

Registre Patients

Maladies rares

Rapport public – Décembre 2024



Alcimed

Table des matières

I) Glossaire	3
II) Rappel du contexte	4
III) Méthodologie et objectif	4
IV) Définitions et objectifs	5
1) Définition générale	5
2) Initiative	5
3) Objectifs	5
V) Cadre juridique et légal	6
1) Protection des données de santé	6
2) Sécurisation des données	7
3) Obtention du consentement	7
a) Consentement éclairé des patients	7
b) Droits des patients	8
c) Participation au registre	8
4) Déclarations et autorisations	8
a) Déclaration auprès des autorités compétentes	8
b) Autorisation éthique et gouvernance	9
VI) Paysage actuel et perspectives	9
1) Dynamique	9
2) Initiatives	10
VII) Création d'un registre patients	12
1) Le cadrage	12
2) L'identification des parties prenantes	13
3) La détermination des sources de financements	13
4) La mise en place de partenariats	14
5) Le choix de plateforme	16
6) La mise en place des obligations législatives (en France)	16
7) La mise en place de la collaboration avec les centres de santé	17
8) La mise en place de mécanismes de suivi	18

I) Glossaire

- **AIPD** : Analyse d'Impact relative à la Protection des Données
- **CCMR** : Centres de Compétences Maladies Rares
- **CEREES** : Comité d'Expertise pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé.
- **CIM-11** : Onzième révision de la Classification internationale des maladies (norme mondiale pour l'enregistrement des informations sur la santé et des causes de décès)
- **CNAM** : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie
- **CNIL** : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
- **CORD** : Organisation Canadienne des Maladies Rares
- **CoRDS** : Registre international centralisé de patients, initié par Sanford Research (Coordination of Rare Diseases at Sanford)
- **CPP** : Comité de Protection des Personnes.
- **CRMR** : Centre de Référence Maladies Rares
- **DPO** : Délégué à la Protection des Données
- **EHDS** : Espace Européen des Données de Santé
- **ERN** : Réseaux Européens de Référence
- **EUCERD** : Comité d'Experts de l'Union Européenne sur les Maladies Rares
- **EURORDIS** : Organisation Européenne sur les Maladies Rares
- **FAIR** : principes décrivant comment les données doivent être organisées pour être plus facilement Accessibles, Comprises, Echangeables et Réutilisables
- **HDS** : Hébergeur de Données de Santé (certification)
- **HIPAA** : série de normes réglementaires fédérales américaines (Health Insurance Portability and Accountability Act)
- **IRDiRC** : Consortium International de Recherche sur les Maladies Rares
- **MetabERN** : Réseau européen de référence pour les troubles métaboliques héréditaires rares
- **NORD** : Organisation Nationale sur les Maladies Rares (initiative US)
- **ORPHA** : nomenclature d'Orphanet sur les maladies rares
- **FSMR** : Filières de Santé Maladie Rares
- **RGPD** : Règlement Général sur la Protection des Données

II) Rappel du contexte

En décembre 2023, Alcimed a lancé sa fondation d'entreprise « **Fondation Alcimed pour les Maladies Rares** » destinée à **aider les patients, les familles de patients et les associations de patients atteints des maladies les plus rares**, en leur faisant bénéficier gratuitement de l'expertise de son équipe.

Le 1^{er} février 2024, la Fondation d'entreprise Alcimed a lancé son premier appel à candidatures public. Un nombre restreint de ses administrateurs se sont réunis le 21 février 2024 pour sélectionner deux premiers dossiers parmi la dizaine reçue.

La Fondation d'entreprise Alcimed a ainsi décidé de répondre à la demande de l'Association Lesch-Nyhan Action, dédiée aux patients atteints de la maladie de Lesch-Nyhan, d'origine congénitale.

III) Méthodologie et objectif



• Bibliographie et revue de littérature.



• 4 entretiens :

- Alyssa Mendel - Research Project Manager, Coordination of Rare Diseases at Sanford (CoRDS), Sanford Research
- Brian Kerr – Business Development Manager, OpenApp
- Jean Gallagher – Associate Director of Business Development, National Organization for Rare Disorders (NORD, IAMRARE Registry)
- Maurizio Scarpa – Coordinator, European Reference Network for Hereditary Metabolic Diseases (MetabERN)

Notre investigation a une **visée purement informative** sur les registres de patients : l'objectif de ce document est la vulgarisation d'un premier niveau de connaissance sur les registres de patients, et plus particulièrement les registres de patients atteints de maladies rares, ainsi que sur les procédés pour les mettre en place.

Il est important de noter que les informations présentées ici ne sont donc pas exhaustives, et qu'elle représentent une vision instantanée, sans tenir compte des potentielles évolutions pouvant survenir post-publication.

Le périmètre considéré est focalisé sur la France et, dans une moindre mesure, sur l'Europe.

IV) Définitions et objectifs

1) Définition générale

Un registre de patients est un **système organisé et structuré** conçu pour **collecter, gérer et analyser des données** uniformes sur une **population spécifique**, généralement définie par une **maladie**, une **affection**, ou une **exposition particulière**.

