

Centres maladies héréditaires du métabolisme

Journée labellisation

18 mars 2022



MALADIES PRISES EN CHARGE

Pathologie des acides aminés et des protéines

- déficits du cycle de l'urée
- aciduries organiques
- anomalies du métabolisme de la biotine
- anomalies des acides aminés ramifiés
- anomalies du métabolisme de la phénylalanine et de la tyrosine
- anomalies du métabolisme de l'histidine
- anomalies du métabolisme de la lysine et du tryptophane
- anomalies de la reméthylation et du métabolisme des acides aminés ramifiés
- anomalies du métabolisme des cobalamines
- anomalies du métabolisme de la sérine et de la glycine
- anomalies du métabolisme de l'ornithine et de la proline
- anomalies du transport des acides aminés
- anomalies du cycle du glutathion
- anomalies du métabolisme des peptides

Pathologie du métabolisme des glucides

- anomalies du métabolisme du galactose et du fructose
- anomalies de la néoglucogénèse
- glycogénoses
- anomalies du métabolisme du glycérol
- anomalies du métabolisme des pentoses
- anomalies du transport du glucose

Pathologies du métabolisme énergétique

- anomalies mitochondriales
- anomalies de l'oxydation des acides gras et de la cétogénèse
- anomalies de la cétolyse
- anomalies de la biosynthèse de la créatine

Pathologies lysosomales

- mucopolysaccharidoses (MPS)
- lipidoses: déficit multiple en sulfatases (Austin), maladie de Fabry, maladie de Farber, maladie de Gaucher, gangliosidoses, maladie de Krabbe, leucodystrophie métachromatique, maladies de Niemann-Pick, maladie de surcharge en esters du cholestérol, maladie de Wolman
- glycogénose: glycogénose de type 2 (maladie de Pompe)
- oligosaccharidoses et glycoprotéinoses: aspartyl glucosaminurie, fucosidose, galactosialidose, alpha mannosidose, bêta mannosidose, mucopolysaccharidoses, Schindler / Kanzaki, sialidoses
- anomalie du transfert lysosomal: cystinose, maladie de Danon, maladie de Salla
- céroïde-lipofuscinoses neuronales
- autres maladies lysosomales: pycnodysostose, syndrome de Papillon-Lefèvre, syndrome de Chediak-Higashi

Pathologie du métabolisme peroxysomal

Anomalies congénitales de la glycosylation

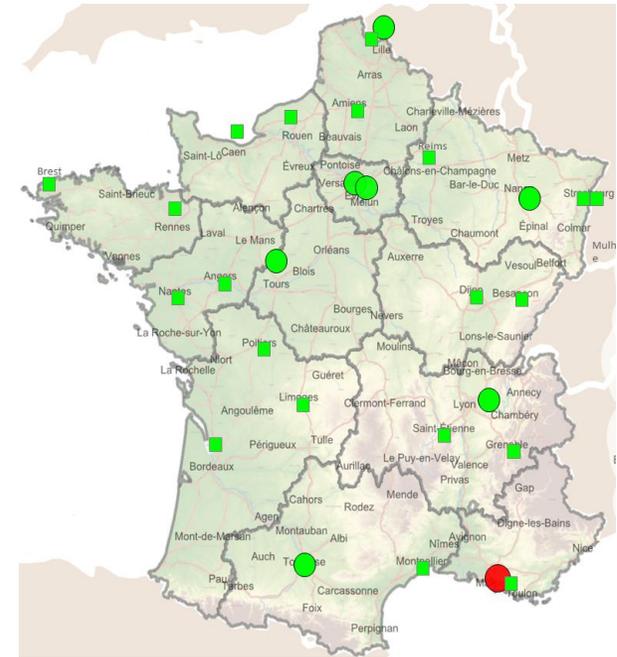
Anomalie du métabolisme des neurotransmetteurs



