

Les 20 ans des Centres de Référence Maladies Lysosomales 2004-2024. Une aventure humaine

LES 20 ANS DU CRML – 22 NOVEMBRE 2024



Jérôme Stirnemann, Catherine Caillaud, Frédéric Sedel, Olivier Lidove, Nadia Belmatoug, Samira, Zéliche, Solange Méry, Bénédicte Héron.



Nicole Baumann, Foudil Lamari, Yann Nadjar, Bénédicte Héron, Olivier Lidove, Nadia Belmatoug, Catherine Marcel, Karima Yousfi, Catherine Caillaud.

centre de référence
maladies rares

CRML
Centre de Référence des
Maladies Lysosomales

ETG
Comité d'Évaluation du Traitement
de la maladie de Gaucher



Thierry Billette de Villemeur, Nadia Belmatoug
- Coordonnateurs CRML 2004-2017.
- Cofondateurs du CETG sous l'égide du Pr Jean Marie Saudubray en 1992.



Bénédicte Héron
Coordonnatrice CRML depuis 2017

Les débuts à Bichat 1992-1996



Pr Claude Carbon



Anne Marie Armanteras de Saxcé, Directrice



Ségolène Aymé, Orphanet



Pr Denis Hutten

Christelle Astoul
Marie Claude Van der Hagen
Infirmières

Agnès Certain, Robert Farinotti
Pharmaciens

Régine Brunaud, secrétaire



Beaujon 1997-2024



Gaëlle Douillard, PhD



Pr Jérôme Stirnemann



Dalil Hamroun, PhD



Samira Zébiche, secrétaire coordonnatrice



Valérie Bouton
Pharmacienne



Dr David Petrover



Dr Wassim Allaham



Dr Catherine Caillaud PhD,
Dr Frédéric Sedel PhD



Delphine Genevaz, PhD, VML
Anne Sophie Lapointe, PhD



Sabrina Mamine, Anne Charlotte de Amorin, infirmières



Dr Cyril Dauzac



Pr Rachida Lebtahi



Dr Stéphane Sébahoun



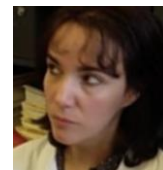
Dr Jamila Ammar



Mélanie Franco, PhD,



Dr Cyril Mignot



Djazia Heraoui, Monia Bengherbia, Karima Yousfi, ARCs



Pr Bruno Fantin, Dr Virginie Zarrouk, Pr Agnès Lefort

Dr Catherine Trichet



L'équipe paramédicale
Claire Bruyen, Emilie Lecoq, Patricia Cudelou, Touria Habib, Kelly, Samira Zebiche, Jamila Benchouikh, Lise



Dr Yann Nguyen, PhD Responsable du CRML Beaujon,
(Service de médecine interne du Pr Agnès Lefort)



Azza Khemiri,
Cheffe de Projet filière G2m



Aude Pion, Infirmière G2m,
maladies lysosomales, ETP



Marine Eskenazi Cheffe de projet de la plateforme
Maladie Rares du GHNord



Olivier Lidove, Yann Nadjar, Karima Yousfi, Samira, Zébiche, Nadia Belmatoug, Soumeiya Bekri, Anaïs Brassier, Bénédicte Héron, Foudil Lamari, Yann Nguyen



Le CETG: gouvernance : Dr Fabrice Camou, Dr Samia Pichard, Dr Yann Nguyen,



Membres du CETG : Bénédicte Héron, Anaïs Brassier, Delphine Genevaz, Magali Pettazzoni, Christine Serratrice, Marc Berger, Bérangère Cador, Catherine Marcel, Yann Nadjar, Catherine Caillaud, Florence Dalbies, Anne Sophie Guemann, Michaela Dan, Yves Marie Pers, Soumeiya Bekri, Jérôme Stirnemann, Vanessa Leguy-Seguin, Sabrina Vergnaud, Wladimir Mauhin, Karima Yousfi, Christine Broissand, Roseline Froissart, Agathe Masseau, Bénédicte Hivert, Martin Michaud, Louis Dagneau.

