BNDMR
Banque Nationale de Données
Maladies Rares

Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR)

Bilan 2021
&
Stratégie 2022

Janvier 2022

Sommaire

Sommaire ***2***
Glossaire ***4***
Introduction ***6***

1. Contexte ..... **Erreur ! Signet non défini.**
2. Les 10 axes de travail de la BNDMR 7

Axe n°1 : BaMaRa ***8***

1. Aspects techniques 8
   - *1.1. Maintien en Condition Opérationnelle (MCO)* *8*
   - *1.2. Certification « hébergeur de données de santé » (HDS) de l'AP-HP* *8*
   - *1.3. Evolutions* *8*
   - *1.4. Fermeture de CEMARA* *10*
2. Déploiement et calendrier 10
   - *2.1. Méthodologie de déploiement* *10*
   - *2.2. Calendrier* *10*
   - *2.3. Avancement du déploiement* *11*
3. Accompagnement 12
   - *3.1. Formation des référents filières et plateformes d'expertise MR* *12*
   - *3.2. Etude de satisfaction* *12*

Axe n°2 : Interopérabilité avec les DPI ***13***

1. Rappels sur le projet 13
2. Avancement du mode connecté 13
3. Les travaux prévus en 2022 15
4. Maintien du volet SDM-MR du CI-SIS, sans évolution majeure 15

Axe n°3 : Interopérabilité avec les registres / cohortes ***16***

1. Déploiement en cours 16
2. Etat des lieux fins et stratégie de généralisation 16

Axe n°4 : interopérabilité avec les plateformes du PFMG ***17***

1. Données similaires 17
2. Interopérabilité sémantique : le SDM-Génomique 17
3. Interopérabilité technique PNMR – PFMG 18

Axe n°5 : BNDMR ***19***

1. Réglementaire 19
   - *1.1. Conventions BNDMR* *19*
   - *1.2. De l'étude « ITOPPO » au lancement d'une « AQO »* *19*
   - *1.1. Page de transparence* *20*
   - *1.2. Référentiel EDS* *20*
2. L'entrepôt de données de santé 20
3. Valorisation scientifique des données 21
4. Indicateurs : rapport FSMR et rapport Grand Public 22

4.1. Traitements de données 22
4.2. Le Rapport FSMR 22
4.3. Le Rapport Grand Public 23

5. Observatoire du diagnostic 23
5.1. Réunion de l'Observatoire 23
5.2. Recueils complémentaires au SDM 23
5.2.1. Myopathies, Neuropathies, Mitochondries (Filière FILNEMUS) 23
5.2.2. Fœtopathologie 24
5.2.3. Filières FILSLAN, MHEMO, FIMARAD et FAI2R 24

6. L'Intelligence Artificielle au service de la BNDMR 24
6.1. Pré-remplissage du SDM : SDM.ai / CDE.ai 24
6.2. Algorithme de pseudonymisation de textes libres 25
6.3. Détection de doublons potentiels 25
Axe n°6 : Appariement BNDMR-SNDS 26

1. Etudes en cours 26
2. Techniques d'appariement 26
3. Inscription au Catalogue du HDH 27
Axe n° 7 : Appariement BNDMR-Autres EDS 27
Axe n° 8 : Données de vie réelle 28
Axe n° 9 : Dissémination 28

1. Au sein de la communauté 28
2. Site internet de la BNDMR 29
3. Séminaire BNDMR 29
Axe n°10 : Travaux européens 29

1. RD-Code 30
2. EJP RD 30
Gouvernance, budget, RH 30

1. Comité de Pilotage 30
2. Budget 31
3. Ressources humaines 32

Glossaire

AAC	Autorisation d'Accès Compassionnel
AAP	Appel à Projets
AAP	Autorisation d'Accès Précoce
AP-HP	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
ANR	Agence Nationale de la Recherche
ANSM	Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé
ARC	Attaché de Recherche Clinique
BI	Business intelligence
CDA	Clinical Document Architecture
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CO BNDMR	Cellule Opérationnelle BNDMR
CoSci	Comité Scientifique BNDMR
CoPil	Comité de Pilotage BNDMR
CRO	Contract Reseach Organisation
DGOS	Direction Générale de l'Offre de Soins
DGRI	Direction Générale de la Recherche et de l'Innovation
DGS	Direction Générale de la Santé
DPI	Dossier Patient Informatisé
FSMR	Filière de Santé Maladies Rares
HAS	Haute Autorité de Santé
IA	Intelligence Artificielle
INS	Identité Nationale de Santé
IC/CD	Intégration Continue / Développement Continu
LBM	Laboratoire de Biologie Moléculaire
LEEM	Les Entreprises du Médicament
MCO	Maintien en condition opérationnelles
MIG	Mission d'Interet Général
MR	Maladies rares
MSS	Messagerie sécurisée de santé
NIR	Numéro d'Identification au Répertoire des personnes physiques

PFMG	Plan France Médecine Génomique
PNMR	Plan National Maladies Rares
PPR	Projet Prioritaire de Recherche
PUT	Protocole d'Utilisation Thérapeutique
RC	Recueil Complémentaire
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RGPD	Règlement Général sur la Protection des Données
SDM	Set de Données Minimum
SI	Système d'information
SNDS	Système National de Données de Santé
TEC	Technicien d'Etude Clinique

Introduction

Le présent document trace le bilan de l'année 2021, tout en dégageant les orientations stratégiques de la BNDMR pour 2022. Il est destiné à l'ensemble des parties prenantes afin de leur permettre de suivre les travaux de mise en place de la BNDMR, ainsi qu'au grand public au nom de la transparence attendue d'un tel projet national. Il insiste sur les priorités et les délais de réalisation envisagés. Si le bilan est un constat fidèle sur l'année écoulée, les orientations peuvent être amenées à évoluer en fonction des circonstances au cours de l'année à venir. Ce document est à lire conjointement aux autres documents d'information disponibles sur le site https://www.bndmr.fr/ qui décrivent plus en détails le contexte et les briques existantes du projet.

1. Historique du projet

La banque nationale de données maladies rares est l'un des éléments centraux des plans nationaux maladies rares. Lancé il y a 8 ans, le projet a avancé sur des sujets indispensables à la mise en place de cette banque de données pérenne et interopérable, au niveau national et international. En effet, en 2013 une équipe de développeurs a été recrutée, et le Set de Données Minimum maladies rares (SDM) a été créé. En 2015, la DGOS a confié la maîtrise d'œuvre du projet à l'AP-HP dont les modalités ont été fixées dans une convention cadre. En 2017, les premiers déploiements de l'application BaMaRa et la publication du volet maladies rares du Cadre d'interopérabilité des systèmes d'information par l'ASIP-Santé ont marqué les premiers succès du projet. En 2018, la publication du PNMR 3 réaffirmait l'importance du projet et prolongeait son financement et ses missions. En 2019, la CNIL a donné son autorisation à la constitution et aux différents traitements de données prévus dans la BNDMR. En 2020, les premières données provenant de Dossiers Patients Informatisés (DPI) étaient intégrées dans l'application BaMaRa.

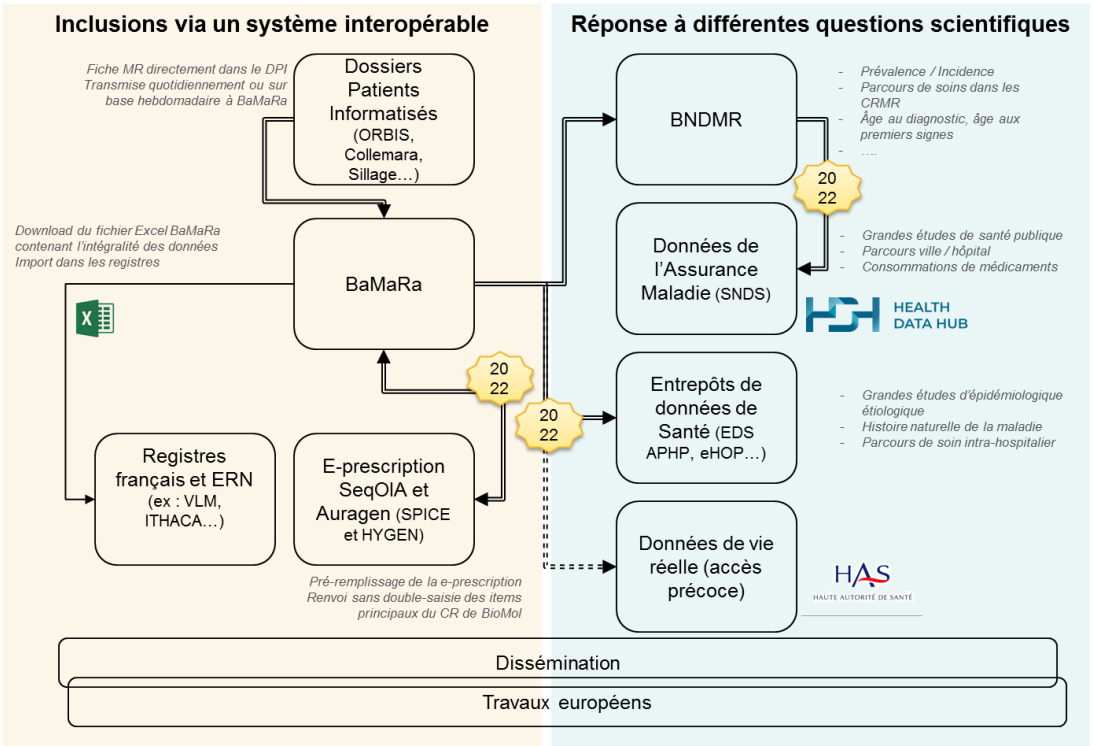
2. Principales réalisations 2021

En 2021, la collecte de données s'est fortement accélérée (plus de 30% d'augmentation des inclusions pour les seuls centres de référence), BaMaRa devenant source de données officielles pour certains items du rapport PIRAMIG. L'application est maintenant déployée sur plus de 95% des sites, tandis que 30 établissements sont équipés de l'interopérabilité DPI. Plus d'une centaine de nouveaux codes (Orphanet, HPO, CIM-10, HGNC notamment) ont été mis à disposition, grâce notamment à la création d'un poste dédié fin 2020. La CO BNDMR a également contribué à la valorisation scientifique des données à hauteur de 3 publications et 3 posters, et en lançant 5 nouvelles études s'appuyant sur l'appariement de la BNDMR au SNDS. Enfin, la refonte technique de BaMaRa qui garantit fonctionnement optimal, pérennité, et sécurité, est largement avancée.