Ces registres sont établis pour **suivre l'évolution des patients** au fil du temps. Ils sont souvent utilisés à des **fins de recherche clinique, d'amélioration des soins de santé** et de formulation de **politiques de santé publique**.

2) Initiative

Les registres de patients peuvent être initiés et gérés par **diverses entités**, notamment :



Figure 1: Entités pouvant être à l'initiative et/ou impliquées dans la gestion d'un registre de patients

3) Objectifs

Les données recueillies dans ces registres sont essentielles pour :

- Comprendre **l'histoire naturelle des maladies** : en suivant l'évolution de la maladie et en identifiant les variations entre les patients.
- Évaluer **l'efficacité des interventions médicales** : en analysant les résultats des traitements et des procédures médicales.
- Améliorer la **qualité et la sécurité des soins** : en identifiant les meilleures pratiques cliniques et en optimisant les protocoles de traitement.
- Faciliter la **recherche clinique et épidémiologique** : en fournissant une base de données de patients pour des études et des essais cliniques.

Dans **le contexte des maladies rares**, les registres de patients sont particulièrement précieux. Ils permettent de :

- Recruter un **nombre suffisant de patients** pour des **études cliniques**, ce qui est souvent difficile en raison de la faible prévalence de ces maladies.
- Collecter des informations de contact pour **informer les patients des opportunités de participation à des recherches**.

- Étudier l'histoire naturelle de la maladie en **identifiant les différentes formes et gravités** de la maladie.

V) Cadre juridique et légal

Pour assurer leur succès et leur utilité, les registres de patients doivent :

- Respecter des **réglementations strictes en matière de confidentialité** et de **sécurité des données** (utilisation de sources fiables, protection des données personnelles des patients).
- Obtenir le **consentement éclairé des patients** et garantir la transparence sur l'utilisation des données collectées.

Les principaux **aspects législatifs et de conformité** à considérer sont la **protection des données de santé**, la **sécurisation de ces données**, **l'obtention du consentement** des participants ainsi que les **déclarations et autorisations** à obtenir lors de la création du registre.

1) Protection des données de santé

Les données de santé étant classées comme des **données sensibles**, des **mesures de protection strictes** doivent être respectées. Dans ce cadre, il existe des réglementations locales et internationales. A titre d'exemple, il s'agit de la HIPAA (*Health Insurance Portability and Accountability Act*) aux Etats-Unis, et du RGPD (Règlement Général sur la Protection des Données) en Europe.

Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) en Europe :

En vigueur depuis le 25 mai 2018, le **RGPD renforce et unifie la protection des données pour les individus au sein de l'Union Européenne**.

- Le traitement des données doit être licite (permis par la loi), loyal et transparent.
- Les registres de patients doivent se conformer aux principes de **transparence**, **limitation des finalités** (objectif précis et déterminé avant le traitement des données), **minimisation des données** (seules les informations pertinentes pour l'objectif visé doivent être collectées), **exactitude** (les données stockées doivent être à jour et exactes), **limitation de la conservation** (les données ne doivent être conservées que le temps nécessaire pour réaliser l'objectif, après cela elles doivent être effacées ou anonymisées), **intégrité et confidentialité** (garantir la sécurité des données pour éviter tout accès ou traitement non autorisé).
- Les patients doivent être **informés** de la collecte et de l'utilisation de leurs données : notamment dans le domaine des données de santé, les organismes (associations, hôpitaux, laboratoires privés, etc.) ont le droit de collecter ces données sensibles, mais doivent accorder une vigilance accrue quant au **consentement des patients** et à la **durée de conservation** des données.
- Il est recommandé de respecter des normes internationales (e.g., ISO 27799 concernant la sécurité de l'information dans les systèmes de santé).

2) Sécurisation des données

Lors de la création d'un registre patients, il faut **s'assurer de la fiabilité des données**. Ainsi, il est recommandé que ces données proviennent **d'entités autorisées** (e.g., hôpitaux, médecins spécialisés, etc.).

Toutefois, si le registre est voué à être rempli **directement par les patients ou leurs proches**, et non par des entités autorisées, il faut s'assurer d'avoir des **mécanismes de validation** afin d'assurer la fiabilité (e.g., questions standardisées et validées médicalement dans les questionnaires, alertes lors de réponses incomplètes ou incohérentes, etc.)

En Europe, lors de la création du registre, une **évaluation des risques** liés à la sécurité des données doit être faite, conformément au RGPD. Cette évaluation est appelée **AIPD** (Analyse d'Impact relative à la Protection des Données), et est effectuée par l'entité qui détermine les finalités et les moyens du traitement des données (pas de besoin de passer par un tiers accrédité).

Dans le cadre d'une création d'un registre de patients atteints d'une maladie rare, un **DPO** (Délégué à la Protection des Données) doit assurer la conformité au RGPD, et sera impliqué dans la réalisation de l'AIPD.

Dans le cas où l'initiative du registre vient d'une association de patients qui est une petite structure, il est courant que le DPO soit une personne externe (e.g., prestataire spécialisé dans la protection des données).

Des **mesures en cas de violation de données** doivent également être prévues (e.g., en France, la violation de données doit être notifiée auprès de la CNIL, qui est l'autorité de protection des données, dans les 72 heures. Les personnes concernées par cette violation de données doivent être informées sans délai).