CRITERES POUR LA LABELLISATION 2016

	Centre coordonnateur	Centre constitutif	Centre de compétence
File active minimale	150	75	25
Seuil d'activité requis (consultations et/ou HDJ par an)	300	150	/
Recherche	IP pour au moins 2 projets de recherche (pour la France par ex.) sur les 5 dernières années Publications dans le champ des maladies rares concernées	IP pour au moins 1 projet de recherche (pour la France par ex.) sur les 5 dernières années Publications dans le champ des maladies rares concernées	/
Expertise (pas de seuil minimal)	Elaboration et participation aux guides de bonnes pratiques et/ou PNDS Remplissage de la BNDMR Organisation de RCP Mise en œuvre de programmes d'ETP Implication dans les groupes de travail		Reconnue par le CRMR coordonnateur
Enseignement et Formation (pas de seuil minimal)	Valorisation par des enseignements (DU/DIU)		/
Coordination	Actions de coordination (plan d'actions, communication, lien avec la filière Actions réalisées avec les associations	Participation à la mission de coordination	Participation à la mission de coordination

COORDINATION DES CENTRES MALADIES HEREDITAIRES DU METABOLISME 2018-2022



● CR coordonnateur: AP-HM, Marseille, Pr CHABROL Brigitte

● CR – Hospices Civils de Lyon, Dr GUFFON Nathalie

● CR – CHU Lille, Dr DOBELAERE Dries

● CR – CHU Nancy, Pr FEILLET François

● CR – APHP, Paris, Pr DE LONLAY Pascale

● CR – APHP, Paris, Dr MOCHEL Fanny

● CR – CHU Toulouse, Dr BROUE Pierre

● CR – CHU Tours, Pr LABARTHE François

■ CC – CHU Angers, Dr BARTH Magalie

■ CC – CHU Amiens, Dr MORIN Gilles

■ CC – CHU Besançon, Dr ALTUZARRA Cécilia

■ CC – CHU Bordeaux, Dr LAMIREAU Delphine

■ CC – CHU Brest, Dr SCAZE Elise

■ CC – CHU Caen Côte de Nacre, Dr ARION Alina

■ CC – CHU Dijon, Dr HOUCINAT Nada

■ CC – CHU Grenoble, Dr BESSON Gérard

■ CC – CHU Lille, Dr MOREAU Caroline

■ CC – CHU Limoges, Dr LAROCHE Cécile

■ CC – AP-HM, Marseille, Pr LANÇON Christophe

■ CC – CHU Montpellier, Pr ROUBERTIE Agathe

■ CC – CHU Nantes, Dr KUSTER Alice

■ CC – CHU Poitiers, Dr LE GUYADER Gwenaël

■ CC – CHU Reims, Dr BEDNAREK Nathalie

■ CC – CHU Rennes, Dr DAMAJ Léna

■ CC – CHU Rouen, Dr TORRE Stéphanie

■ CC – CHU Saint Etienne, Dr GAY Claire

■ CC – CHU Strasbourg, Pr ANHEIM Mathieu

■ CC – Hôpitaux Univ. Strasbourg, Dr ABI WARDE Marie-Thérèse

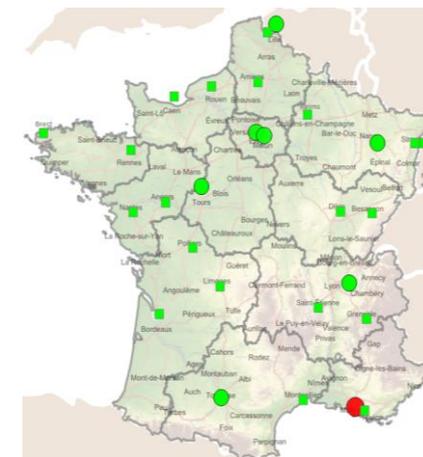
COORDINATION DES CENTRES MALADIES HEREDITAIRES DU METABOLISME 2018-2022

- ✓ **Mise en place d'une RCP nationale « RCP CoMMet » à destination des CR et CC MHM**