3. Les 4 priorités de 2022

- **Actions spécifiques pour la qualité et l'exhaustivité des données :** (i) finaliser, fiabiliser, et déployer l'interopérabilité DPI, en s'appuyant sur le nouveau soutien financier de la DGOS, et afin que les données soient complètes pour la modélisation financière découlant de PIRAMIG ; (ii) apporter une aide ciblée aux sites ayant des difficultés en matière de traçabilité de l'information individuelle des patients ; (iii) accompagner les filières dans la résolution des problèmes de codage (dont création de codes) (iv) restituer davantage de données agrégées sous la forme d'indicateurs nationaux ; (v) tester, valider, et proposer une intelligence artificielle, « SDM.ai », facilitant la collecte du SDM.
- **Renforcement de l'entrepôt de données de santé BNDMR :** l'acquisition d'un serveur GPU fluidifiera des calculs de plus en plus longs et complexes, cette évolution de l'infrastructure sera mise en œuvre dans le respect du nouveau Référentiel EDS.
- **Reprendre les évolutions de BaMaRa après le cadrage fait en 2021 et au terme de la refonte technique :** le SDM-Génomique sera mis en œuvre dans une logique d'interopérabilité avec les systèmes d'information des laboratoires de biologie moléculaire (LBM) ; nous conduirons une grande concertation nationale sur un SDM-Traitement visant à harmoniser la collecte de données de vie réelle pour être applicable aux études en vie réelle ainsi qu'aux demandes d'autorisation d'accès précoce ou compassionnel.
- **Accélérer encore les débouchés scientifiques :** la CO BNDMR valorisera scientifiquement la BNDMR via des publications et des posters ; un premier appariement au SNDS et à un EDS sera réalisé

4. Les 10 axes de travail de la BNDMR



Graphique n°1 : les 10 axes stratégiques de la CO BNDMR

Axe n°1 : BaMaRa

1. Aspects techniques

1.1. Maintien en Condition Opérationnelle (MCO)

Suite aux retours des utilisateurs recueillis au fil de l'eau (et à mesure que ces utilisateurs se font de plus en plus nombreux), des évolutions techniques simples et des actions de dépannage sont réalisées régulièrement afin d'assurer la maintenance de l'application dans le temps et l'amélioration de l'expérience utilisateur.

Tous les référentiels de BaMaRa sont mis à jour une fois par an, de manière conforme aux préconisations du groupe de travail Européen RD-Action. En 2021, les référentiels ont été mis à jour fin janvier. La nomenclature Orphanet a été mise à jour une seconde fois, en septembre, afin de diminuer le temps d'implémentation de la version annuelle publiée par Orphanet en Juillet et la mise à disposition effective des codes dans BaMaRa. Les versions des référentiels utilisées dans l'application BaMaRa sont rendues publiques afin de faciliter le travail des éditeurs de DPI.
Une nouvelle mise à jour des référentiels est prévue en janvier 2022, à l'exception de la nomenclature Orphanet qui sera mise à jour en Septembre 2022.

1.2. Certification « hébergeur de données de santé » (HDS) de l'AP-HP

Les exigences en matière de sécurité sont importantes dans le domaine des systèmes d'information de santé, en particulier pour l'application BaMaRa qui permet de recueillir des données de patients non pris en charge à l'AP-HP, et dont les données y sont stockées. C'est ainsi que BaMaRa s'inscrit dans la démarche de certification HDS de l'AP-HP. La certification a été accordée à l'AP-HP en octobre 2020, pour une durée de 3 ans, assortie comme c'est l'usage d'un audit annuel.

C'est ainsi qu'en 2021, des travaux ont été menés afin d'améliorer encore la sécurité de BaMaRa. Une revue des comptes habilités a été conduite, aussi bien pour les utilisateurs que pour les gestionnaires de comptes des hôpitaux partenaires.

En 2022, l'analyse des traces applicatives sera facilitée par le développement d'un support interne de *Business Intelligence*.

1.3. Evolutions

En 2021, l'application a connu peu d'évolutions significatives, du fait même de la concentration des travaux sur la refonte technique de grande ampleur, démarrée en septembre 2020.

1.3.1. Evolutions techniques

La « stack technique » (outils technologiques utilisés pour développer et faire fonctionner BaMaRa) doit rester à l'état de l'art. C'est un enjeu de maintenabilité, de sécurité, et de capacité à faire évoluer nos services.

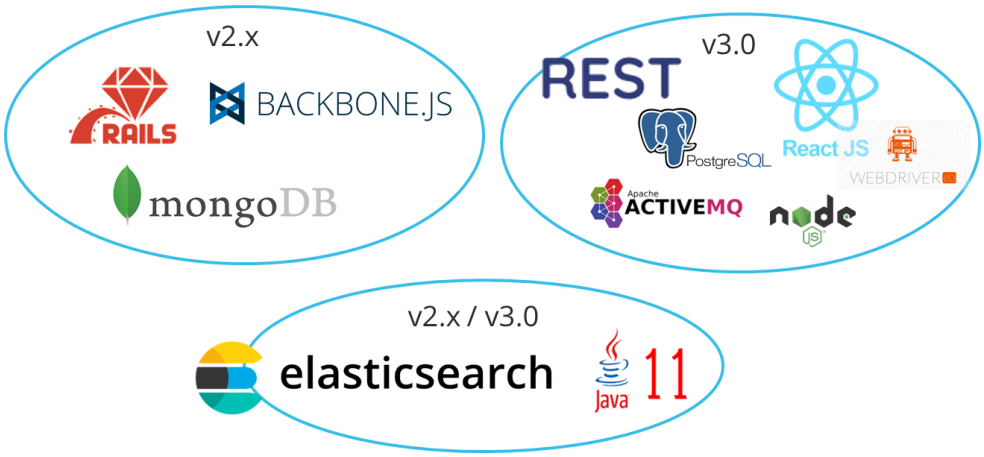
En l'occurrence, on distingue trois grandes versions de BaMaRa.

- La V1 n'a jamais été déployée : la fin des développements a correspondu avec une relabellisation de grande ampleur qui l'a instantanément rendue caduque
- La V2 est la version actuelle : son déploiement a démarré en 2017, et elle sera remplacée dans le cadre d'une refonte technique en 2022
- La V3 devrait arriver en production en 2023

En effet, les briques techniques de BaMaRa ont été progressivement revues depuis le lancement de l'application. Si à l'origine la base de données était en MongoDB et l'application en Ruby on Rails, une approche par micro-services a permis d'ajouter certaines fonctionnalités en Java, mais à une échelle très limitée.

A partir de septembre 2020, une refonte de la V2 vers la V3, de grande ampleur, a été menée.

- Les interfaces utilisateurs sont progressivement réécrites en ReactJS. Cette bibliothèque JavaScript, développée par Facebook, est aujourd'hui un standard du développement web Front-End.
- Le Back-End est quant à lui modifié en parallèle : il sera assuré par des micro-services Java.
- Une base de données relationnelle, en PostgreSQL, sera mise en place et garantira plus fortement l'intégrité et l'unicité des données qui y sont stockées, tout en facilitant le travail d'analyse.



Graphique n°2 : les évolutions techniques de BaMaRa entre V2 et V3

Cette grande évolution technique, qui devrait aboutir avant la fin du premier semestre 2022, garantira que les technologies utilisées soient les plus adéquates sur les plans de la performance, de la sécurité, ainsi que sur le plan opérationnel.

A noter que cette refonte technique s'accompagne d'un intense travail de spécifications fonctionnelles détaillées : une documentation qui, elle aussi, est source de pérennité et de qualité au long court. Opérée en mode agile (méthode Scrumban), le développement de la V3 est ainsi décomposé en 10 *epics*, elle-même constituées de près de 100 *stories*. En tout, ce sont plus de 300 *issues* autour desquelles s'articulent les travaux des experts fonctionnels et des développeurs de l'équipe.

1.3.2. Evolutions fonctionnelles

Plusieurs évolutions fonctionnelles significatives verront le jour en même temps que cette refonte technique. Pour autant, d'autres évolutions attendront des versions ultérieures prévues au cours de l'année 2022. Elles incluent la mise en place de plusieurs recueils complémentaires spécifiques à certains centres ainsi qu'un SDM de génomique, dans le cadre du projet Errance et Impasse diagnostiques (Action 1.7 du PNMR3) ; un SDM relatif aux traitements est en cours de spécifications et devrait également être mis à disposition d'ici la fin de l'année 2022.

1.4. Fermeture de CEMARA

L'application CEMARA a été progressivement remplacée à partir de 2017 par l'application BaMaRa afin de répondre aux contraintes techniques de l'interopérabilité souhaitée dans le second Plan National Maladies Rares.

Les données des sites utilisant CEMARA ont été migrées dans BaMaRa, site par site, en fonction du planning de déploiement. A l'issue de la migration, les professionnels ont pu retrouver l'ensemble de leurs fiches patients de CEMARA dans BaMaRa, dès leur première connexion à la nouvelle application (après inscription). Cette migration ne concerne que les données du tronc commun. Les pétales (recueils de spécialités à orientation recherche) n'ont pas pu être repris dans BaMaRa.

En 2021, l'ensemble des données du tronc commun de CEMARA a été migré dans BaMaRa. Plus de 30 000 dossiers ont ainsi été migrés de CEMARA dans BaMaRa en 2021, pour un total de plus de 570 000 dossiers de CEMARA désormais disponibles dans BaMaRa.

Le serveur de CEMARA a été éteint le 31 mai 2021, après plus de 13 ans de service, marquant l'aboutissement d'un travail très significatif de migration de système d'information. Les données ont été archivées.

2. Déploiement et calendrier

2.1. Méthodologie de déploiement

Le déploiement de BaMaRa est effectué par établissement. L'ouverture des accès à BaMaRa se fait ainsi de manière simultanée sur tous les sites de toutes les filières maladies rares au sein de l'établissement.

2.2. Calendrier

En 2021, le calendrier de déploiement s'est principalement basé sur la priorisation des établissements qui utilisaient encore CEMARA. Ainsi, tous ont pu être déployés dans l'année (à l'exception du CHI de Poissy St Germain). L'ensemble des établissements porteurs de centre(s) maladies rares a reçu les conventions nécessaires à l'ouverture de BaMaRa (derniers envois effectués en janvier 2021). Le tableau de suivi des signatures de conventions et des déploiements de BaMaRa est disponible en ligne sur le site internet bndmr.fr.