En France, afin de garantir des mesures strictes de sécurité, l'hébergement des données doit se faire par des hébergeurs agréés ou **certifiés HDS** (Hébergeur de Données de Santé). Cette certification est délivrée par des organismes accrédités par le Comité Français d'Accréditation (e.g., le Laboratoire de Sécurité des Technologies de l'Information, l'APAVE, le Bureau Veritas... la liste complète des organismes accrédités est disponible sur le site du Comité Français d'Accréditation). Des **contrôles réguliers** sont nécessaires.

3) Obtention du consentement

a) Consentement éclairé des patients

Les patients doivent donner leur **consentement explicite** pour que leurs données soient collectées et utilisées dans un registre de patients. En effet, les registres sont soumis à une obligation d'information du patient ou de son représentant légal, par l'intermédiaire des médecins et des centres de soins.

- Le consentement doit être libre, spécifique, éclairé et univoque.
 - Les patients doivent **comprendre clairement la nature de la collecte** de données, les **objectifs du registre** et la **manière dont leurs données seront utilisées**.

- Les patients doivent être informés de leur droit de retirer leur consentement à tout moment.
- Les formulaires de consentement doivent être rédigés dans un **langage clair et compréhensible**.

b) Droits des patients

Les patients ont le droit **d'accéder à leurs données, de les rectifier, de demander leur suppression** (droit à l'oubli) et de **s'opposer à leur traitement** dans certains cas.

Ainsi, les registres doivent mettre en place **des procédures pour répondre aux demandes des patients** concernant leurs droits sur les données. En Europe, ces procédures sont celles décrites au-dessus (AIPD avant le début du traitement des données et désignation de la DPO, qui **s'assurera de la conformité** du registre).

c) Participation au registre

Certains registres peuvent être **à destination des médecins traitants uniquement** (voués à être remplis avec des données provenant uniquement par ces professionnels), comme c'est le cas du registre U-IMD du MetabERN.

D'autres registres reposent sur des **questionnaires voués à être complétés par les patients ou aidants** : dans ce cas, les **professionnels de santé** peuvent avoir uniquement un **rôle d'encouragement** dans la participation.

Ainsi, l'adhésion/la participation à un registre ne nécessite pas toujours un professionnel de santé. Toutefois, la « Déclaration commune EURORDIS-NORD-CORD de 10 principes clés pour les registres de patients atteints de maladies rares » recommande que les registres maladies rares doivent inclure des **données directement rapportées par les patients** ainsi que des **données rapportées par les professionnels de santé**.

4) Déclarations et autorisations

a) Déclaration auprès des autorités compétentes

Les registres doivent se conformer aux réglementations locales en matière de protection des données.

En France, les registres de patients doivent être **déclarés à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL)**, et une **autorisation** doit être obtenue pour poursuivre la création du registre. Ce processus prend plusieurs mois : la CNIL a un délai de 2 mois pour donner sa réponse une fois le dossier soumis, mais des ajustements peuvent être nécessaires et rallonger le processus.

Cette déclaration inclut des détails sur les objectifs du registre, les types de données collectées, les mesures de sécurité mises en place et les droits des patients.

b) Autorisation éthique et gouvernance

Les registres de patients doivent souvent obtenir **l'approbation d'un comité d'éthique**, surtout lorsqu'ils impliquent des recherches cliniques.

- En France, au-delà de l'autorisation de la CNIL, il est nécessaire d'obtenir un **avis favorable du CEREES** (Comité d'Expertise pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé) et **du CPP** (Comité de Protection des Personnes), quelle que soit la finalité du registre.
- Une **autorisation de la CNAM** pourra également être nécessaire si le registre utilise des **données déjà sourcées** (e.g., provenant des bases de données de l'Assurance Maladie ou des hôpitaux).
- Au niveau local, des **accords avec les Agences Régionales de Santé** peuvent être nécessaires pour collecter des données (e.g., registre impliquant des données sensibles, registre devant accéder à des données cliniques provenant de systèmes de santé régionaux, registre qui s'inscrit dans un cadre de recherche aligné sur les priorités de santé publique de la région, etc.). Ainsi, il est recommandé de les consulter dès le démarrage du projet.

Il est fortement recommandé **d'établir une gouvernance claire** pour le registre, incluant des politiques et des procédures pour garantir la conformité légale, la protection des données et l'engagement des parties prenantes.

Le respect des réglementations et des normes de conformité est essentiel pour la gestion des registres de patients. Ces mesures **garantissent la protection des données personnelles** des patients, **renforcent la confiance** des participants et **assurent la légitimité et l'efficacité des registres** dans la collecte et l'utilisation des données pour des recherches cliniques et l'amélioration des soins de santé.

VI) Paysage actuel et perspectives

1) Dynamique

Dans le cadre des registres patients maladies rares, on observe aujourd'hui une dynamique forte liée à une **volonté de faire progresser** ce sujet.

En effet, les registres patients sont actuellement considérés comme une **priorité**, et sont l'un des **principaux piliers du cadre politique de l'UE** sur les plans nationaux de Recherche & Développement.

