non ciblé (Mendéliome, Exome, Génome)			
Maladie rare (Orphanet)	Maladie rare (Orphanet) ▼			
Description clinique	<input type="text"/> ▼			
Signes atypiques	<input type="text"/> ▼			
Gènes (HGNC)	<input type="text"/>			

Exemple d' un diagnostic « indéterminé » à l' entrée du centre

Suite aux résultats du STDH, si un variant est identifié, il faut faire évoluer le statut du diagnostic en « confirmé » et renseigner l' **information génétiques complémentaires** et items complémentaires pour aplasies médullaires (en cours de construction) :

+ Diagnostic #1				Diagnostic #2			
Statut actuel du diagnostic *		En cours	Probable	Confirmé	Indéterminé		
Type d'investigation(s) réalisée(s) *		<input checked="" type="checkbox"/> Clinique <input checked="" type="checkbox"/> Biochimique <input checked="" type="checkbox"/> Biologique <input checked="" type="checkbox"/> génétique					
Précisez la(les) technique(s) utilisée(s)		<input checked="" type="checkbox"/> Séquençage non ciblé (Mendéliome, Exome, Génome)					
Maladie rare (Orphanet)		Maladie rare (Orphanet) ▼					
Description clinique		<input type="text"/> ▼					
Signes atypiques		<input type="text"/> ▼					
Gènes (HGNC)		<input type="text"/>					
Informations génétiques complémentaires (optionnel) +							

Exemple d' un diagnostic confirmée suite aux résultats STDH (diagnostic 2)

5. CODES ORPHANET

La codification des codes ORPHA sera revue lors de la prochaine campagne auprès d' ORPHANET. Se référer &4.2 pour le codage BaMaRa

Arborescence et codification actuelles ORPHANET :

ORPHA182040	Aplasia médullaire		
ORPHA68383		Aplasia médullaire constitutionnelle rare	
ORPHA124		Anémie de Blackfan-Diamond	
ORPHA1775		Dyskératose congénitale	
ORPHA84		Anémie de Fanconi	
ORPHA3088		Syndrome de Revesz	
ORPHA3322		Syndrome de Hoyeraal-Hreidarsson	
ORPHA3466		Syndrome WT membres-sang	
ORPHA3319		Thrombocytopénie amégacaryocytaire congénitale	
ORPHA811		Syndrome de Shwachman-Diamond	
ORPHA314399		Aplasia et myélodysplasie autosomiques dominantes	
ORPHA397692		Aplasia médullaire isolée héréditaire	
ORPHA401764		Syndrome de pancytopénie-retard de développement	
ORPHA164823		Aplasia médullaire acquise rare	
ORPHA447		Hémoglobinurie paroxystique nocturne	
ORPHA824		Myélobiose primaire	
ORPHA88		Aplasia médullaire idiopathique	
ORPHA98421		Aplasia de la lignée rouge	
ORPHA98871		Erythroblastopénie transitoire de l'enfance	
ORPHA98872		Aplasia pure des globules rouges de l'adulte	

6. INFORMATIONS AUX PATIENTS

6.1. AFFICHAGE PATIENT BaMaRa

- Relative à l' informatisation des données personnelles sur une application web, recueil dans le soin courant
- Affichée en salle de consultation et à adapter par chaque centre qui utilise BaMaRa

Ajout du logo

Vous pouvez, sur simple demande orale ou écrite, recevoir ces informations sur un support écrit.

Centre maladies rares labellisé : informatisation de vos données personnelles

Dans le cadre de votre prise en charge au sein d'un centre maladies rares labellisé par le Ministère en charge de la Santé, notre établissement utilise un logiciel spécifique dénommé BaMaRa permettant d'assurer votre suivi médical et l'analyse de l'activité du centre afin de mieux évaluer la prise en charge des malades et améliorer le recensement des maladies rares en France. Dans ce cadre, des rapports réglementaires à destination de la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) du Ministère en charge de la Santé sont régulièrement envoyés.