MERCI !

aux patients, aux familles



Registres et des bases de données des CRML

Docteur Nadia BELMATOUG

**Centre de Référence des Maladies Lysosomales
AP-HP, Hôpital Beaujon
Filière G2M (Groupement des Maladies Métaboliques)**

Liens d'intérêt

Takeda et Sanofi

- **Congrès : participations, voyages, hôtels**
- **Réunions : symposium, comités scientifiques, registres ICGG, GOS stoppés en 2024**
- **Subventions versées à l'AP-HP : essais cliniques, recherche, registres académiques**

Priorité de santé publique pour les pays développés

Générer des connaissances en vie réelle, améliorer les connaissances, la prise en charge, évaluer le retentissement médico-économique

- **France** : les plans nationaux maladies rares
 - **PNMR** créations des Centres de Référence Compétence Maladies Rares, Filière de Santé Maladies Rares
 - **PNMR3** : Registres et Bases de données, Accès au diagnostic ,
 - **PNMR4** : Interopérabilité des systèmes collectant les données de santé Bamara, BNDMR,
- **Europe** : EUCERD, ERN , EJP
- **International** : IRDiRC

Intérêts des registres et des bases de données dans les maladies rares

Priorité de santé publique dans les pays développés

- Le comité européen d'experts maladies rares EUCERD (RD-Connect) a publié en 2013 des recommandations de bonnes pratiques sur la façon de constituer un registre maladies rares.
- Quatre recommandations obligatoires :

FAIRification = Findable, Accessible, Interoperable, Reusable

- Compatibilité technique et sémantique (codage ORPHA, CIM 10, ontologie)
- **RGPD** : Règlement sur la Protection des Données Personnelles, 2018,
- Hébergeur des données de Santé



BASES DE DONNEES

- Entité dans laquelle sont enregistrées et stockées des informations de façon structurée, formatées
- Données relatives à une maladie et un traitement dans un hôpital, un groupe d'hôpitaux ou un réseau de soins.
- Utilisées par des programmes et des utilisateurs différents.
- Remplissage passif par les **dossiers médicaux électroniques des hôpitaux** ; actif si données passives insuffisantes

Objectifs : retrouver l'intégralité des informations en rapport avec un thème ou une activité pour différents buts (suivi, enquêtes limitées, recherche etc,.)

Ce n'est pas forcément une collection permanente.

Exemples : base de données hospitalières, bases de données propres à chaque CRMR, bases de données des essais cliniques, la BNDMR

COHORTE

Groupe défini de personnes qui est suivi pendant une période de temps déterminée dans le but de suivre l'évolution de la maladie et d'identifier la survenue d'événements de santé d'intérêt avec un protocole qui a été défini pour avoir une histoire naturelle de la maladie dans un format qui sera directement exploitable à des fins de recherche.

- Il n'y a pas forcément de définition géographique

Exemple : Cohorte RaDiCO (INSERM, 2014, financé par le grand emprunt)

REGISTRE

- Bases de données anonymisées, sécurisées transversales, **de tous les patients d'une zone géographique définie et partageant une caractéristique commune.**
- Un registre de maladie s'efforce de connaître et d'enregistrer tous les cas d'une maladie précise survenant dans un territoire donné. Il permet donc théoriquement de connaître l'incidence de la maladie sur ce territoire, le nombre de nouveaux cas survenus pendant la période observée.
- Le recueil doit être continu et exhaustif, pas forcément suivi dans le temps.

Exemples : Registres Maladies Rares labellisés INSERM entre 1994-2007

Orphanet : <https://www.orpha.net>
Donadieu J : Inserm: <https://inserm.fr>

Autres Bases de données

- Le Système Nationale des Données de Santé,

Un seul portail CNAM, PMSI , CepiDC.