2.3. Avancement du déploiement

Indicateur	31/12/2021	Valeur cible
D1 - Convention BaMaRa signée	**82** (30 CHU + 52 hors CHU)	**30 CHU ☑ + 81 hors CHU**
D2 - Nb établs déployés	**90 (dont 31 CHU)**	**31 CHU ☑** + 81 hors CHU
D2.1 – Focus AP-HP	**25**	**25☑**
D2.2 – Sièges de CRMR	**66 (42** hors APHP **+ 24** APHP)	44 hors APHP+ **24 APHP☑**
D3 – Sites MR (Mode Autonome)	**2146 (dont 384 AP-HP)**	2220
D3 – Sites MR (Mode Connecté)	**602**	
UA1 - Nb utilisateurs	4047	
UA1.1 - Users actifs	34%	
UA1.2 – Sites actifs	1 499 (68%)	2220
UA2- Dossiers créés	436 306	
UA3- Dossiers modifiés	268 426	
UA4- Imports CEMARA	570 255	**~ 570 000☑**
UA5- Imports DPI	114 147	
Q1 – Valide	73,3% hors imports	>80% hors imports
Q1 – Action requise	8,6% hors imports	**<10% hors imports ☑**

Tableau n°1 : Résumé des indicateurs de suivi du déploiement de BaMaRa

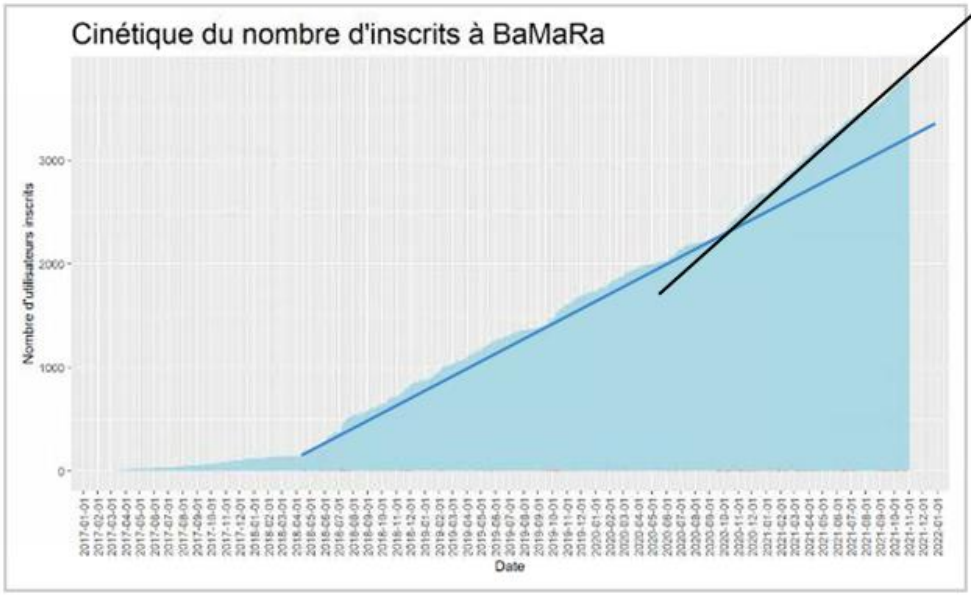
Il y avait, au 31 décembre 2021, **1 006 415 patients** présents dans BaMaRa.

En 2021, il restait environ 30 000 dossiers à migrer depuis CEMARA, répartis sur 9 établissements (dont 4 n'ayant pas encore signé la convention BaMaRa fin décembre 2020), qui l'ont été au plus tard au 31 mai 2021, permettant le décommissionnement total de CEMARA.

L'objectif de l'année 2022 est de poursuivre le déploiement de BaMaRa dans les plus petits établissements, et d'également continuer d'accompagner les établissements souhaitant passer le mode connecté.

Une attention particulière sera apportée à la nouvelle labellisation des centres, prévue pour la fin de l'année 2022, et qui aura des impacts forts sur la base de données de BaMaRa.

On note une augmentation du rythme d'inscription de nouveaux utilisateurs.



Graphique n°3 : cinétique du nombre d'inscrits à BaMaRa

3. Accompagnement

3.1. Formation des référents filières de santé maladies rares (FSMR) et plateformes d'expertise maladies rares (PEMR)

L'équipe opérationnelle de la BNDMR continuera à assurer des formations directes des référents bases de données des filières de santé maladies rares à BaMaRa (et par extension au principe de recueil dans les DPI des fiches maladies rares) afin de permettre une meilleure appropriation de l'outil. Sept sessions de formation ont été organisée en 2021 auprès des FSMR et des PEMR, ainsi qu'une formation spécifique à la nomenclature Orphanet.

De plus, ont été mises en place des réunions trimestrielles avec les chef.fes de projets et chargé.e.s de mission des FSMR pour permettre de transmettre un maximum d'information et de nouveauté, et de proposer un temps d'échange pour répondre aux questions. Ces sessions trimestrielles seront ouvertes en 2022 aux PEMR.

Enfin, une Cheffe de projet Nomenclatures (poste créé en septembre 2020) travaillant en étroite collaboration avec d'Orphanet et habilitée à créer de nouveaux codes, accompagne les FSMR pour la complétion du thésaurus de codes nécessaires à un codage exhaustif, rigoureux et homogène. Des process ont été mis en place pour favoriser l'expression des besoins des FSMR, accélérer les créations ou modifications de codes et améliorer l'homogénéité du codage. Elle contribue également à une meilleure synergie entre la BNDMR et Orphanet à l'intersection de leurs missions respectives.

3.2. Etude de satisfaction

L'équipe opérationnelle de la BNDMR lance régulièrement une enquête de satisfaction de l'outil BaMaRa auprès de ses utilisateurs dans sa démarche d'amélioration continue.

En février 2021, l'enquête a été lancée auprès des 1149 utilisateurs actifs de BaMaRa, pour en valider l'ergonomie, la pertinence des champs et de leur organisation, et la praticité des

fonctions en vue d'une prochaine refonte de BaMaRa. 395 réponses ont été collectées et démontrent une nouvelle fois un taux de satisfaction important. Les temps de saisie sont en baisse (pour la majorité des répondants, la création d'un dossier prend environ 4 minutes ; l'ajout d'activité moins d'une minute ; et la mise à jour du diagnostic moins de 2 minutes). Le rapport complet est disponible sur le site de la BNDMR.

Une nouvelle enquête est envisagée fin 2022 pour évaluer l'accueil de la nouvelle version de BaMaRa.

Axe n°2 : Interopérabilité avec les DPI

1. Rappels sur le projet

La DGOS a lancé un appel à projets (AAP) incitatif à destination des CH(U) pour l'implémentation de la fiche maladies rares dans leur Dossiers Patient Informatisés (DPI) ainsi que le transfert de ces données dans BaMaRa dans le respect du cadre d'interopérabilité national des systèmes d'information en santé (CI-SIS) publié par l'ASIP-Santé.

18 établissements ont été retenus par le ministère, et ont engagé les travaux d'interopérabilité requis avec des cibles à atteindre en 2020. Cela n'a pas pu être le cas pour la très grande majorité des établissements. La CO BNDMR a donc poursuivi son accompagnement courant 2021 sur les 2 axes du projet :

- Formulaire : mise en œuvre de fiches maladies rares au sein des DPI
- Transmission : envoi des données recueillies

Grâce à ces travaux auprès de 7 éditeurs de DPI, d'autres établissements qui ne participaient pas à l'AAP ont d'ores-et-déjà pu bénéficier de la mise ne place du mode connecté.

Les établissements en mode connecté doivent produire des fichiers conformes au volet maladies rares du CI-SIS, contenant pour un patient donné l'intégralité du set de données minimum, et les adresser par messagerie sécurisée de santé (MSS) pour intégration dans BaMaRa.

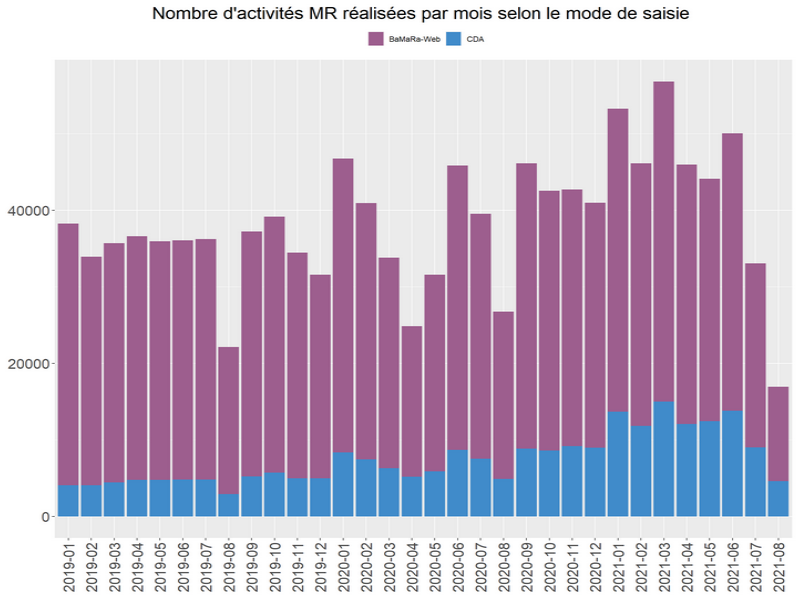
2. Avancement du mode connecté

La documentation mise à disposition des éditeurs, intitulé « kit éditeurs »[1], a été mise à jour au cas par cas en 2021.

Les HCL et l'AP-HP ont été les premiers établissements à mettre en production l'envoi de données intégrées dans la BNDMR en 2020. Depuis, d'autres établissements et éditeurs ont commencé leurs envois, dont certains avec la reprise de l'historique des fiches créées dans le formulaire du DPI avant la mise en place du connecteur. Au total, plus de 114 000 fiches ont ainsi été transmises à BaMaRa via le mode connecté.

Au global ~70% des utilisateurs utilise l'application web vs ~30% le DPI connecté (hausse de la part du DPI qui ne dépassait pas 15% il y a un an).

[1] https://www.bndmr.fr/boite-a-outils/kit-editeurs/



Graphique n°4 : part du DPI vs BaMaRa dans les inclusions

Le tableau de bord permettant de suivre quotidiennement la réception et l'intégration des fichiers a été mis à jour et amélioré courant 2021.

Logiciel	Editeur	Etablissements AAP+ hors APP	Formulaire	CDA
Axigate	Axigate	AP-HM	**Formulaire en production**, sur un site MR pilote	**1e CDA reçu en production**
Crossway	Maincare	Brest, Limoges, Angers, Clermont-Ferrand	Limoges : Formulaire en **production,** déploiement généralisé prévu début 2022 Autres : Implémentation prévue (nécessite MAJ du DPI)	**Limoges : 1e CDA reçu en production** Clermont-Ferrand : en qualification
DXCare	Dedalus (Medasys)	Dijon, Montpellier, Nancy, Strasbourg	Strasbourg : **formulaire en production,** déploiement généralisé prévu début 2022 Montpellier et Dijon : formulaire en qualification	**Strasbourg : 1e CDA reçu en production**
Entrepôt eHop	CHU Rennes	Rennes	Solution multi-formulaire (un par logiciel). Formulaire MR du DPI DXCare en **production** sur un site MR pilote (développé en interne, nombreux problèmes remontés par les utilisateurs) + application Filfoie & Logifer	**CDA reçus en production** (pour 5 sites MR seulement)
Easily	HCL	HCL, Grenoble + St Etienne, Reims + Foch	**HCL + Grenoble: Formulaire en production** et déploiement total **St Etienne + Reims + Foch : Formulaire en production**	**HCL + Grenoble : CDA reçus en production** Reims + St Etienne + Foch : en qualification
Millenium	Cerner	Nantes	*Projet en stand-by (changement de DPI)*	*Projet en stand-by*
ORBIS - AP-HP	Agfa Healthcare	GH Sud, Necker + tous les hôpitaux AP-HP (sauf HEGP)	**Formulaire en production** (sauf HPO/HGNC) Déploiement quasi-total dans tous les hôpitaux de l'AP-HP	**Fichiers reçus en production,** format CDA prévu début 2022

			Nouveau formulaire prévu début 2022	
ORBIS - hors AP-HP	Agfa Healthcare	CHIC, Toulouse	Formulaire validé, en attente de mise en production	CHIC : En cours de test Toulouse : développement interne en qualification
Sillage	SIB	Lille	**Formulaire en production** Déploiement quasi-total	**1e CDA reçu en production**

Tableau n°2 : suivi de l'avancement du mode connecté au 6 janvier 2022

3. Les travaux prévus en 2022

La DGOS a souhaité apporter un nouveau soutien financier pour l'année 2022 pour le déploiement de la fiche maladies rares dans les DPI et l'envoi des données vers BaMaRa (mode connecté). Ce soutien financier, d'un montant de 1,6 M€, permettra aux établissements précédemment financés dans le cadre de l'AAP de poursuivre les efforts d'amélioration continue de la solution, et la mise en place d'un accompagnement à ce mode connecté pour de nouveaux éditeurs.