Etant donné que les registres patients nécessitent un engagement conséquent de temps et de ressources humaines, des investissements financiers et des plans de durabilité ; des **efforts de collaboration** sont primordiaux pour établir, gérer et tirer des **résultats significatifs**. Ainsi, on observe des initiatives allant dans ce sens.

2) Initiatives

Dans le cadre des maladies rares, une **coopération à grande échelle** est clé pour faire avancer la recherche et les traitements. Les patients étant disséminés, il est crucial **d'optimiser le partage des données** de santé.

En effet, les registres de patients maladies rares et les collectes de données doivent être, dans la mesure du possible, **interopérables au niveau international**. Les **procédures de collecte et d'échange de données** doivent être **harmonisées et cohérentes**, afin de permettre la **mise en commun** des données lorsqu'il est nécessaire d'atteindre des **nombres statistiquement significatifs** (à des fins de recherche clinique et de santé publique).

Ainsi, des initiatives sont observées au niveau international et national :

- En 2012, EURORDIS (*Organisation Européenne pour les Maladies Rares*), NORD (*Organisation National pour les Maladies Rares*) et CORD (*Organisation Canadienne pour les Maladies Rares*) ont collaboré pour **élaborer 10 principes clés**¹ concernant les registres patients.

Cette initiative est importante : elle reflète un **point de vue commun entre plusieurs organisations de patients atteints de maladies rares** influentes à travers le monde.

Selon le CEO d'EURORDIS, « *Ces réflexions et principes communs **devraient servir de référence** à toutes les autres parties prenantes lorsqu'elles élaboreront des politiques et prendront des mesures dans le domaine des registres de patients atteints de maladies rares, en particulier dans le cadre de l'EUCERD, des plans nationaux et de l'IRDiRC¹ ».*



Figure 2: Déclaration commune EURORDIS-NORD-CORD des 10 principes clés pour les registres de patients atteints de maladies rares

- En 2016, la **EU RD Platform**², le **portail européen dédié aux maladies rares**, a été mis en place par la Commission Européenne pour **centraliser les**

informations et soutenir la collaboration et la recherche dans le domaine des maladies rares.

Une des initiatives clé de l'EU RD est la création, en 2017, des **Réseaux Européens de Référence (ERNs)**, qui ont été mis en place pour faciliter les échanges sur les maladies rares, améliorer le diagnostic et l'avancée des traitements et prises en charge.

Il existe à ce jour 24 ERNs, chacun se concentrant sur un domaine médical spécifique et couvrant une famille de maladies rares (e.g., ERN-EURACAN pour les cancers rares chez l'adulte, ERN-LUNG pour les maladies pulmonaires rares, ERN NMD pour les maladies neuromusculaires rares, etc.)

L'une des tâches clés des ERNs est notamment de **standardiser les pratiques** et d'aider à la création de registres maladies rares.

L'infrastructure du registre européen des maladies rares (ERDRI), par la plateforme européenne sur l'enregistrement des maladies rares, fournit un outil (ERDRI.spider) qui génère des pseudonymes pour les patients. Il permet aussi de transférer les données patients entre registres sans révéler leur identité.

Ainsi, les **associations de patients atteints de maladies rares ont intérêt à contacter l'ERN correspondant à leur maladie**, afin de s'inscrire dans une initiative plus large, de gagner en visibilité et en portée grâce aux ressources dont disposent ces ERNs.

- En 2024, la création d'un **Espace européen des données de santé (EHDS)**³ a été approuvée, et celui-ci est actuellement en développement. Cet espace vise à **promouvoir le partage et l'utilisation des données de santé à travers les pays membres de l'UE** (en promouvant une interface unique de dossiers médicaux électroniques), à favoriser la recherche (en agrégeant les données à l'échelle européenne et en **favorisant l'interopérabilité** des systèmes de soins) et à garantir le contrôle des données personnelles par les patients.

L'EHDS couvre toutes les données de santé à travers l'UE, mais il est particulièrement pertinent pour les maladies rares puisqu'il permettra un **partage plus large** des données de santé et des connaissances (en résolvant les barrières actuelles dues aux législations nationales), un **diagnostic plus rapide** (données plus probantes) et une **recherche clinique plus collaborative**.

Il établit des **règles claires, des normes et pratiques communes, des infrastructures numériques** et un **cadre de gouvernance pour l'utilisation des données de santé électroniques** par les patients. A titre d'exemples :

- Utilisation de codifications communes (CIM-11, ORPHA)
- Harmonisation des réglementations concernant l'accès public et privé aux données
- Promotion des principes FAIR (normes de données trouvables, accessibles, interopérables et réutilisables).

- Intégration d'un large éventail de données (études longitudinales, charge de morbidité, qualité de vie et histoire naturelle)
- Inclusion des ERNs dans le pilotage de l'EHDS
- Développement d'une pipeline de spécialistes des données

Sources :

1. EURODIS, 2012. EURODIS, NORD et CORD publient une déclaration commune sur les 10 principes pour les registres de maladies rares. In : <https://www.eurordis.org/eurordis-nord-cord-release-a-joint-declaration-of-10-key-principles-for-rare-disease-patient-registries/>
2. European Commission, European Platform on Rare Disease Registration (EU RD Platform).
3. Friends of Europe, 2021. Report: Building a path for rare diseases in the European Health Data Space.