Les données vous concernant (sexe, date et lieu de naissance, lieu de résidence, modalités de prise en charge, antécédents familiaux, suivi de votre état de santé, statut vital, participation à des études ou recherches) sont ainsi traitées sous la responsabilité de notre établissement, pour une durée de 20 ans. Elles sont collectées directement auprès de vous lors de votre prise en charge [ou transmises par l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP) lorsqu'elles ont été initialement collectées dans le cadre du projet de recherche sur les maladies rares « CEMARA », autorisé par la CNIL].

Les données collectées sont hébergées sur les serveurs de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP) qui dispose de l'agrément délivré par le Ministère en charge de la Santé, en application des dispositions de l'article L.1111-8 du Code de la Santé Publique relatif à l'hébergement de données de santé à caractère personnel.

Le médecin présent chez l'hébergeur, garant de la confidentialité des données de santé est Monsieur le Docteur Daniel REIZINE - AP-HP - DSI PATIENT - Hôpital Rothschild - 33, Bd de Picpus, 75571 Paris Cedex 12. Vous pouvez vous opposer à l'externalisation de l'hébergement des données en le contactant par courrier postal ou à l'adresse électronique : medecin.hebergeur@aphp.fr

Vous disposez d'un droit d'accès aux informations vous concernant, afin d'en vérifier l'exactitude et, le cas échéant, afin de les rectifier, de les compléter, de les mettre à jour, d'un droit de s'opposer à leur utilisation, et d'un droit d'effacement de ces données. Vous pouvez exercer ce droit en vous adressant au médecin qui vous prend en charge, ou bien en adressant un courriel à l'adresse suivante : XXX@XXX

Par ailleurs les données sont susceptibles d'être réutilisées dans le cadre de la recherche notamment dans la Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR) gérée par l'AP-HP. Pour en savoir plus sur les projets de recherche, les partenariats envisagés, et les modalités d'exercice de vos droits, vous pouvez consulter le portail d'information de la BNDMR à l'adresse <http://www.bndmr.fr>.

Pour toute question relative à la protection des données ou en cas de difficulté sur l'exercice de vos droits, vous pouvez contacter XXX@XXX

6.2. INFORMATION INDIVIDUELLE BNDMR

- Relative aux possibilités d' utilisation des données à des fins de recherche ou épidémiologiques à partir de données non directement nominatives
- Fiche à remettre au patient et dans la mesure du possible à mentionner dans le dossier source du patient

Information du patient

Banque Nationale de Données Maladies Rares

1. Qu'est-ce que la Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR) ?

Le ministère des Solidarités et de la Santé a entrepris ces dernières années la mise en place de moyens importants pour les patients concernés par les maladies rares au travers du Plan National Maladies Rares (PNMR, plan quinquennal renouvelé à trois reprises).

Ces plans prévoient notamment la mise en place de la Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR). Cet entrepôt de données de santé servira notamment, selon le 3^e PNMR, à un « pilotage stratégique et médical des Centres de Référence Maladies Rares (CRMR), fournira les indicateurs nécessaires au suivi du plan et permettra la mise en place d'études pouvant générer de nouvelles connaissances sur les maladies rares, les pratiques professionnelles ou la faisabilité d'essais cliniques. »

La BNDMR est autorisée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) (délibération n° 2019-113 du 5 septembre 2019).

La BNDMR rassemble les données de tous les patients pris en charge dans les CRMR.

2. Quel type d'études sont réalisées à partir des données de la BNDMR ?

Il s'agit exclusivement de recherches non-interventionnelles dans le domaine de la santé, telles que :

- le pilotage des politiques publiques, par la création et la publication d'indicateurs et l'établissement d'un rapport annuel sur les maladies rares ;
- des études de faisabilité d'essais cliniques ;
- des recherches multi-CRMR justifiées par l'intérêt public ;
- des recherches médico-économiques justifiées par l'intérêt public, impliquant l'appariement entre la BNDMR et le Système National des Données de Santé (SNDS), dont celle décrite dans le protocole intitulé PARCOURARE, publié sur le site de la BNDMR.

Ce sont des recherches observationnelles, c'est-à-dire qu'elles ne modifient pas votre prise en charge par l'équipe de soin (cela ne change pas vos soins/traitements, vous n'avez pas de questionnaire à remplir). Vous n'êtes pas non plus sollicité pour apporter de nouvelles données, ces recherches n'utilisent que vos données déjà recueillies pour vos soins.