En vue de la campagne PIRAMIG 2022, l'accent sera mis sur la résolution des dernières difficultés techniques bloquant l'envoi depuis le DPI ou l'intégration de certains dossiers dans BaMaRa. Des actions seront donc entreprises directement par les éditeurs de DPI concernés et les établissements de santé dès le début de l'année. L'objectif sera que tout dossier correctement saisi dans le DPI puisse être correctement transmis et intégré dans BaMaRa.

4. Maintien du volet SDM-MR du CI-SIS, sans évolution majeure

Le volet maladies rares du Cadre d'Interopérabilité des Systèmes d'Information en Santé (CI-SIS) définit les règles et les exigences nationales auxquelles la fiche « maladies rares » doit répondre. Il fixe ainsi le contenu (champs de la fiche maladies rares, terminologies associées permettant un langage commun à l'échelle nationale…) et les modalités techniques pour le partage et l'échange des données (transport des flux, sécurité et confidentialité). Le « volet SDM-MR » révisé a ainsi été publié par l'ANS (Agence Nationale du Numérique, anciennement l'ASIP-Santé) dès février 2019[2].

Les échanges avec l'ANS santé se sont poursuivis en 2021 afin de faire évoluer le volet SDM-MR du cadre d'interopérabilité des systèmes d'information de santé suite aux remarques émises par les éditeurs dans le cadre du projet. Des modifications mineures rectificatives ont été proposées, et des propositions d'évolution plus importantes ont été analysées.

En 2022, ce MCO du volet sera poursuivi. En revanche, le même principe que celui de l'année écoulée s'appliquera : les modifications du volet auront vocation à rester minimes et uniquement dans une logique de correction d'un problème avéré et faisant consensus. Il n'y aura pas d'autre modification du volet.

[2] https://esante.gouv.fr/interoperabilite/ci-sis/espace-publication

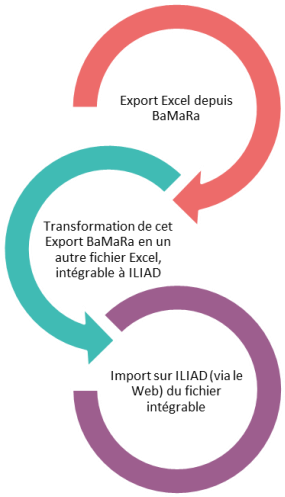
Axe n°3 : Interopérabilité avec les registres / cohortes

1. Déploiement en cours

La CO BNDMR a conduit un travail d'analyse approfondi sur cette interopérabilité, dont on peut trouver les conclusions détaillées sur la page https://www.bndmr.fr/publications/bamara-et-registres/.

En 2021, le registre de l'ERN ITHACA, « ILIAD », développé et hébergé sur la plateforme Molgenis de l'Université de Groningen, a mis en œuvre une solution conforme à cette cible. Le processus est le suivant : (i) téléchargement depuis BaMaRa du fichier Excel « Liste de patients », (ii) transformation automatique de ce fichier via un outil informatisé installé en local qui pseudonymise et traduit les termes en anglais, (iii) chargement de ce fichier dans ILIAD.

Techniquement, cet outil a été validé. Réglementairement, la question de l'information patient (ou de la dérogation à l'information) et de la collecte de l'éventuelle opposition reste à finaliser.



Graphique n°5 : interopérabilité BDD Recherche

L'**ERN EPICARE** a sollicité la CO BNDMR et réfléchit à mettre en œuvre une solution comparable.

Ayant contribué au **FAIRification Stewardship Programme de l'EJP-RD**, la CO BNDMR a par ailleurs noté que d'autres ERN et d'autres registres nationaux ou locaux envisageaient de retenir une approche similaire.

En France, le registre de l'association **Vaincre la Mucoviscidose** a par ailleurs indiqué à la CO BNDMR avoir adopté un fonctionnement comparable.

2. Etat des lieux fins et stratégie de généralisation

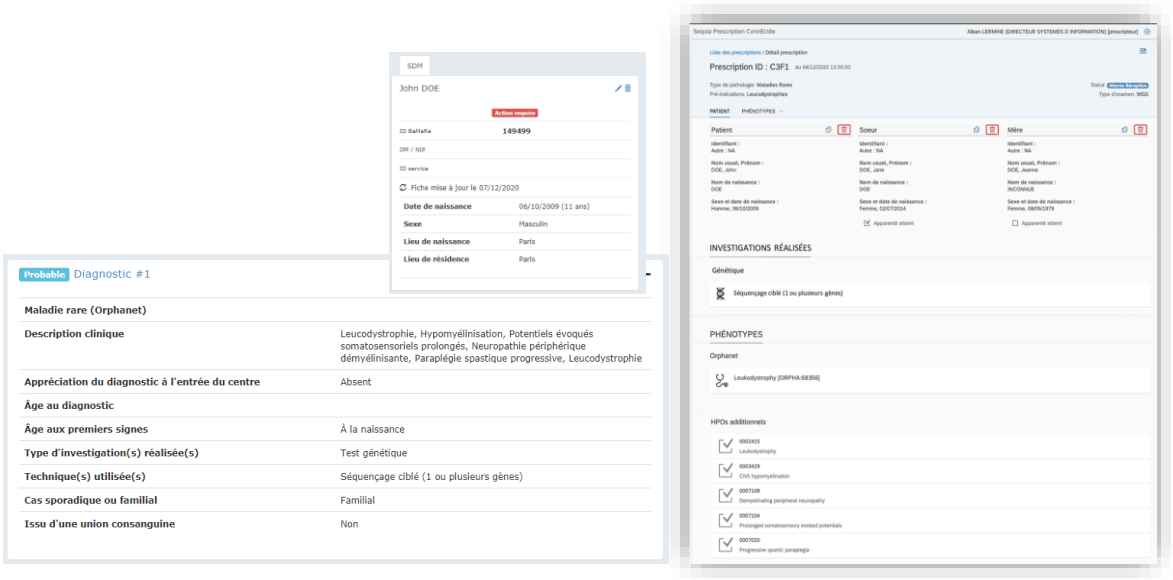
En 2022, une analyse succincte du déploiement de cette solution d'interopérabilité entre la BNDMR et les registres sera mise en œuvre : les animateurs de FSMR et les coordinateurs d'ERN seront ainsi sollicités et appelés à se prononcer sur le niveau de mise en œuvre ou le cas échéant l'appétence pour en prendre le chemin.

Une stratégie de généralisation de l'approche découlera de cette enquête.

Axe n°4 : interopérabilité avec les plateformes du PFMG

1. Données similaires

Il existe aujourd'hui une très forte redondance (quasi-double-saisie) entre les items requis pour la prescription d'analyses de biologie moléculaire et le SDM, comme l'illustre la correspondance ci-dessous entre BaMaRa (à gauche) et la e-prescription SeqOIA (à droite)[3].



Graphique n°6 : comparaison BaMaRa – Spice

2. Interopérabilité sémantique : le SDM-Génomique

Si un recueil de données cytogénétique est d'ores et déjà disponible dans la BNDMR, il devra évoluer vers le SDM-Génomique qui est une liste d'items minimums faisant consensus entre les FSMR et les LBM comme tronc commun au compte-rendu de biologie moléculaire.

Les évolutions ci-dessous ont ainsi pu être actées dès 2021, à l'issue d'une vaste concertation inter-FSMR et impliquant les LBM du PFMG 2025.

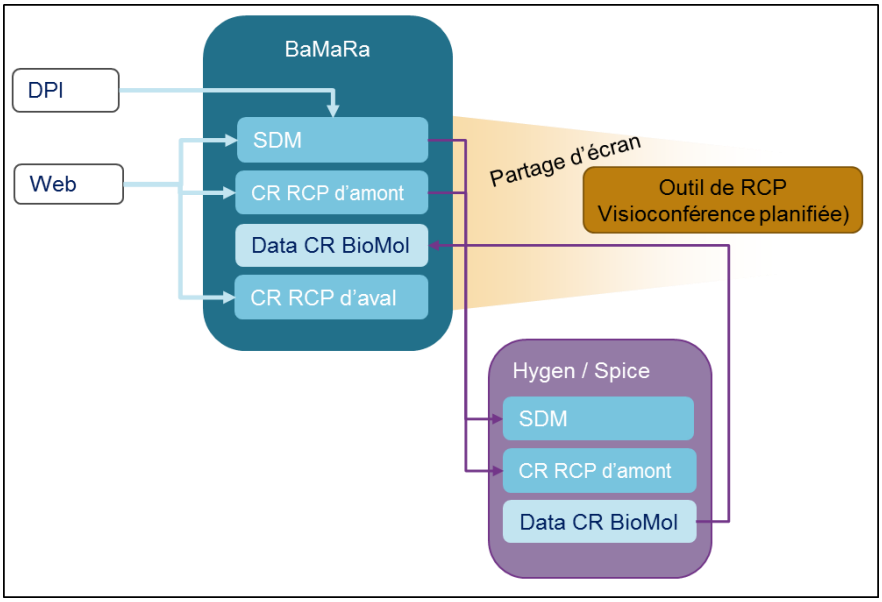
[3] NB : la même correspondance a été établie avec la e-prescription Auragen, ainsi qu'avec les différents logiciels des LBM

Version actuelle	Révision
<u>Liste des Investigations génétiques réalisées</u> ▪ Chromosomique (caryotype standard, FISH) ▪ ACPA (CGH array) ▪ Séquençage ciblé (1 ou plusieurs gènes) ▪ Séquençage non ciblé (mendéliome, exome, génome) ▪ Autres méthodes	<u>Révision de la liste :</u> ▪ Chromosomique (caryotype, FISH) ▪ ACPA ▪ Analyse moléculaire ciblée (1 ou plusieurs gènes) ▪ Analyse pangénomique ▪ Autres méthodes
-	Ajout d'un bloc précision des analyses génétiques effectuées (stratégie d'analyse solo / duo ou trio+ et liste des autres méthodes (anomalie de méthylation, …)
-	Ajout d'un item confirmation / caractérisation génétique du diagnostic : oui / non / non appropriée
Age au diagnostic	Distinction des âge au diagnostic clinique et âge au diagnostic génétique
-	*Ajout d'un bloc de description des variants (génome de référence + position génomique / séquence nucléotidique de référence + variation nucléotidique, …)*
Bloc de description des anomalies chromosomiques	*Révision du bloc de description des anomalies chromosomiques : ajout du génome de référence + position en coordonnées génomique, nombre de copies, …*

Tableau n° 3 : comparaison actuel vs futur SDM-G

3. Interopérabilité technique PNMR – PFMG

Un schéma cible a ainsi été constitué visant à fluidifier le parcours de la donnée entre les systèmes du PNMR et ceux du PFMG.