VII) Création d'un registre patients

La création d'un registre patients implique **7 à 8 étapes** : le cadrage, l'identification des parties prenantes, la définition des sources de financements, la mise en place potentielle de partenariats, le choix d'une plateforme adaptée, la mise en place des obligations législatives, la mise en place de la collaboration avec des centres de santé et enfin la mise en place des mécanismes de suivi.



Figure 3: Etapes clés de la création d'un registre de patients

1) Le cadrage

Il s'agit ici de **définir clairement les objectifs** (améliorer la compréhension de l'histoire naturelle de la maladie, faciliter la recherche scientifique et médicale, améliorer le diagnostic et la prise en charge, suivre et évaluer l'efficacité des traitements, améliorer les politiques de santé publique, faciliter l'accès aux essais cliniques, etc.), le **patient cible** (potentiels critères d'inclusion/d'exclusion), le **type de données** à collecter (e.g., démographiques, cliniques, qualité de vie...) et les **sources des données** ainsi que la **fréquence de collecte**, le **scope géographique** à considérer, pour faciliter la mise en œuvre du registre et permettre l'atteinte de ces objectifs.

2) L'identification des parties prenantes

Cette étape consiste à identifier les parties prenantes impliquées ou affectées par le registre et leurs besoins et attentes :

- Les **contributaires du registre** (patients, centres, professionnels de santé, industriels, etc.)
- Les **gestionnaires principaux** (équipe multidisciplinaire – informaticiens, professionnels de santé, représentants des patients).
- La mise en place d'un **système de bonne gouvernance** :
 - Approbation éthique
 - Equipe de gestion et/ou potentiel responsable de registre,
 - Plan de durabilité à long terme et document décrivant son protocole opérationnel standard.

Exemple illustratif

GOUVERNANCE



- Comité stratégique (principaux acteurs de la filière)
- Comité de consultation d'expertise scientifique (patients, professionnels de santé)

L'association « Vaincre la Mucoviscidose » intègre deux comités différents au sein du système de gouvernance de son registre : un comité stratégique et un comité d'expertise, qui ont des rôles complémentaires.

- Le **comité stratégique** pourrait par exemple être en charge de définir les priorités, les objectifs, les collaborations et de suivre les financements.
- Le **comité d'expertise** sera plutôt responsable des aspects techniques et scientifiques du registre (e.g., quels critères d'inclusion et d'exclusion lors du recrutement, quels éléments pour assurer la qualité des données, quels outils et méthodes d'analyses à favoriser, etc.)

3) La détermination des sources de financements

Les coûts liés à la création d'un registre de patients peuvent être conséquents. En effet, à titre d'exemple, la NORD estime un investissement de 50 000 à 100 000 US\$ et des frais annuels d'entretien du registre d'environ 3000 US\$.

C'est pourquoi chercher des sources de financements peut être **indispensable pour assurer la durabilité** d'un registre patients. Celles-ci doivent être **fiables et continues**, et peuvent venir :

- De subventions publiques (e.g., PHRC ou Commission Européenne, via Horizon Europe par exemple) ou d'appels à projets (régionaux, nationaux et européens ; e.g., appel à candidature 2023 NORD et RDCA-DAP financé par la FDA aux Etats-Unis, permettant de couvrir les frais d'entretien annuels)
- De fondations maladies rares ou fondations pour la recherche médicale
- De partenariats avec des industriels pharmaceutiques (partenariats public-privé)
- De partenariats avec des universités ou centres de recherche pour obtenir des sources de financements académiques
- De crowdfunding

Exemple illustratif

FINANCEMENT



Famille anonyme (don) et charité

4) La mise en place de partenariats

Cette étape est facultative, mais d'un grand support dans certains cas (e.g., création d'un registre par une association de patients de très petite taille, avec des connaissances, compétences et ressources limitées). En effet, **l'établissement d'un registre par une association de patients peut s'avérer difficile en raison des financements, du temps, de l'infrastructure et du soutien continu nécessaire.**

Des plateformes pour registres patients, proposées par des organismes publics ou privés, existent déjà aujourd'hui et permettent de faciliter leur mise en place. A titre d'exemple, on observe notamment des plateformes et initiatives spécifiquement développées pour les maladies rares :

- **Share4Rare**⁴, subventionnée par le programme Horizon 2020 de l'UE
- **IAMRARE**⁵, plateforme développée par la NORD, qui permet d'héberger des registres patients de maladies rares
- **OpenApp**⁶ et son système développé pour la Commission Européenne : le Clinical Patient Management System (CPMS), outil informatique sur lequel s'appuient les 24 réseaux européens de référence (ERNs)
- **Le registre CoRDS**⁷, développé par Stanford Research, qui est un registre sécurisé et centralisé pour toutes les maladies rares (les associations de patients peuvent devenir partenaires et aider à mettre en relation les personnes et familles touchées avec les chercheurs qui étudient les maladies, sans investir de ressources).
- **Les ERNs**⁸ peuvent également être moteurs de la création de registre patients dans leur domaine de troubles. C'est par exemple le cas de MetabERN⁹, le réseau dédié aux maladies métaboliques héréditaires rares, qui a mis en place un registre accessibles aux médecins, et qui travaille main dans la main avec des associations patients.