Bimensuelle

Présence de cliniciens, de biochimistes et de généticiens

En 2021, +30 dossiers ont été discutés



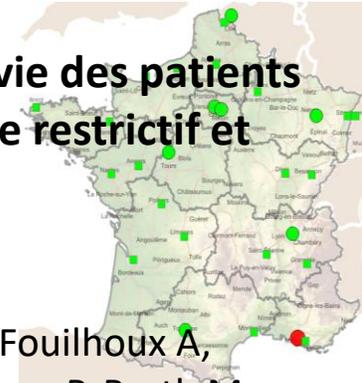
- ✓ **Organisation et mise en place, en lien avec la filière, du circuit pour l'envoi des échantillons sur les plateformes de STHD AURAGEN et SeqOIA**

Binômes référents: Dr Cano et Dr Acquaviva (AURAGEN) / Pr Schiff et Pr Benoist (SeqOIA)

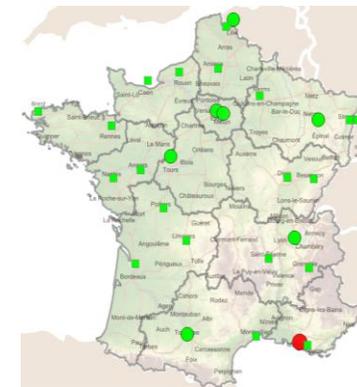
✓

COORDINATION DES CENTRES MALADIES HEREDITAIRES DU METABOLISME 2018-2022

- ✓ **Coordonnateur du projet de recherche MHMRS-QoL: Déterminants de l'état de santé et de la qualité de vie des patients et parents de patients atteints de MHM diagnostiqués au cours de leur enfance et nécessitant un régime restrictif et spécifique (PHRC)**
- **Health Status of French Young Patients with Inborn Errors of Metabolism with Lifelong Restricted Diet.**
Cano A, Resseguier N, Ouattara A, De Lonlay P, Arnoux JB, Brassier A, Schiff M, Pichard S, Fabre A, Hoebeke C, Guffon N, Fouilhoux A, Broué P, Touati G, Dobbelaere D, Mention K, Labarthe F, Tardieu M, De Parscau L, Feillet F, Bonnemains C, Kuster A, Labrune P, Barth M, Damaj L, Lamireau D, Berbis J, Chabrol B, Auquier P. *J Pediatr.* 2020 May;220:184-192.e6.
- **Determinants of Quality of Life in Children with Inborn Errors of Metabolism Receiving a Restricted Diet.**
Ouattara A, Resseguier N, Cano A, De Lonlay P, Arnoux JB, Brassier A, Schiff M, Pichard S, Fabre A, Hoebeke C, Guffon N, Fouilhoux A, Broué P, Touati G, Dobbelaere D, Mention K, Labarthe F, Tardieu M, De Parscau L, Feillet F, Bonnemains C, Kuster A, Labrune P, Barth M, Damaj L, Lamireau D, Berbis J, Auquier P, Chabrol B. *J Pediatr.* 2022 Mar;242:192-200.e3.
- **Individual and family determinants for quality of life in parents of children with inborn errors of metabolism requiring a restricted diet: a multilevel analysis approach.**
Ouattara A, Cano A, De Lonlay P, Arnoux JB, Brassier A, Schiff M, Pichard S, Fabre A, Hoebeke C, Guffon N, Fouilhoux A, Broué P, Touati G, Dobbelaere D, Mention K, Labarthe F, Tardieu M, De Parscau L, Feillet F, Bonnemains C, Kuster A, Labrune P, Barth M, Damaj L, Lamireau D, Berbis J, Auquier P, Chabrol B. *En révision dans J Pediatr.*
- 4ème article à venir (pas multicentrique)



COORDINATION DES CENTRES MALADIES HEREDITAIRES DU METABOLISME 2018-2022



- ✓ **Co-coordonnateur avec le CRMR de Tours de la « Cohorte française des enfants porteurs de la forme infantile de la maladie de Pompe et diagnostiqués depuis 2004**

Tardieu M, Bernoux D, Cano A, Cudejko C, Pichard S, Brassier A, Schiff M, Feillet F, Rollier P, Mention, Fouilhoux A, Espil C, Eyer D, Huet F, Walther-Louvier U, Barth M, Neveu J, Ropars J, Roubertie A, Touati G, Caillaud C, Froissart R, Hoebeke C, Champeaux M, Labarthe F, Chabrol B