Graphique n°7 : cible d'interopérabilité PNMR - PFMG

Dès le premier semestre 2022, le SDM évoluera dans BaMaRa pour atteindre la cible, tandis que l'intégralité des évolutions (partie en italique du tableau ci-avant) sera réalisée d'ici la fin 2022, en prévision de la mise en œuvre de l'interopérabilité technique.

L'Agence de Biomédecine sera par ailleurs amenée à se prononcer sur son intérêt pour étendre un tel schéma plus largement aux LBM.

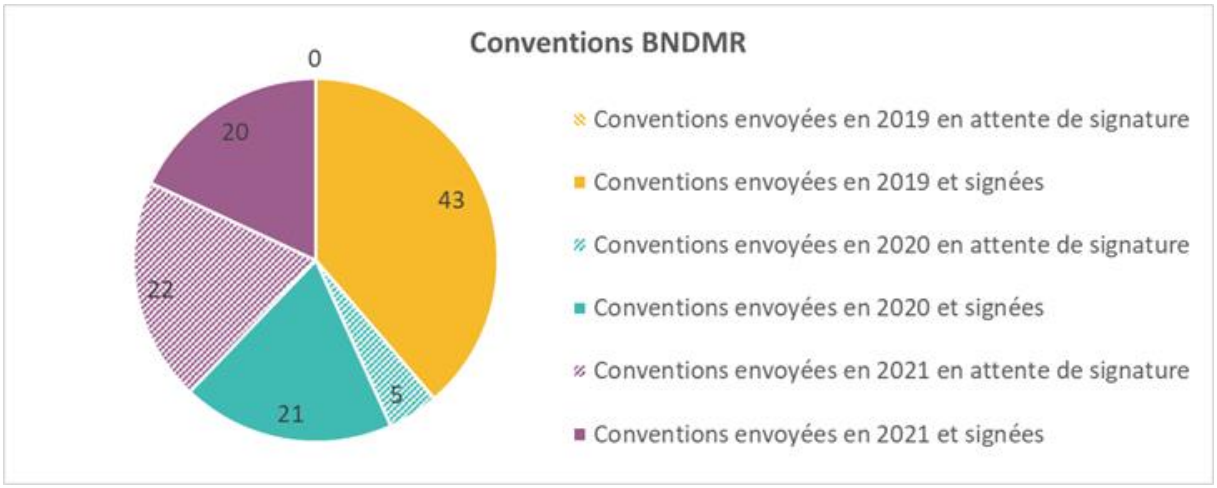
Axe n°5 : BNDMR

1. Réglementaire

1.1. Conventions BNDMR

La demande d'autorisation de constitution de l'entrepôt national maladies rares à caractère d'intérêt public a été validée par la CNIL en septembre 2019. Le détail de cette autorisation est consultable en ligne[4] et c'est dans le respect de ce cadre que les traitements relatifs à la BNDMR sont menés depuis.

A fin 2021, les 111 établissements participants à la BNDMR ont reçu la convention pour signature. 84 établissements l'ont d'ores et déjà signée, dont l'intégralité des 30 CHU.



Graphique n°8 : niveau de signature des conventions BNDMR

1.2. De l'étude « ITOPPO » au lancement d'une « AQO »

En matière d'information et de modalités d'exercice des droits, les dispositions prises en 2019[5] ont été renforcées. Un onglet dédié aux patients a été ajouté sur le site internet de la BNDMR. Les établissements ont été fortement accompagnés pour faciliter la transmission de l'information aux patients. A titre d'exemple, un établissement a imprimé 15 000 fiches d'information, en une fois, afin de les distribuer dans les services concernés.

Pour autant, des difficultés de *traçabilité* de cette remise de l'information ont été remontées par certains établissements. Une étude a ainsi été conduite en 2021[6], dont les résultats seront

[4] https://www.legifrance.gouv.fr/affichCnil.do?id=CNILTEXT000039292715
[5] Voir le Bilan 2019, disponible sur http://www.bndmr.fr/publications/presentations-communications/
[6] https://www.bndmr.fr/participer/etude-itoppo/

connus en 2022. Cette étude porte sur le caractère obligatoire de l'item « le patient ou son représentant légal a été dûment informé et ne s'oppose pas au traitement de ses données », un item et une formulation qui ne sont généralement pas en place dans les entrepôts de données de santé et dont l'expérience montre qu'il entraine des difficultés opérationnelles. Par exemple, si le clinicien qui a rencontré le patient et a remis l'information individuelle n'est pas celui qui saisit les données, et qu'une secrétaire les renseigne ex-post à partir du compte-rendu de consultation qui ne mentionne pas cette remise d'information, la secrétaire peut se trouver en difficulté pour renseigner cet item.

Une Action sur la Qualité (AQO) du remplissage de cet item relatif à l'opposition sera ainsi lancée en 2022. Les sites concernés seront priorisés (à partir de l'étude des taux d'opposition remontés au fil des inclusions) et contactés par la CO BNDMR, ainsi que leurs établissements de rattachement, pour conduire avec eux un diagnostic et mettre en place le cas échéant un plan d'action.

1.1. Page de transparence

La page de transparence actuelle[7] donne accès à la liste de l'ensemble des demandes de traitement de données, par date, porteur et contenu de l'étude. Cependant elle ne permet pas de distinguer directement et facilement les traitements de données à finalité de pilotage et ceux à finalité de recherche. Cette non-conformité a été pointée par la CNIL. Une mise à jour de cette page sera donc réalisée en 2022.

1.2. Référentiel EDS

Un nouveau référentiel CNIL, consacré aux EDS, a été publié en novembre 2021[8]. Une analyse approfondie de ce référentiel sera conduite en 2022, visant notamment à caractériser l'éventuel écart entre l'autorisation CNIL BNDMR actuelle et ce référentiel, et le cas échéant, à combler cet écart et substituer l'autorisation CNIL BNDMR par une déclaration de conformité au référentiel.

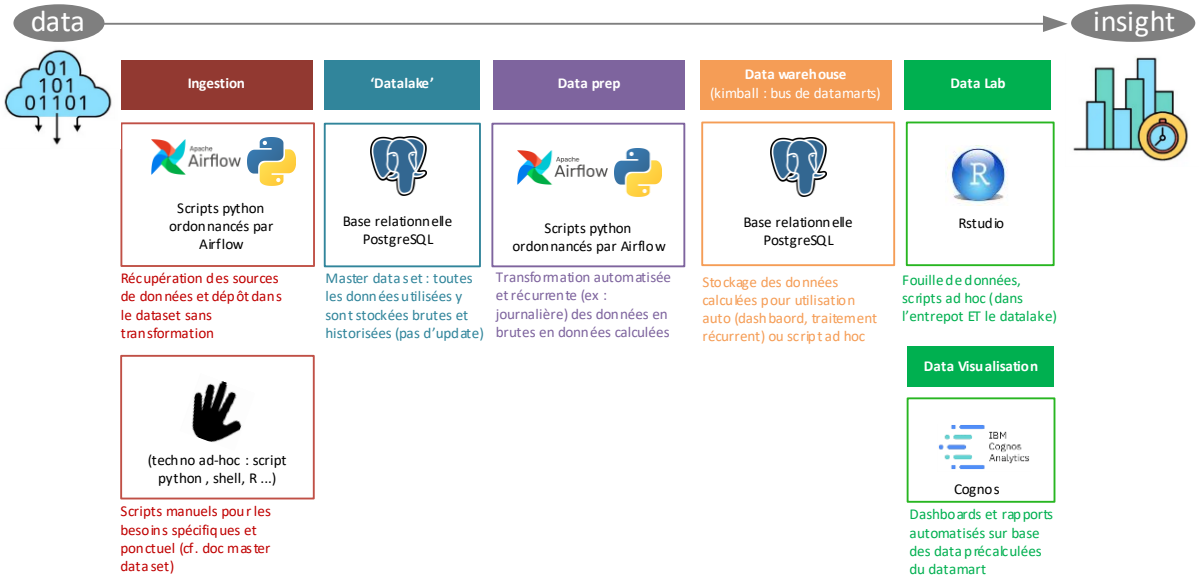
2. L'entrepôt de données de santé

Comme prévu, au second semestre 2021 a été conduite une étude préalable sur le format OMOP. Cette étude a conduit à la conclusion que ce format était inadapté pour la BNDMR parce que trop complexe et répondant mal à nombre de nos besoins.

En revanche, le prochain passage de BaMaRa sur la plateforme Kubernetes de l'APHP a ouvert la possibilité d'y situer également l'EDS de la BNDMR. Un cadrage de la faisabilité d'une évolution de notre processus d'IC/CD en lien avec cette infrastructure a été conduit en 2021, validant l'intérêt du projet. Dans le même temps, tout au long de l'année dernière, un nombre croissant de traitements de données ont souffert de l'absence d'un nœud de calcul puissant dans notre infrastructure. C'est ainsi qu'en 2022, un serveur GPU sera ajouté à notre EDS. Enfin, afin de permettre une meilleure accessibilité à distance tout en appliquant un haut niveau de sécurité et de traçabilité, un Data Lab sera également mis en place, ainsi qu'une

[7] https://www.bndmr.fr/espace-patients/transparence/
[8] https://www.cnil.fr/fr/la-cnil-adopte-un-referentiel-sur-les-entrepots-de-donnees-de-sante

interface de visualisation des données. Cette mise en œuvre sera précédée d'une homologation de sécurité.



Graphique n°9 : architecture fonctionnelle de l'EDS BNDMR (cible 2022)

3. Valorisation scientifique des données

La valorisation des données de la BNDMR est une priorité pour la CO BNDMR.

En 2021, la CO BNDMR a directement contribué (premier auteur) à **3 publications dans des revues à comité de lecture**, et à **3 posters présentés lors des Rencontres Rare 2021**.

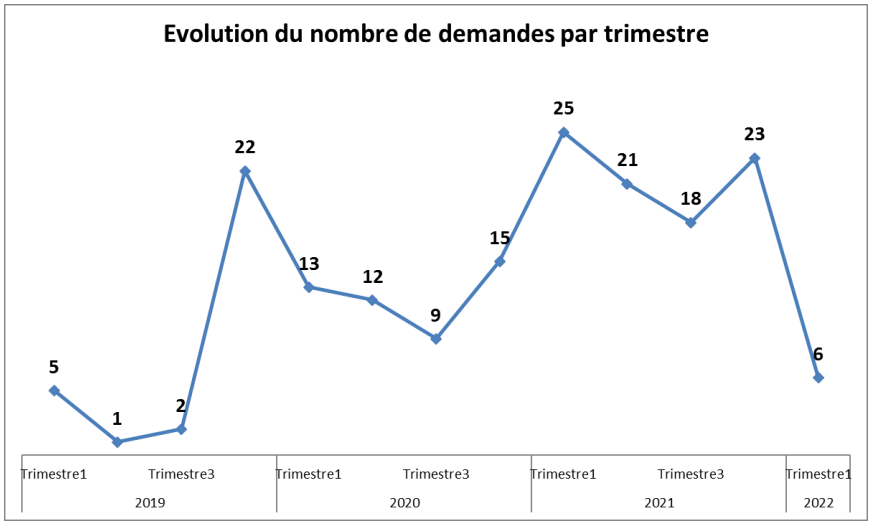
Les associations de patients jouent un rôle déterminant en sollicitant les médecins experts afin que ceux-ci portent d'ambitieux projets d'analyse. Elles pourront également continuer d'interroger la BNDMR afin de connaître le nombre de patients atteints des pathologies qui les concernent.