- Données issues du langage textuel des divers comptes rendus,

Dr Warehouse (Imagine)

- BaMaRa

BaMaRa en 2025 : interopérabilité

EVOLUTION DU CONSENTEMENT EN 2025

AMÉLIORER LE CODAGE DU STATUT DU DIAGNOSTIC:

- en cours
- confirmé
- porteur sain hétérozygote
- indéterminé
- réfuté



CODAGE DES MALADIES COMPLEXES NON RARES LABELLISÉES, SANS CODE ORPHA ÉQUIVALENT

LE PATIENT EST PERDU DE VUE

CLASSIFICATION INTERNATIONALE DU FONCTIONNEMENT, DU HANDICAP ET DE LA SANTÉ

INTEROPERABILITE

- avec les laboratoires de diagnostic et de génétique
- lien vers les bio-banques
- relie à l'ANSM pour les accès précoces de traitement
- interopérabilité BNDMR & registres européens ERNs

Registres et bases de données Maladies Lysosomales des CRML

Registres Maladie de Gaucher

- Registre Académique

- Registre National de la Maladie de Gaucher labellisé INSERM/InVS en 2009

- Registres Industriels :

- ICGC (Genzyme - Sanofi)
- Registre GOS : Gaucher Outcome Survey 2010 (Shire/Takeda)

Registres et bases de données des autres maladies

- Académiques des autres centres

- RaDiCo : Mucopolysaccharidoses
- Maladie de Pompe
- Maladie de Niemann Pick A, A-B, C : INPDR
- Maladie de Niemann Pick A-A-B, B
- Maladie de Fabry à discuter

- Registres industriels des autres centres

- FOS (Fabry)
- GOS (Hunter) Gaucher Outcome Survey 2010
- Pompe

REGISTRES INDUSTRIELS

Faiblesses

Inertie

- Pour entrer des nouveaux paramètres (biomarqueurs)
- Echelle qualité de vie, psychologie
- Mortalité, comorbidité, traitement associés
- Système de santé des pays différents
- Terminologie à homogénéiser
- Demande essentiellement sur l'efficacité des traitements
- Peu de réunions d'experts dans l'année
- Choix des experts, caractéristiques des experts
- Responsables, membres
- Changements fréquents des responsables, employés
- Choix des études, requêtes
- Contrôles des publications
- Visibilité des données
- Durée dans le temps du register
- Peu de retour des résultats aux membres
- Peu de rôle des associations de patients pour l'entrée des données.