En cours

COORDINATION DES CENTRES MALADIES HEREDITAIRES DU METABOLISME 2018-2022 : PNDS

MCAD et autres déficit de la Bêta oxydation

Octobre 2021

Déficits du cycle de l'urée

Juin 2021

Leucinose

Mai 2021

Acidurie glutarique type 1

avril 2021

Hyperinsulinisme congénital

Octobre 2020

Aciduries organiques : Acidémie Méthylmalonique et Acidémie Propionique

Juillet 2020

Phénylcétonurie

Mai 2018



Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Acidurie glutarique type 1

Argumentaire scientifique

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme CHU La Timone Marseille
Il a servi de base à l'élaboration du PNDS Acidurie Glutarique de type 1
Le PNDS est téléchargeable sur le site de la filière G2M
<http://www.filiere-g2m.fr/>

Filière de Santé Maladies Rares G2M

Avril 2021

Filière de Santé Maladies Rares G2M / Avril 2021

- ✓ **Coordonnateur du programme d'ETP « Maladies neuro-métaboliques traitées par régime cétogène »**
(Maladies mitochondriales, déficit en PDH et déficit en GLUT-1)

Programme interfilière G2M/FILNEMUS

Contenu accessible à tous les centres

Transformation digitale prochaine



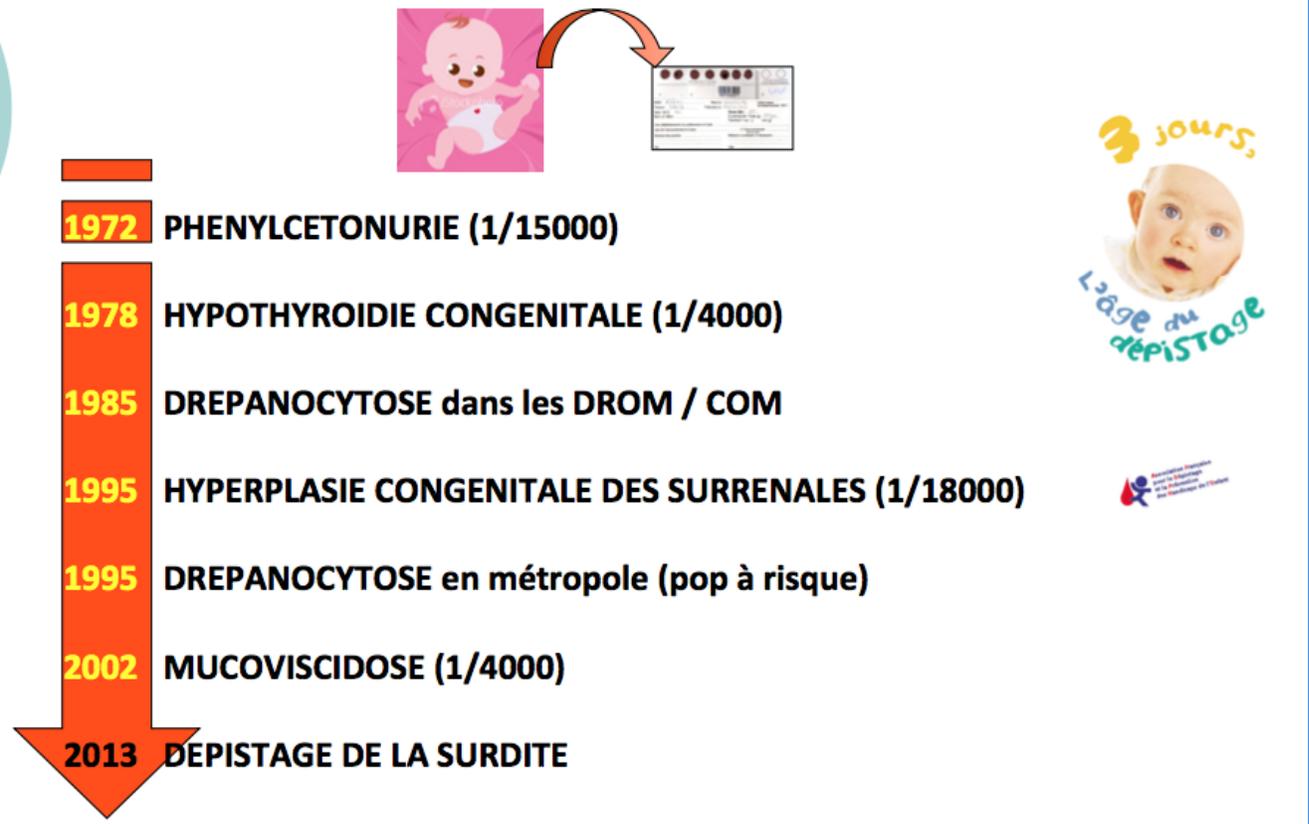
Dépistage néonatal

Depuis 1972 en FRANCE, près de **35 millions** de nouveau-nés ont bénéficié d'un ou plusieurs dépistages.

Environ 25 000 enfants malades ont été repérés et traités, soit **1/1348**

Le dépistage néonatal en France

Historique



2021 : Déficit en MCAD

✓ Extension du dépistage néonatal



Évaluation *a priori* de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par la technique de spectrométrie de masse en tandem en population générale en France (volet 2)

Janvier 2020

Maladies	Aminoacidopathies	Aciduries organiques	Déficits de béta-oxydation
Proposées	HCY Homocystinurie MSUD Leucinose TYR1 Tyrosinémie type 1	GA-1 Acidurie glutarique de type 1 IVA Acidurie isovalérique	LCHAD déficit en déshydrogénase des hydroxyacyl-CoA de chaîne longue CUD déficit en captation de carnitine