Les universitaires, notamment dans le secteur de la recherche fondamentale en biologie ou de la data science, ont également à plusieurs reprises sollicité la BNDMR en 2021 et cela a vocation à continuer en 2022.

Enfin, les entreprises du secteur pharmaceutique témoignent régulièrement leur intérêt à la CO BNDMR pour des projets de collaboration ou des demandes d'analyse que la BNDMR rend possible. La procédure est dorénavant rodée, elle prévoit une contractualisation et une tarification dont les retombées financières entrainent des rétrocessions aux sites MR participants.

4. Indicateurs : rapport FSMR et rapport Grand Public

4.1. Traitements de données



Graphique n°10 : évolution du nombre de demandes d'accès aux données de la BNDMR par trimestre[9]

87 demandes de traitement de données de la BNDMR ont été reçues en 2021.

Depuis le début de l'entrepôt BNDMR, les traitements se sont répartis comme suit (détails dans le tableau ci-dessous) :

- 73% de demandeurs étaient des CHU (les autres catégories de demandeurs représentaient chacune moins de 10% du total)
- 41% des demandes étaient relatives à des dénombrements, 31% à des indicateurs nationaux, 19% à des traitements de données spécifiques (les autres types de traitements représentaient chacun moins de 10% du total).

Destinataire \ Type	Dénombrement	Etude de faisabilité	Traitement spécifique	Extraction de données	Indicateurs nationaux	Rapport filière	Total général
Association de patients	5%	0%	1%	0%	1%	0%	7%
BNDMR	2%	0%	2%	1%	2%	0%	6%
CHU	28%	1%	12%	2%	27%	2%	73%
Fondation à but non lucrati	1%	0%	0%	0%	0%	0%	1%
Institutionnel	2%	0%	1%	0%	1%	0%	4%
OPBL	1%	1%	2%	0%	0%	0%	4%
Public	2%	1%	1%	1%	0%	0%	5%
Total général	**41%**	**3%**	**19%**	**4%**	**31%**	**2%**	**100%**

Tableau n°4 : traitements BNDMR par type de destinataire / études

4.2. Le Rapport FSMR

L'autorisation de la BNDMR prévoit, dans la catégorie des indicateurs, la fourniture d'un rapport statistique aux FSMR. Sans être une étude scientifique, ce rapport n'en requiert pas moins un travail de fond sur les définitions et méthode. Un tel travail a été amorcé par la

[9] Pour 2022, seul le premier mois de l'année a été pris en compte

diffusion de trames de rapport aux FSMR, et s'est poursuivi fin 2021 par l'organisation d'ateliers avec 6 FSMR (impliquant parfois l'animateur de la FSMR concernée). Les travaux techniques de prise en compte des retours reçus sont réalisés au premier trimestre 2022. L'envoi en routine de ce rapport (et de la méthodologie sous-jacente) aux FSMR devrait être mis en production mi-2022.

4.3. Le Rapport Grand Public

Suivant la même trame que pour le rapport FSMR, un rapport Grand Public (agrégeant toutes ces données) doit être diffusé. La complexité de la méthodologie sous-jacente indique toutefois qu'une diffusion correctement ordonnée et accompagnée de descriptions et explications détaillés est nécessaire afin d'éviter toute confusion pour le grand public. C'est dans cette philosophie que les mêmes données que celles du rapport FSMR seront progressivement ouvertes au public en 2022. En premier lieu, le tableau des effectifs de patients par diagnostic (techniquement : par code Orphanet) sera produit.

5. Observatoire du diagnostic

5.1. Réunion de l'Observatoire

Le 12 octobre 2021 s'est tenue la 3ème réunion de l'observatoire du diagnostic. Comme les précédentes années, cet évènement a réuni des participants issus de la Direction Générale de l'Offre de Soin (DGOS), la Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR), des représentants des 23 Filières de Santé Maladies Rares (FSMR) et des associations de patients.

Cette troisième réunion a donc été l'occasion de mesurer l'avancée des 23 FSMR sur cette première année à l'aide d'indicateurs. Malgré des retards dû à des difficultés administratives, de recrutements de personnel qualifié et à la crise COVID, le résultat de ces travaux est déjà évident, avec une réelle volonté d'initier la saisie de données dans un maximum de sites maladies rares, et de les accompagner vers une meilleure qualité de données (construction de guides de codages, formations, contrôle qualité…).

Plus de 50 personnes (en particulier des ARC et TEC) ont pu être recrutées venant s'ajouter aux personnes mobilisées sur ces projets. Les budgets utilisés sont parfois conséquents dans certaines filières, qui ont pour certaines complété l'enveloppe budgétaire, reçue pour cette action, avec d'autres financements pour permettre de pleinement lancer leurs programmes. La cellule opérationnelle de la BNDMR est toujours autant impliquée tant dans l'accompagnement des filières de santé maladies rares que dans l'analyse des données et la production d'indicateurs.

5.2. Recueils complémentaires au SDM

5.2.1. Myopathies, Neuropathies, Mitochondries (FSMR FILNEMUS)

Ces trois recueils complémentaires sont désormais accessibles à tous les sites de la FSMR FILNEMUS, y compris les centres de compétence depuis l'automne 2021. Au 31 décembre 2021, le nombre total de recueils complémentaires (RC) créés était le suivant (pour un total de **plus de 7000 recueils complémentaires**) :

RC Myopathie	RC Neuropathie	RC Mitochondries
3253	3227	638

Tableau n°5 : nombre de recueils neuromusculaires

5.2.2. Fœtopathologie

Dans le cadre du double objectif, « structurer les activités de fœtopathologie » et lutter contre l'impasse diagnostique, un recueil complémentaire dédié à la fœtopathologie a été mis en production en janvier 2020. Besoin exprimé par la Société Française de Fœtopathologie en lien avec la CO BNDMR, ce sont plus de 2000 dossiers sur 26 sites SoFFoet (sur 35 déployés) qui ont été créé (données de septembre 2021).

Une enquête a été lancée en fin d'année 2021 pour analyser l'usage de BaMaRa et du recueil complémentaire de fœtopathologie par les centres de fœtopathologie. Les résultats seront disponibles début 2022.

5.2.3. FSMR FILSLAN, MHEMO, FIMARAD et FAI2R

Les FSMR FILSLAN, MHEMO, FIMARAD avaient opté pour un recueil complémentaire au SDM. Pour deux d'entre elles, les spécifications fonctionnelles sont rédigées et le développement va pouvoir être fait au premier semestre 2022 pour une mise à disposition prévue en septembre 2022. Certaines interactions avec le cartouche de génomique (renommé SDM-génomique) ont retardé leur développement, afin de s'assurer de la compatibilité des données. Pour une des FSMR cependant, malgré plusieurs échanges avec la BNDMR, le contenu du recueil n'est pas encore finalisé et le recueil ne pourra pas être mis à disposition avant la fin de l'année.

Courant 2021, la FSMR FAI2R a également demandé à développer un recueil complémentaire pour certaines pathologies de son champ d'action, demande qui a été acceptée par la DGOS. Les spécifications fonctionnelles sont terminées et il va être mis à disposition en septembre 2022.

6. L'Intelligence Artificielle au service de la BNDMR

6.1. Pré-remplissage du SDM : SDM.ai / CDE.ai

A ce jour, les données relatives à la BNDMR sont saisies de manière dite « structurée », c'est-à-dire dans des formulaires dédiés. L'intelligence artificielle (IA), c'est-à-dire un ensemble de techniques statistiques, pourrait potentiellement permettre de pré-remplir voire de remplir directement ces formulaires à partir des comptes rendus hospitaliers disponibles dans les DPI. Pour mettre sur pieds un tel algorithme, il convient dans un premier temps d'annoter les comptes rendus (afin de stocker, par exemple, l'information : « ici se trouve l'information selon laquelle l'âge aux premiers signes est de 2 ans et 3 mois »). Cette étape d'annotation, cruciale pour constituer ce que l'on appelle le « jeu de données d'entraînement » sur lequel l'algorithme pourra être construit, permettra aussi d'évaluer la faisabilité du projet. En effet, si l'IA permet d'identifier (c'est-à-dire de récupérer) une donnée particulière (par exemple un item du SDM)

parmi un ensemble de données non-structurées (par exemple un texte), elle ne peut en tout état de cause pas récupérer une donnée inexistante ni une donnée tout juste suggérée.

En 2021, un prototype de l'algorithme SDM.ai a été mis sur pieds en s'appuyant sur des techniques dites « non supervisées » et des « expressions régulières », qui ne s'appuient pas sur un jeu d'entrainement. En 2022, ce prototype sera fiabilisé, testé, validé, puis mis en production directement via une interface adossée à BaMaRa.

En complément, l'équipe BNDMR a été co-coordonnatrice, via la Dr Anne-Sophie Jannot - sa référente médicale -, d'un projet qui a été retenu dans le cadre du PPR MR[10]. Ce projet, en partenariat avec plusieurs universités et plusieurs FSMR, sera doté d'un budget de près d'1,6 M€ sur 3 ans, et aura notamment pour livrable l'amélioration du prototype SDM.ai en s'appuyant sur l'apprentissage profond. C'est tout naturellement que ce projet, déposé en langue anglaise, a été intitulé CDE.ai.

6.2. Algorithme de pseudonymisation de textes libres

L'autorisation BNDMR ne prévoit pas à ce jour que les champs commentaires en texte libre de BaMaRa remontent dans l'entrepôt. Cependant, nous avons par le passé constaté tout l'intérêt de leur contenu dans le cadre des maladies rares. Afin de les intégrer, un travail de dé-identification doit en effet être conduit au préalable. Si l'on estime parfois que de l'ordre de 80% des traits d'identité présents dans des comptes rendus médicaux correspondent à ceux du patient (et peuvent donc être retirés de manière déterministe, étant connus), il reste donc de l'ordre de 20% de traits d'identité correspondant à d'autres individus (apparentés, médecins, etc.) qu'il convient de retirer (au moins en partie).

En 2021, des échanges avec l'équipe Data Science de l'EDS APHP ont eu lieu permettant de faire ressortir une convergence des problématiques. En 2022, les fruits de cette collaboration ainsi que les avancées sur le projet SDM.ai / CDE.ai devront permettre la validation d'un algorithme de pseudonymisation des données collectées dans BaMaRa, ouvrant la voie à leur intégration dans la BNDMR.