REGISTRES INDUSTRIELS

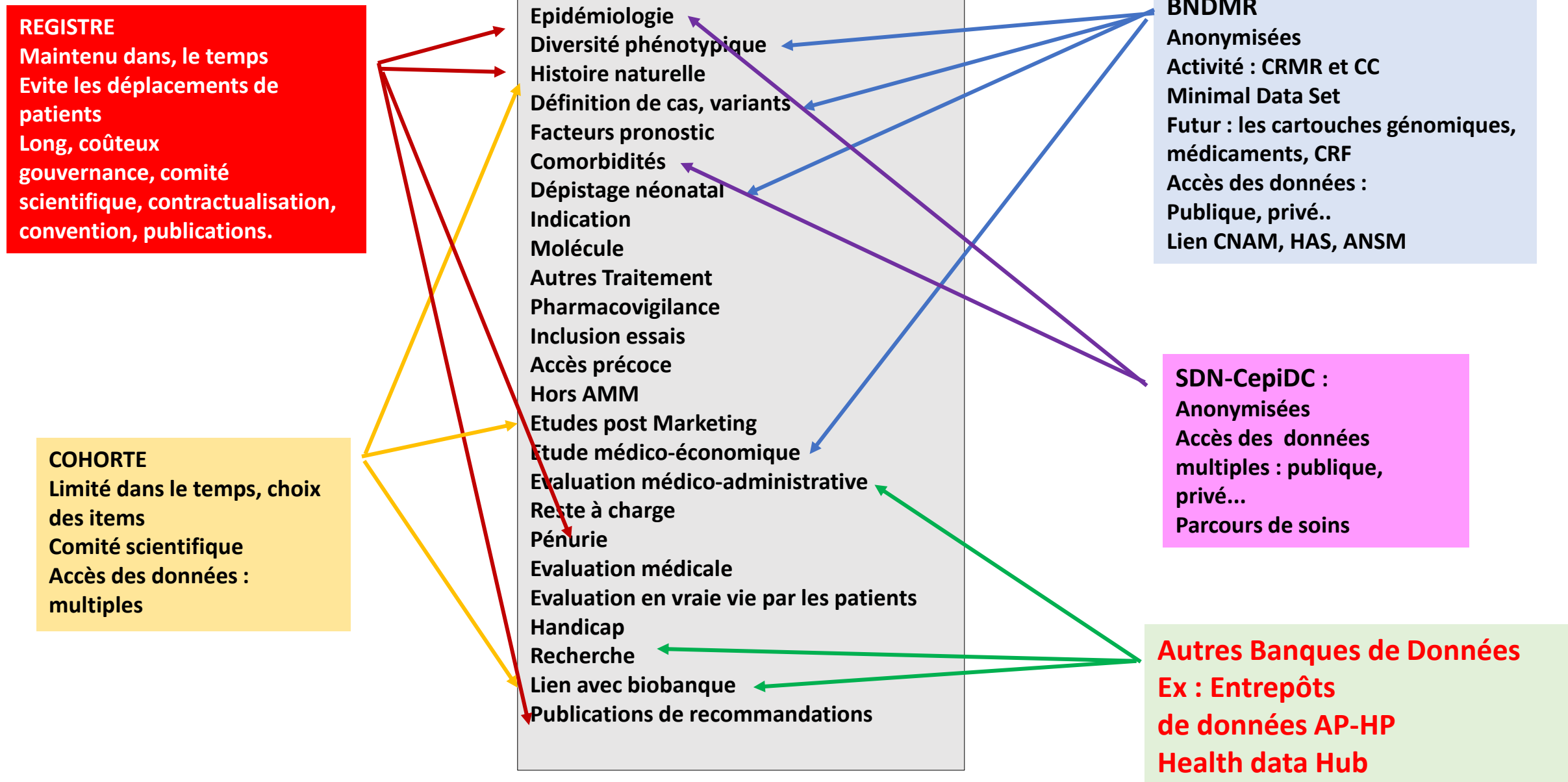
Forces

- Force de frappe
 - gros budget
 - cahier des charges et réglementaires précis
 - ARCs financés (aux centres ou CRO indépendantes)
 - conventions hospitalières
 - statisticiens
 - réunions d'experts scientifiques
 - publications : medical writer efficaces