Enfin, on note l'existence de programmes supportant les partenariats publics/privés, comme par exemple le RARE DISEASE MOONSHOT.

Exemples illustratifs de partenaires potentiels, incluant les plus influents internationalement

Zone d'impact	Description	Mode de fonctionnement	Coûts
<p>Registre unifié U-IMD, par l'ERN des maladies métaboliques héréditaires (MetabERN)</p> 	<p>Europe</p> <ul style="list-style-type: none"> Le registre U-IMD est une initiative de la Commission Européenne, il sera le premier registre européen unifié qui englobe toutes les maladies métaboliques héréditaires. Ainsi, il sera l'outil du MetabERN. Au-delà de cet outil, le MetabERN effectue une activité de recherche sur les maladies métaboliques héréditaires (diagnostics, recommandations, politiques, etc.), et propose un accompagnement aux demandes des associations de patients concernées : fort potentiel de collaboration avec ce partenaire. 	<ul style="list-style-type: none"> Le registre est nourri uniquement par les données de santé fournies par les professionnels de santé (pas de questionnaires patients), dans un souci de qualité et d'homogénéité des données et pour permettre une évolution rapide vers les essais cliniques. Lorsqu'une nouvelle maladie est considérée, il doit être approuvé par un comité éthique des centres de références pour cette maladie. 	Gratuit
<p>Logiciel de registre de patients Clinical Insight, par OpenApp</p> 	<p>Europe</p> <ul style="list-style-type: none"> OpenApp (une entreprise IQVIA) propose un logiciel de registre de patients : la plateforme Clinical Insight, basée sur un cloud, qui permet de collecter et de stocker un ensemble de données sur une maladie spécifique. Un journal d'audit enregistre automatiquement toutes les modifications apportées aux données par date, utilisateur et modification. 	<ul style="list-style-type: none"> L'équipe OpenApp peut construire des questionnaires à destination des patients/aidants ou des professionnels de santé : c'est une construction sur mesure réalisée avec l'association. Si elles sont à destination des patients/aidants, les enquêtes sont complétables sur smartphone. Chaque patient peut suivre sa trajectoire individuelle, grâce à l'enregistrement des symptômes à intervalles réguliers, pour visualiser et diagnostiquer les tendances de l'état au fil du temps. 	Payant
<p>Registre international de maladies rares CoRDS, par Sanford Research</p> 	<ul style="list-style-type: none"> Initiative US Portée internationale (+80 pays et +120 associations) <ul style="list-style-type: none"> Le CoRDS, basé à Sanford Research, est le plus large registre international centralisé de patients atteints de maladies rares. Sanford Research collabore avec des associations de patients : celles-ci proposent des questionnaires à destination des patients et l'équipe de Sanford les structurent. Les équipes de Sanford effectuent un travail de recrutement des patients, participent à des conférences, organisent des événements et réalisent des podcasts pour tenter d'identifier les patients. 	<ul style="list-style-type: none"> Les patients/aidants s'inscrivent au travers d'un formulaire d'activation et remplissent deux questionnaires : un général pour toutes les maladies rares, et un spécifique à la maladie qui les concerne. Seuls des représentants des associations de patients concernées et des chercheurs approuvés par le conseil consultatif scientifique de Sanford peuvent accéder aux données. Ce sont les chercheurs qui analysent les données. 	Gratuit
<p>Registre IAMRARE, par NORD</p> 	<ul style="list-style-type: none"> Initiative US Portée internationale (partenaires européens pouvant valider les questionnaires par exemple) <ul style="list-style-type: none"> La plateforme IAMRARE, par NORD, est la plateforme de référence aux US. Les données collectées incluent des données socio-démographiques, médicales et diagnostiques, des données sur le traitement et l'évolution de la maladie, la gestion des soins et la qualité de vie. 	<ul style="list-style-type: none"> Les enquêtes sont élaborées en collaboration avec des experts de la maladie. Le registre est voué à être complété par les patients/aidants, qui vont répondre à des questions regroupées dans une série d'enquêtes. Les données sont collectées par le biais d'une application web sécurisée basée sur le cloud (accessible sur ordinateur, tablette ou téléphone). 	Payant

Figure 4: Tableau comparatif d'exemples de partenaires potentiels dans le cadre d'une création de registre de patients

Sources :

- Share4Rare, The project :Making a difference in rare disease. In: <https://www.share4rare.org/project-share4rare>
- National Organization for Rare Disorders, IAMRARE® Program Powered by NORD. In: <https://rarediseases.org/advancing-research/patient-registry-program/>
- OpenApp, Clinical Patient Management – ERNs. In: <https://www.openapp.ie/cpms-erns/>
- Sanford Research, Coordination of Rare Diseases at Sanford (CoRDS). In: <https://research.sanfordhealth.org/rare-disease-registry>
- Ministère de la Santé et de l'Accès aux Soins, 2024. Les Réseaux Européens de Référence Maladies Rares – ERN.
- European Reference Network for Hereditary Metabolic Disorders, Unified Registry for Inherited Metabolic Disorders (UIMD). In: <https://metab.ern-net.eu/uimd/>