6.3. Détection de doublons potentiels

La détection de doublons potentiels repose sur différentes stratégies de comparaison des traits d'identité au moyen de diverses « distances ». L'algorithme produisant les résultats (i.e. la probabilité pour deux groupes de traits d'identité d'être en fait un doublon) a été finalisé en 2021. Un document détaillant l'approche retenue a également été rédigé. La mise en production de cet algorithme sera effective dès 2022.

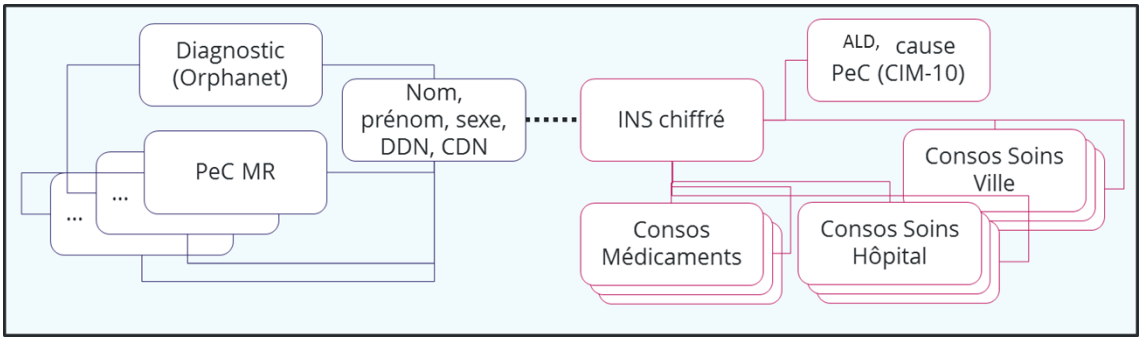
[10] https://anr.fr/fileadmin/aap/2020/ppr-ia-AMI-BDD-PPR-MR-2020.pdf

Axe n°6 : Appariement BNDMR-SNDS

1. Etudes en cours

Comme démontré par la littérature scientifique, l'exploitation du SNDS à des fins de santé publique sur les maladies rares est rendue difficile, voire parfois impossible, du fait de l'absence de codage spécifique des diagnostics maladies rares au sein du SNDS.

Ainsi, l'appariement entre la BNDMR et le SNDS est un objectif qui a présidé à celui de la création de la BNDMR elle-même : pouvoir conduire des études de santé publique de grande envergure sur la cohorte entière des patients atteints de maladies rares (vus dans le réseau expert labellisé).



Graphique n°11: Illustration de la complémentarité de la BNDMR (tables en violet) et du SNDS (tables en rose) pour des études de santé publique

Dans ce cadre, 5 projets ont été continués ou montés en 2021, et se poursuivront en 2022 :

- « Parcours de soin et dépenses de santé des patients pris en charge dans le réseau expert maladies rares (Dromos) »
- « Fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP) : description des sujets, de leur handicap, du coût et de la mortalité de la maladie en France »
- « Parcours de soins des patients atteints des dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker »
- « Enfants présentant des variations du développement génital: Epidémiologie et Parcours de Soins »
- « Épidémiologie des maladies inflammatoires systémiques rares en France : développement et validation d'un algorithme de détection des maladies rares dans le SNDS »

2. Techniques d'appariement

Les techniques d'appariement sont adaptées selon les projets. L'année 2021 a permis un travail de fond sur ces différentes alternatives, et a abouti à dégager les principes suivants.

1- Pour les projets portant sur des effectifs restreints (autour de 100 patients, par exemple), la collecte de l'INS via le NIR est le moyen le plus fiable d'apparier les données.

2- Pour de plus grandes cohortes, une approche mixte est nécessaire. Les techniques préconisées par la BNDMR sont alors, par ordre de priorité :
   a. Un appariement direct avec l'INS via le NIR si celui-ci est présent dans la BNMDR
   b. Un appariement indirect à partir des dates et lieux de prise en charge des patients, de la date de naissance, du lieu de domicile et du sexe;
   c. Un appariement direct selon la méthode de reconstitution du NIR;

En 2022, ces principes seront mis en œuvre pour chacun des 5 projets cités et des autres projets qui viendraient à être lancés.

3. Inscription au Catalogue du HDH

La Plateforme des Données de Santé (aussi connue sous le nom de *Health Data Hub*) a réalisé de considérables progrès en 2021, et la première version du catalogue des bases de données qui y seront inscrites aurait dû être décidée dès le premier semestre 2022. Projet pilote institutionnel, la BNDMR était pressentie pour faire partie de cette première liste. L'apport pour la recherche médico-économique et épidémiologique dans les maladies rares serait considérable, en simplifiant l'accès à une base BNDMR-SNDS chaînée de manière permanente. D'un autre côté, cette nouvelle étape du projet BNDMR aura des implications sur la gouvernance de l'accès aux données, et les règles de valorisation tant scientifique que monétaire. Ces enjeux ont fait l'objet de plusieurs réunions de travail en 2020 et 2021 afin que la communauté des acteurs des MR (tant les professionnels de santé que les patients) bénéficie d'une large information collective.

Début 2022, le gouvernement a toutefois retiré auprès de la Cnil sa demande d'autorisation du HDH[11]. La BNDMR sera donc particulièrement vigilante cette année aux impacts que le délai entrainé par cette décision n'affecte pas de manière trop significative les perspectives de recherche en santé publique qu'elle prétend offrir via le chaînage au SNDS.

Axe n° 7 : Appariement BNDMR-Autres EDS

Un nombre de plus en plus élevé d'établissements de santé dispose d'un EDS. Une difficulté d'exploitation de ces données réside d'une part dans le repérage des patients atteints de ces maladies (dans le flot très abondant des patients vus dans les établissements concernés) et d'autre part dans la difficulté de contrôler les biais relatifs à la population prise en charge. L'intégration des données de BaMaRa au sein des EDS offrira une solution à cette double difficulté. A l'APHP, cette intégration est prévue dès 2022. La CO BNDMR accompagnera les établissements qui le souhaitent dans cette démarche, et établira en 2022 un état des lieux des solutions existantes et des perspectives de recherche qu'elles ouvrent.

[11] Source : https://www.latribune.fr/technos-medias/informatique/coup-d-arret-pour-le-health-data-hub-la-plateforme-controversee-qui-centralise-les-donnees-de-sante-des-francais-899813.html

Axe n° 8 : Données de vie réelle

Les études en cours portant sur la BNDMR appariée au SNDS ont attiré la lumière sur l'intérêt de s'appuyer sur la BNDMR pour obtenir des données de vie réelle. Les évolutions du cadre réglementaire, comme l'arrivée de nouvelles thérapies dans les MR, a conduit à établir un cadrage, dès 2021, d'un futur « SDM-Traitement » (SDM-T).

Plus précisément, 2 prérequis ont été définis pour le SDM-T :

- Contrainte technique et relative au coût de la collecte : standardisation et reproductibilité pour éviter des coûts de développements / déploiement à chaque nouveau cas d'usage, et limiter au strict minimum la collecte de données
- Objectif « métier » : le SDM-T doit être exploitable pour les études de pharmaco-épidémiologie en vie réelle (donc notamment permettre l'évaluation de la Sécurité et de l'Efficacité)

Le SDM-T pourra en outre être perçu comme une adaptation du protocole d'utilisation thérapeutique (PUT-RD) dans le cadre des demandes d'autorisation d'accès précoces (AAP) et d'accès compassionnels (AAC).

Une consultation sera lancée dès le début 2022 sur le SDM-T, sollicitant tant les FSMR que les représentants des études en vie réelle, et des AAC/AAP à la HAS et à l'ANSM, le LEEM / les industriels dans le domaine des maladies rares, le réseau F-CRIN OrphanDev, ainsi que plusieurs CRO.

Cette consultation devra aboutir dès la fin du premier semestre 2022, et être validée par ANSM / HAS / DGOS, afin que l'ouverture du service puisse intervenir dès la fin d'année.

Le SDM-T ne remplacera pas les registres déjà en place. Il permettra de (1) simplifier et standardiser la mise en place de nouveaux recueils de données en vie réelle, (2) via la BNDMR, de chaîner les données recueillies avec le SNDS et (3) il pourrait simplifier le parcours de la donnée vers les autorités.

La CO BNDMR, quant à elle, ne remplacera pas les CRO : elle mettra à disposition l'outil de recueil des données dans BaMaRa, tandis que la conduite de l'étude et l'expertise sur les données pourra rester opérée par le binôme industriel / CRO.

Axe n° 9 : Dissémination

1. Au sein de la communauté

La CO BNDMR a participé en 2021 à plusieurs journées nationales de FSMR, à certaines réunions de plateformes d'expertises maladies rares, à plusieurs congrès (dont RARE2021 où 3 posters ont été présentés) ou d'initiatives publiques sur les maladies rares. L'accent continuera en 2022 d'être mis sur la présence lors des différents événements scientifiques en lien avec les maladies rares. La BNDMR présentera un poster aux Assises de génétique 2022.

La communication a en outre été continuellement assurée par le site internet bndmr.fr, qui promeut notamment les tutoriels et guides utilisateurs. Les mêmes actions et les mêmes objectifs seront reconduits en 2022.

Au niveau européen, la CO BNDMR participera au congrès européen sur les maladies rares (ECRD), qui se déroule fin juin à distance.

2. Site internet de la BNDMR

Le site bndmr.fr est constamment mis à jour par la CO BNDMR et est le principal support de communication du projet. De nouvelles pages sont régulièrement ajoutées. En 2021, les principales modifications ont porté sur une amélioration de l'interface d'exercice du droit des patients concernant la BNDMR[12], la création d'une page dédiée à la mise à jour de la nomenclature Orphanet.

Le trafic sur le site de la BNDMR est en croissance constante, et a augmenté de 28% en 2021 par rapport à l'année précédente.

3. Séminaire BNDMR

La BNDMR organisera courant 2022 son troisième séminaire Utilisateurs. Près de 200 participants s'étaient connectés à la précédente session en ligne en 2020. Cela sera l'occasion de présenter les avancées du projet en insistant sur les possibilités d'analyses de données. Toutes les présentations ainsi que les réponses aux questions posées seront disponibles sur notre site comme pour les précédentes éditions[13].

Axe n°10 : Travaux européens

La France, premier pays à s'être doté d'un Plan National Maladies Rares, a historiquement servi de modèle pour la définition des politiques publiques européennes en matière de maladies rares. La structuration française en filières de santé maladies rares a fortement inspiré les ERNs (European Reference Networks), et le set de données minimum maladies rares proposé au niveau européen (Set of common data elements for Rare Diseases Registration[14]) reprend en grande partie les travaux français. Cela constitue quelques exemples d'articulation entre la France et l'Europe.

Aujourd'hui, la France semble être un des pays les plus avancés dans la création d'une base nationale dédiée à l'étude de l'épidémiologie des maladies rares. La BNDMR doit donc être attentive à ce qui se met en place au niveau Européen. La Présidence Française du Conseil de l'Union Européenne qui a débuté le 1e décembre 2021, constitue également une opportunité pour que la BNDMR soit mise en lumière.