Non proposées à réévaluer	CIT1 Citrullinémie type 1 OTC Omithine transcarbamylase	PA Acidurie propionique MMA Ac. méthylmalonique	VLCAD déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à très longues chaînes
Non proposées	ASA Acidurie argininosuccinique ARG Argininémie	3MCC Méthylcrotonyl glycinurie HMG Ac. hydroxyméthylglutarique MCD Holocarboxylase Synthétase BKT β-cétothiolase	SCAD déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne courte CPT1 déficit en carnitine palmitoyl transférase I CPT2 déficit en carnitine palmitoyl transférase II CACT déficit en carnitine-acylcarnitine translocase MTP déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale MADD Déficit multiple en acyl-CoA déshydrogénases

COORDINATION DES CENTRES MALADIES HEREDITAIRES DU METABOLISME 2018-2022

au sein de G2M

- ✓ **Commission d'alimentation**
- ✓ **Webinaire spécifique : éthique et thérapie innovante**
- ✓ **Commission éthique: 3 journées interfilière**
- ✓ **Journées thématiques au sein de la filière**



COORDINATION DES CENTRES MALADIES HEREDITAIRES DU METABOLISME 2018-2022

DIU maladies héréditaires du métabolisme

DIU neuropédiatrie : session neurométabolisme

DIU myologie : maladies métaboliques

DU santé publique

DU patients experts

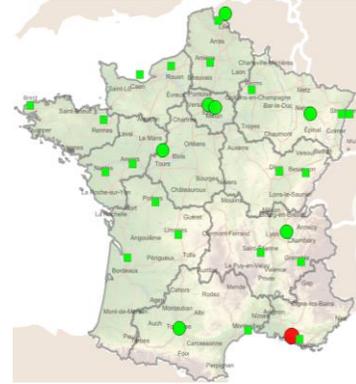
DU polyhandicap

Master conseillers en génétiques

Orthophonistes

Sage-femmes

.....



Relation avec les associations de patients



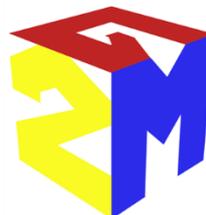
Et d' Autres...

Réalisé par G2M : Livret enfants - MHM

LES MALADIES HÉRÉDITAIRES DU MÉTABOLISME

MON CENTRE DE RÉFÉRENCE / COMPÉTENCE

Nom de l'enfant :



Ce livret essaie de répondre simplement à certaines questions que tu peux te poser sur les maladies héréditaires du métabolisme, ton centre et l'organisation autour de la prise en charge de ta maladie.