5) Le choix de plateforme

La plateforme va inclure la collecte et le traitement des données. Ainsi, elle doit être la plus adaptée possible, en permettant par exemple une acquisition automatique des données (e.g., transmission des données à partir de dossiers médicaux électroniques ou d'appareils connectés sans intervention manuelle). A titre d'exemple :

- Portail web programmé (e.g., HTML, Javascript)
- Plateforme cloud-based (e.g., plateforme IAMRARE de la NORD)
- Système en open source (e.g., plateforme OSSE allemande pour les maladies rares)

En lien avec le cadre juridique et légal, l'infrastructure choisie doit permettre de **trouver des solutions pour l'intégration des données, leur anonymisation et leur sécurité**. Idéalement, il faut une infrastructure **conforme aux principes FAIR** pour garantir la **réutilisabilité des données** (e.g., initiative RDs GO FAIR de EURORDIS).

Concernant les maladies rares, l'EU RD rend les données des registres consultables et permet donc une utilisation et réutilisation des données (assurées par l'infrastructure ERDRI, qui prend en charge les registres existants et la création de nouveaux registres).

Exemple illustratif

PLATEFORME ET TRAITEMENT DES DONNÉES



- Outil en ligne : MucoRegistre
- Permet la saisie directe et sécurisée ainsi que l'envoi de données via des dossiers médicaux informatisés.
- Analyses statistiques à partir d'un logiciel de programmation procédural SAS (méthodes descriptives, comparatives et multivariées).



- Données d'identification collectées lors des rendez-vous médicaux de routine à l'hôpital avec le neurologue référent
- Données de soins et traitements reçus collectées par un professionnel de la santé et stockées dans une base de données sécurisée :
 - Un professionnel de santé qualifié transfère les données via un courrier électronique codé sécurisé à l'équipe du registre.
 - Les données sont stockées sur une plateforme sécurisée accessible par 2 membres de l'équipe du registre pour le nettoyage et l'analyse.
 - Le format des données est anonymisé si des chercheurs font la demande d'accès aux données.

Une fois toutes les étapes de création réalisées, une des bonnes pratiques instaurée par les associations gérant un registre est de mettre en place une forte communication, au travers de la plateforme et des médias, incitant à la participation. Ainsi, **vulgariser l'intérêt de rejoindre le registre et démontrer l'impact** de cette contribution peut permettre de **recruter un plus grand nombre** de participants.

6) La mise en place des obligations législatives (en France)

Cette étape permet de **garantir la sécurité des données et la confidentialité des patients**, conformément à la législation. Elle comporte la mise en place d'une démarche de consentement éclairé des patients et des demandes d'autorisations :

- Autorisation de la CNIL :
 - Le dossier doit inclure une description des objectifs du registre, une liste explicite des données de santé collectées, des indications sur les modalités de collecte et provenance des données, la durée de

conservation des données et la justification liée, la description des mesures techniques et organisationnelles prises pour garantir la confidentialité et la sécurité des données (e.g., cryptage, anonymisation, contrôle d'accès, consentement des patients, documents d'information clairs dédiés aux patients).

- Le référentiel à utiliser est le MR-003, qui correspond à une déclaration de conformité simple et s'applique le plus souvent aux registres de patients (recherches non-interventionnelles).
- Avis du CEREES et avis du CPP :
 - Le CEREES est un comité qui évalue les aspects méthodologiques, techniques et juridique des projets de recherche impliquant des données de santé. Il s'assure notamment que la collecte et l'utilisation des données respectent la législation, en particulier la protection des données personnelles.
 - Le CPP est un comité indépendant qui évalue les aspects éthiques des projets de recherche pour s'assurer de la protection des droits, de la sécurité et du bien-être des patients. Il exprime également un avis sur la pertinence scientifique des projets.

En général, il faut obtenir l'avis favorable du CEREES qui transmet ensuite le dossier à la CNIL pour autorisation, puis il faut l'avis favorable du CPP. Ces autorisations sont **nécessaires** à la création d'un registre de patients. L'obtention des avis du CEREES et du CPP prend en général 1 à 3 mois.

Exemple illustratif (*consentement des patients*)

LÉGISLATION



- La législation prise en compte est la HIPAA (US).
- Le consentement éclairé des patients est obtenu par l'intermédiaire des centres de soins accrédités par la fondation.



- Le patient est informé du recueil de ses données de santé par un affichage dans les différents lieux de prise en charge et au moyen d'une note d'information remise individuellement par le professionnel de santé le prenant en charge.
- Ce recueil ne nécessite pas de signature de consentement, il repose sur le principe de la non-opposition.

7) La mise en place de la collaboration avec les centres de santé

Cette collaboration n'est pas obligatoire mais le plus souvent **nécessaire pour assurer la qualité et le succès du registre patients**. En effet, cette collaboration est préconisée par exemple par la Commission Européenne, notamment car :

- Les CRMR et les ERNs sont **les principales sources de données fiables** (e.g., accès aux dossiers médicaux des patients, professionnels de santé formés pour fournir des données cliniquement valides, suivi clinique régulier, conformes à la législation) et souvent le **premier point de contact dans l'identification des patients** atteints de maladies rares.

- Si le registre se veut **associé à des essais cliniques** par la suite, il sera **obligatoire de collaborer avec les centres de santé** pour assurer le respect des normes et la protection des données.