[12] https://www.bndmr.fr/espace-patients/mes-droits/
[13] https://www.bndmr.fr/publications/presentations-communications
[14] https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/set-of-common-data-elements_en

1. RD-Code

Dans la continuité de RD-ACTION, la CO BNDMR participe depuis début 2019 en tant qu'expert à l'action commune (*joint action*) de la commission européenne, RD-CODE. Ce projet a pour objectif d'implémenter la nomenclature ORPHA dans 4 états membres (Espagne (6 régions ciblées), Malte, République Tchèque et Roumanie) suivant les recommandations émises dans le précédent projet RD-ACTION. La BNDMR assure un rôle de leader sur le programme de travail relatif au codage des patients sans diagnostic, en lien avec son expertise au niveau national.

L'année 2021 a permis de finaliser les recommandations de codage des patients sans diagnostic, pour lesquels un code ORPHA spécifique a été créé. Ce code, déjà disponible sur le site internet d'Orphanet depuis décembre 2021, sera mis à disposition dans les bases de données (y compris BaMaRa) avec la publication du Pack Nomenclature d'Orphanet en juillet 2022. Le projet s'est terminé le 31 décembre 2021. Toutes les recommandations sont disponibles sur http://rd-code.eu

2. EJP RD

Les travaux du Pilier 2 de l'EJP RD (European Joint Programme on Rare Diseases), qui vont en s'accélérant, consisteront notamment à recenser et rendre interopérables les bases de données existantes en Europe. Plusieurs groupes de travail ont ainsi été constitués.

La CO BNDMR contribue au programme de FAIRification Data Stewardship depuis mi-2020. Un poste a été ouvert pour se consacrer à ce rôle essentiel mais le recrutement d'un profil expert s'est avéré impossible après plusieurs mois de recherche. C'est pourquoi, la CO BNDMR n'a pu accompagner plusieurs ERNs dans leurs travaux de FAIRification que jusqu'à fin mars 2021.

Si de nombreuses interrogations restent à lever concernant les mécanismes de FAIRification qui seront à terme privilégiés, la cellule opérationnelle reste à l'écoute des ERNs pour mettre en œuvre ces solutions. (Voir également le paragraphe **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

Gouvernance, budget, RH

1. Comité de Pilotage

Comme chaque année, le Comité de Pilotage a été réuni trois fois dans l'année, fixant les grandes orientations du projet. Ce Comité de Pilotage BNDMR (CoPil BNDMR) valide les choix opérationnels effectués par la cellule opérationnelle afin de produire les résultats attendus selon les différents axes de travail prévus, et conserve un pouvoir décisionnaire par rapport aux avis rendus par le Comité Scientifique BNDMR (CoSci BNDMR), notamment en matière de contractualisation et de valorisation financière des traitements de données.

2. Budget

Ci-dessous, le rappel du budget 2020 (présenté à des fins de comparaison) et les budgets prévisionnels 2021, 2022 et 2023. Pour 2021, le budget ici présenté reste prévisionnel et ne sera validé officiellement par l'AP-HP que dans les délais habituels (autour de mars).

Le nombre moyen d'emplois à temps plein (ETP) est en augmentation en 2021 (+10%) et poursuivra cette augmentation en 2022 pour s'établir à 17,9 ETP (en estimant une durée de recrutement raisonnable pour les postes en cours de recrutement).

Le budget en prestations externes hors investissement a augmenté depuis 2020 (il était déjà en diminution) pour s'établir légèrement en-dessous de 300 K€ en 2021[15], correspondant à un pic d'activité en lien avec de nouvelles missions, et redescendra probablement autour de 200 K€ en 2022, pour s'éteindre ensuite. Cela correspond à 2 prestataires sur l'année, aux dépenses de fonctionnement (comme les frais de déplacement ou de participation à des congrès), et à l'investissement dans un serveur GPU.

Les frais de structure sont susceptibles d'évoluer à la hausse. Dans le tableau, l'hypothèse est faite d'un maintien sur le niveau de 2020, soit 7% des charges de personnel.

En 2021, la MIG a fortement augmenté pour s'établir à 1,350 M€. Ce montant couvre l'ancienne MIG relative au projet « cœur » de la BNDMR, auxquelles se sont ajouté les missions en lien avec la terminologie Orphanet, l'Observatoire du diagnostic, et le SDM-Traitement, ainsi que plus ponctuellement l'implication de la BNDMR sur l'étude DEVGEN[16] et sur l'interopérabilité avec les outils d'e-prescription du PFMG.

En 2022, et hors augmentation possible de la MIG dans le cadre des missions en expansion décrite dans le reste de ce document, la MIG s'établirait légèrement sous 1,1 M€.

Une recette exceptionnelle est constatée en 2020, à hauteur de 25 K€, et une autre l'année suivante à hauteur de 174 K€, puis 17K€ en 2022. Il s'agit de recettes relatives à des partenariats avec des industriels dans le cadre de la BNDMR. Les montants des contrats en question sont supérieurs à ceux ici indiqués, car n'apparaissent que les montants qui seront conservés par la CO BNDMR au titre de son implication dans ces projets, tandis que le reste sera reversé aux sites participants.

Pour 2021, le PCA constaté s'élève à 560 K€, s'expliquant par des recettes MIG reçues en C2/C3 et par des paiements intervenus en fin d'année par des laboratoires dans le cadre des contrats de partenariats. Un PCA pourrait être constaté l'année suivante, là aussi sur la base d'anticipation de recettes réalisées en fin d'année.

En l'état des prévisions présentées ci-dessous, le résultat net en 2023 serait négligeable, le budget sera donc pleinement à l'équilibre.

[15] Il convient de sommer Titre 3 de l'année N et compte d'investissement de l'année N-1
[16] Analyse des parcours de soins dans les anomalies du DEveloppement GENital

	2020	2021	2022	2023
ETP moyen sur l'année	**12,2**	**13,4**	**17,9**	**19,0**
Titre 1 - Frais de personnel	753 281 €	927 759 €	1 240 947 €	1 319 418 €
Titre 3 - Charges d'exploitation	167 944 €	112 574 €	100 000 €	0 €
Frais de structure (7% charges de personnel)	52 730 €	64 943 €	86 866 €	92 359 €
Total Charges	**973 955 €**	**1 105 276 €**	**1 427 814 €**	**1 411 777 €**
MIG versée	950 690 €	1 350 190 €	1 085 690 €	1 085 690 €
Recettes exceptionnelles	25 000 €	174 366 €	17 054 €	100 000 €
PCA N-1	448 810 €	250 545 €	569 825 €	244 755 €
Total Recettes	**1 424 500 €**	**1 775 101 €**	**1 672 569 €**	**1 430 445 €**
Résultat net	**450 545 €**	**669 825 €**	**244 755 €**	**18 668 €**
Dont PCA	250 545 €	569 825 €	244 755 €	18 668 €
Dont Compte d'Investissement	200 000 €	100 000 €	0 €	0 €

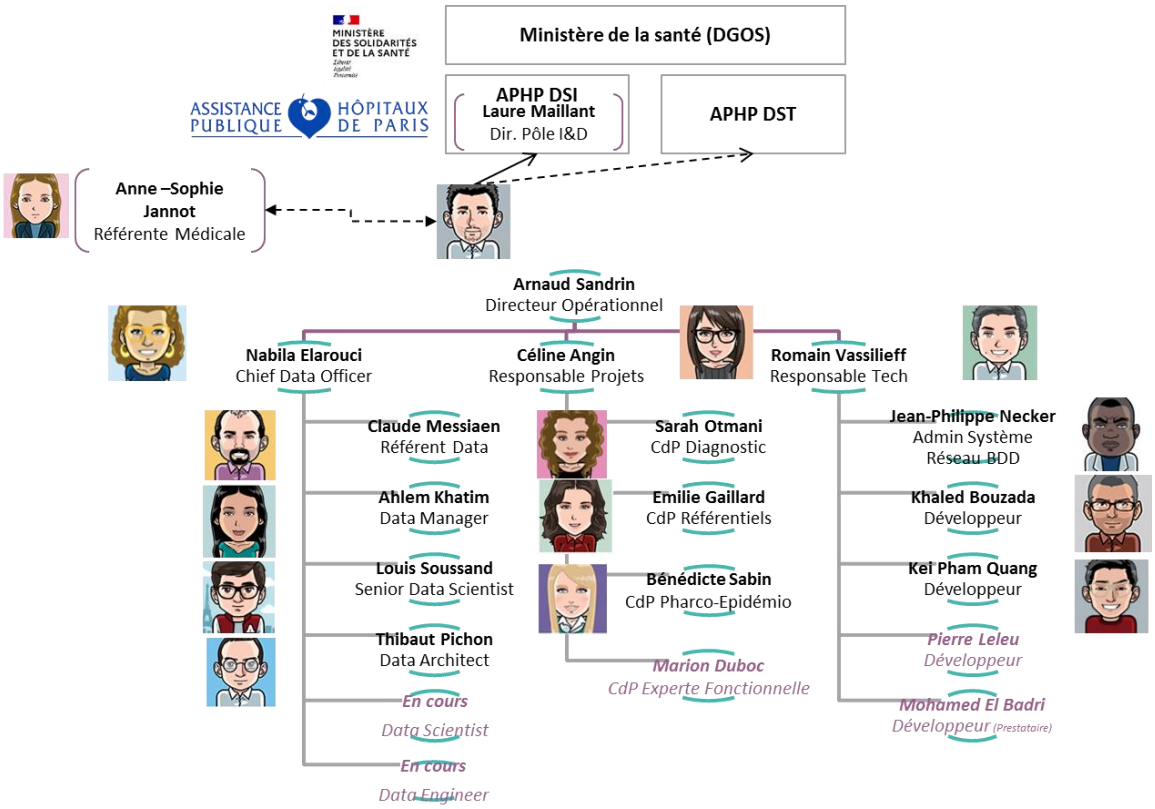
Tableau n°6 : prévisions budgétaires de la CO BNDMR

3. Ressources humaines

Le fonctionnement de l'équipe a naturellement été fortement impacté par la crise sanitaire en 2021. Le télétravail a été poursuivi pendant toute l'année, sur 3 ou 4 jours par semaine. Les difficultés techniques (en dépit d'outils généralement performants), et surtout l'impossibilité de maintenir une vie d'équipe et les interactions humaines nécessaires ont été un défi. Le départ de deux des cinq développeurs de l'équipe mi-septembre, lié au refus de vaccination, a eu d'importantes répercussions sur l'avancement des projets et la charge de travail de l'équipe.

Plusieurs recrutements ont eu lieu, avec la création de 2 postes supplémentaires (Chief data officer et Pharmacien Cheffe de projet), et un remplacement (cheffe de projet nomenclature).

A fin décembre 2021, l'organigramme de l'équipe BNDMR se présente comme suit. Il sera complété de 4 postes : 1 développeur back-end, 1 cheffe de projet interopérabilité, 1 data scientist et 1 data engineer qui rejoindront l'équipe durant le premier trimestre 2022. Par ailleurs, le directeur opérationnel actuel, Arnaud Sandrin, quittera ses fonctions mi-mars 2022 et sera rapidement remplacé. Enfin, un poste de directrice(eur) médical(e) de la BNDMR sera pourvu durant le premier semestre 2022.



Graphique n°12 : Organigramme de la CO BNDMR