Pourquoi dit-on que ma maladie est rare ?

Une maladie héréditaire du métabolisme est une maladie rare car elle touche moins d'une personne sur deux mille.

Mais rare ne veut pas dire qu'on ne la connaît pas : on connaît son fonctionnement et les mauvais effets qu'elle provoque.



Ces personnes vont t'aider à mieux vivre avec ta maladie.

Ces centres sont spécialisés dans la prise en charge de ta maladie. Ils se trouvent un peu partout en France dans des hôpitaux.

Tu iras dans le centre le plus proche de chez toi.

Où dois-je aller pour me faire soigner ?

Quelque soit la nature de ta maladie, tu ne seras jamais seul(e) : dans les Centres de Référence et de Compétence Maladies Rares (aussi appelés CRMR ou CCMR), une équipe spécialiste de ta maladie va s'occuper de toi et de ta famille;



Livret enfants - MHM

Vais-je aller souvent dans mon centre?

Oui, dans la plupart des cas. Au début de ta maladie, tu vas devoir passer des examens. Ensuite, tu devras suivre un traitement afin de mieux vivre avec ta maladie. Tu verras les personnes du centre souvent et pendant longtemps.



Mes parents pourront rester avec moi?

Bien sûr ! Ta maman, ton papa ou ton accompagnant peuvent venir et rester avec toi.

Tu peux aussi apporter ton doudou ou les jouets que tu aimes.



Est-ce qu'il y aura d'autres enfants?

Dans ton centre, tu verras d'autres enfants qui ont une maladie métabolique, pas forcément la même que toi.

Tu pourras peut-être te faire des amis.



Qui va s'occuper de moi?

Quand tu arrives à l'hôpital, tu vas découvrir ton centre et les personnes qui vont s'occuper de toi :

Les médecins



Ce sont les docteurs qui vont te soigner.

La diététicienne



Elle prépare et t'apprend des recettes adaptées à ta maladie en fonction de tes goûts

L'infirmière coordinatrice



Elle organise les rendez-vous et les soins dont tu as besoin.

Les infirmiers



Ils t'accueillent, te font les bilans et te soignent.

L'assistante sociale



Elle aide tes parents à faire les démarches qui concernent la vie de tous les jours.

La psychologue



Elle répond à tes questions et vous aide, toi, tes parents et ta famille à mieux vivre avec ta maladie.

La neuropsychologue



Elle évalue ta scolarité pour t'aider au mieux.

Les internes



Ce sont de futurs médecins en formation. Ils sont au centre pendant six mois environ.

Ces personnes sont là pour toi. Tu peux leur poser des questions et te confier à elles. Elles sauront te répondre et te reconforter.



La transition enfant-adulte

Service pédiatrique

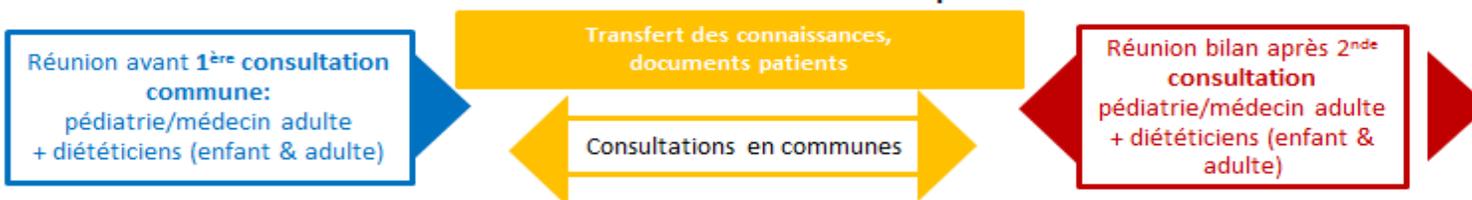
Service adulte
Patient > 18 ans

Ressources

Formations spécifiques MHM pour les diététiciens et les médecins (SFEIM, DIU, filière du G2M,...)
Avoir un nombre suffisant de diététiciens formés spécifiquement dans les services pédiatriques et d'adultes
Développement d'un accueil spécifique dans les services d'adultes, comme dans les services pédiatriques
Développement d'un service d'urgence d'adultes sur le même principe que le service en pédiatrie