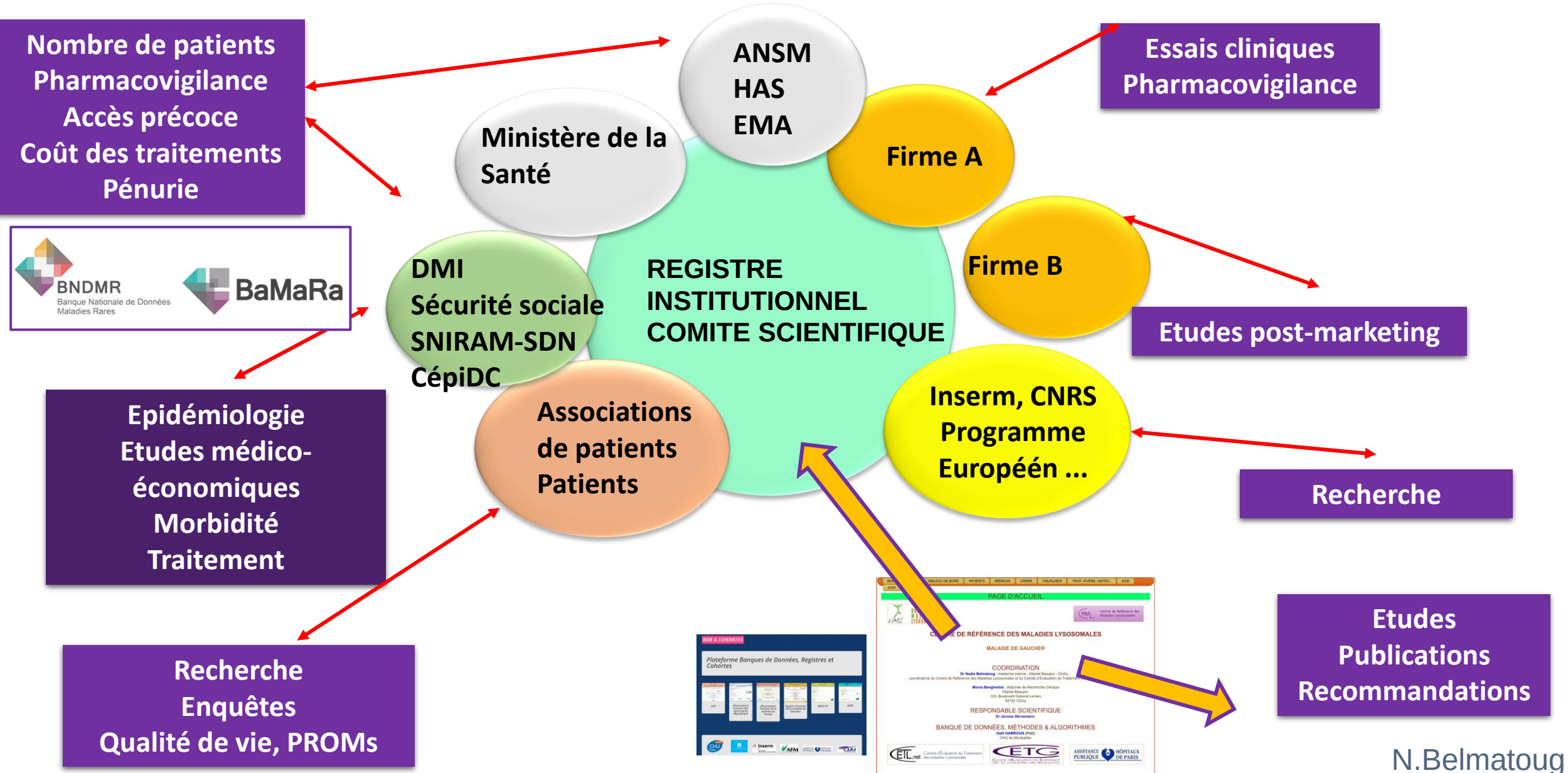
Ces registres sont demandés par les autorités réglementaires (HAS, ANSM, sont dans le RCP etc.)

Complémentarité des registres et des bases de données dans les maladies rares

Quel est le meilleur outil ? Quelles sont les questions ? Exemples.



Gouvernance-comité scientifique-transparence- conventions-contrats



Conclusions

- Les bases de données, registres, cohortes sont **complémentaires et essentielles** dans les maladies rares
- Les informations sur l'histoire naturelle, les soins s'évaluent parfois sur plusieurs années, voire plusieurs décennies
- La collecte des données nécessitent des efforts considérables.
- La plateforme utilisée dépend de la question posée
- A terme les données devraient rester là où elles sont, être compatibles, échangeables, et exploitables en commun sans avoir à les colliger de multiples fois d'autant que les ressources sont limitées.

Conclusion

Registre et base de données idéale dans les maladies rares et....les autres

- Les résultats fournis par le patient sont essentiels : retentissement que la qualité de vie etc.
- **Organisation et gouvernance multipartite**

Contractualisation, transparence, sur l'accès et l'exploitation des données,

- **Confidentialité**

RGPD, consentement unique ? suivi ?, hébergement sécurisés des données de santé ?

- **Le but** : amélioration des connaissances, accès au diagnostic, au traitement, au soins, évaluation des soins, médecine personnalisée.... **Le DPI généralisé !!!**