En Europe, les **centres de références** pour les maladies rares sont souvent **regroupés au sein des ERNs**, afin d'assurer des bases de données communes et faciliter l'accès aux patients et aux données fiables. Ainsi, collaborer avec un ERN permet de faciliter la création de registre.

A titre d'exemple, MetabERN est le réseau de référence pour la maladie rare Lesch-Nyhan.

En France, le **réseau FSMR** coordonne les 400 centres de référence maladies rares (CRMR) et les 1800 centres de compétences (CCMR).

A titre d'exemple, pour la maladie rare Lesch-Nyhan, la filière concernée est la filière G2M (maladies rares héréditaires du métabolisme).

8) La mise en place de mécanismes de suivi

Cette étape est cruciale pour **garantir la qualité et la mise à jour des données** dans le temps, et de ce fait la **durabilité** du registre.

Idéalement, les données doivent être actualisées **annuellement** pour permettre un suivi de qualité. Le registre peut également être alimenté en continu, si les centres de santé référents disposent de systèmes automatisés.

Si les patients ou les proches contribuent directement au registre, des **questionnaires périodiques** peuvent leur être envoyés pour suivre précisément l'évolution de leur santé dans le temps.

Les **données doivent être vérifiées** pour assurer la fiabilité. Cela peut être fait par les **professionnels de santé référents**, par des **audits** (internes ou externes) ou par des **algorithmes/outils numériques**.

Des **mécanismes de surveillance automatique** peuvent également être mis en place, afin de détecter rapidement les éventuels incidents de sécurité ou violations de données.

Les différentes parties prenantes (patients, professionnels de santé, etc.) doivent être **informées de l'évolution du registre**, de **l'utilisation des données** collectées, des retombées ou **résultats** du registres. Pour cela, des analyses régulières peuvent être mises en places (e.g., rapports périodiques).

Exemple illustratif

SUIVI



Mise à jour annuelle



- Données récoltées annuellement par les centres de soins.
- Contrôle qualité effectué sur les données cliniques et médico-sociales.

Sources :

- Orphanet, 2024. Orphanet Report Series, Rare diseases registries, cohorts and databases. In: https://www.orpha.net/pdfs/orphacom/cahiers/docs/GB/Rare_Disease_Registries_2023.pdf
- MONTICELLO, E. 2023. An invitation to create rare disease patient registries.
- Vitrosoftware, 8 steps to a rare disease patient registry and beyond.
- National Organization for Rare Disorders. In: <https://rarediseases.org/>
- PRESTON, J. 2023. Strategies to find registry funding for rare disease patient advocacy organizations. IQVIA Blog.
- Myhre syndrome foundation, Registre des patients atteints du syndrome de Myhre.
- ALI, S.R, BRYCE, J. et al. 2021. The quality evaluation of rare disease registries – an assessment of the essential features of a disease registry. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 18(22)
- IQVIA, 2019. White Paper: Registries for rare diseases, a foundation for multi-arm, multi-company trials.
- HAGEMAN, I.C., VAN ROOIJ, I.A.L.M., et al. 2023. A systematic overview of rare disease patient registries: challenges in design, quality management, and maintenance. *Orphanet J Rare Dis*, 18:106
- BOULANGER, V., SCHLEMMER, M. et al. 2020. Establishing patient registries for rare diseases: rationale and challenges. *Springer Medizin*.
- GLIKLICH, R.E., LEAVY, M.B., DREYER, N.A. 2020. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide [Internet]. 4th edition. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2020 Sep. Chapter 7, Principles of Registry Ethics, Data Ownership, and Privacy.
- WILKINSON, M.D., DUMONTIER, M., et al. 2016. The FAIR guiding principles for scientific data management and stewardship. *Sci Data* 3, 160018
- NEILAN, E. 2024. Regulatory considerations for using patient registries.
- CNIL, 2024. Recherches dans le cadre de la santé : quelles sont les formalités ?
- PARISER, A.N. Importance of natural history studies in rare diseases. FDA.
- FRANCIS, L.P, SQUIRES, M. Patient registries and their governance: a pilot study and recommendations.
- ALONSO OLMO, C., MCGETTIGAN, P., KURZ, X. 2019. Barriers and opportunities for use of patient registries in medicines regulation. *Clinical pharmacology & therapeutics*, vol.106, issue 1
- Wicks, P., Wahlstrom-Edwards, L., Fillingham, S., Downing, A., & Davies, E. H. 2023. So You Want to Build Your Disease's First Online Patient Registry: An Educational Guide for Patient Organizations Based on US and European Experience. *The patient*, 16(3), 183–199.
- European Medicines Agency. Patient registries. In: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/patient-registries>
- Table ronde 3 - Cohortes, registres, bases de données : quelles évolutions nécessaires ? *Med Sci (Paris)*, 32 (2016) 23-28
- Bouzillé, G., & Riou, C. 2020. Registres de maladies rares et données de santé : enjeux et perspectives. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*.
- Raïf, E., et al. 2017. Les registres des maladies rares : un outil de connaissance, de recherche et de santé publique. *Orphanet Journal of Rare Diseases*.
- Union Européenne. Règlement Général sur la Protection des Données.