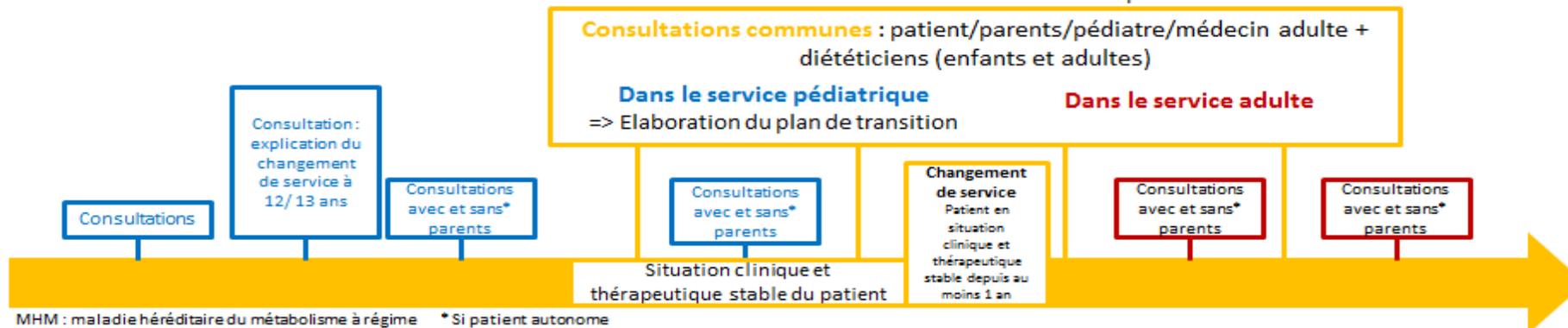
Communication et coordination entre centres de référence pédiatrie/adulte

Communication continue entre les services pédiatriques et d'adultes au sein des centres de référence et de compétence des MHM



Parcours de soin du patient

Prise en charge spécifique du patient et de toutes les thématiques propres à l'âge adulte
Accompagnement des parents
Soutien des associations de patients
Poursuite des actions ETP commencées en pédiatrie





REPONSES AU QUESTIONNAIRE POUR LA PROCHAINE LABELLISATION

	Ont répondu	N'ont pas répondu
CRM MR MHM	8	
CCMR MHM	17	3

REPONSES AU QUESTIONNAIRE POUR LA PROCHAINE LABELLISATION

Parmi les réponses des CRMR:

Centres de référence MHM	Candidatures MHM
Marseille - Pr Chabrol	même statut
Lyon - Dr Guffon	même statut
Lille - Dr Dobbelaere	même statut
Nancy - Pr Feillet	même statut
Paris Necker - Pr de Lonlay	même statut
Paris Pitié-Salpêtrière - Dr Mochel	même statut
Toulouse - Dr Broué	même statut
Tours - Pr Labarthe	même statut

REPONSES AU QUESTIONNAIRE POUR LA PROCHAINE LABELLISATION

Parmi les réponses des CRMR:

Centres de référence MHM	Candidatures MHM	Autres candidatures
Marseille - Pr Chabrol	même statut	CRMR mito FILNEMUS - Pr Chabrol
Lyon - Dr Guffon	même statut	CCMR mito FILNEMUS
Lille - Dr Dobbelaere	même statut	
Nancy - Pr Feillet	même statut	
Paris Necker - Pr de Lonlay	même statut	CRMR mal. lysosomales - Dr Brassier
Paris Pitié-Salpêtrière - Dr Mochel	même statut	CRMR Brain-Team
Toulouse - Dr Broué	même statut	CRMR FILFOIE
Tours - Pr Labarthe	même statut	

REPONSES AU QUESTIONNAIRE POUR LA PROCHAINE LABELLISATION

Parmi les réponses des CCMR:

Centres de compétence MHM	Candidatures MHM
Angers - Dr Barth	même statut
Amiens - Dr Morin	Non
Besançon - Dr Altuzarra	?
Bordeaux - Dr Lamireau	même statut
Brest - Dr Sacaze	même statut
Caen Côte de Nacre - Dr Arion	même statut
Dijon - Dr Houcinat	même statut
Grenoble - Dr Besson	même statut
Lille - Dr Moreau	même statut
Limoges - Dr Laroche	même statut
Marseille - Dr Lançon	Non
Montpellier - Pr Roubertie	même statut
Nantes - Dr Kuster	même statut
Poitiers - Dr Le Guyader	?
Reims - Dr Bednarek	même statut
Rennes - Dr Damaj	même statut
Rouen - Dr Torre	CRMR
Saint Etienne - Dr Gay	même statut
Strasbourg - Pr Anheim	?
Strasbourg - Dr Abi Wardé	CRMR

REPONSES AU QUESTIONNAIRE POUR LA PROCHAINE LABELLISATION

Parmi les réponses des CCMR:

Centres de compétence MHM	Candidatures MHM	Autres candidatures
Angers - Dr Barth	même statut	CRMR mito FILNEMUS et CCMR Brain-
Amiens - Dr Morin	Non	Team
Besançon - Dr Altuzarra	?	
Bordeaux - Dr Lamireau	même statut	
Brest - Dr Sacaze	même statut	
Caen Côte de Nacre - Dr Arion	même statut	
Dijon - Dr Houcinat	même statut	CRCM FAI2R
Grenoble - Dr Besson	même statut	
Lille - Dr Moreau	même statut	CCMR MSA?
Limoges - Dr Laroche	même statut	CCMR DéfiScience
Marseille - Dr Lançon	Non	
Montpellier - Pr Roubertie	même statut	CCMR Brain-Team
Nantes - Dr Kuster	même statut	
Poitiers - Dr Le Guyader	?	
Reims - Dr Bednarek	même statut	
Rennes - Dr Damaj	même statut	CCMR Brain-Team
Rouen - Dr Torre	CRMR	CRMR maladies lysosomales
Saint Etienne - Dr Gay	même statut	
Strasbourg - Pr Anheim	?	
Strasbourg - Dr Abi Wardé	CRMR	CRMR mito FILNEMUS

Demande CRMR Bicêtre

Porteurs C. Sevin et E. Gonzales

En cours de réflexion

Labellisation 2018-2022 : Maladies Lysosomales

Pr Marc Berger (Hématologie)
Dr F. Isfan (Pédiatrie)



File active : 14 patients
Président du CETG
Coordination PNDS 2015
Gestion collection biologique nationale
IP projets de recherche
Publications



Projet 2022....

A l'échelle du CHU de Clermont-Ferrand :

- Réunir le maximum de forces en présence
- Collaboration et complémentarité
- Impact structurant



CR constitutif Maladies Héréditaires Métaboliques

Labellisation 2018-2022

Pr Marc Berger (Hématologie)
Dr F. Isfan (Pédiatrie)



File active : 14 patients
Président du CETG
Coordination PNDS 2015
Gestion collection biologique nationale
IP projets de recherche
Publications



Projet 2022....

Pr Marc Berger (Coordinateur)
Dr Marie Szymanowski, pédiatre (DIU MHM)
Dr Florentina Isfan, pédiatre
Dr Elsa Besse, neurologue (DIU MHM en cours)
Dr Vincent Grobost, interniste,
Pr Marc Ruivard, interniste

- **File active MHM : 119 patients... 215 consult/ 174 HDJ.**
- **Participation aux RCP :** CETG, ASMD, RCP locale (M. Szymanowski), Fabry
- **Participation PNDS M. Gaucher 2022**
- **Publications (5 dernières années) MHM :** 10 articles
- **Registres :** M Gaucher, BAMARA, Radico-MPS, Glycogénose
- **Cohortes :** M. Gaucher, ASMD, Glycogénoses / COVID MHM
- **IP :** 2 études (GANT, CIMI), participation COVID-MHM