

**Centre de référence des aplasies médullaires
acquises et constitutionnelles**



PLAN D'ACTION PLURI-ANNUEL 2022-2027

Pr Peffault de Latour, coordonnateur national

Date de validation du document : 22/09/2022

**Diffusion auprès des membres du réseau national des aplasies médullaires
acquises et constitutionnelles et des associations de patients**

SOMMAIRE

I. Présentation et organisation du centre de référence des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles	3
II. Objectifs généraux et descriptif des actions.....	6
1. Le soin.....	6
2. L'enseignement et la formation	10
3. Les bases de données et la recherche.....	12
4. La communication	15
III. Personnels impliqués dans le CR et sources de financement	15
IV. ANNEXES	16
Annexe 1 : cartographie prévisionnelle des centres du CR en 2023.....	16
Annexe 2 : Laboratoires de référence de diagnostic	17
Annexe 3 : cartographie des centres participant à RIME.....	18
Annexe 4 : Procédures d'accès aux échantillons de la biobanque RIME	19

I. Présentation et organisation du centre de référence des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles

Lors de la re-labellisation le 8 Août 2017 du centre de référence (CR) dans le cadre du Plan National Maladies Rares 3 (PNMR3), le CR s'organise autour d'un site coordonnateur et d'un site constitutif situés sur 2 sites parisiens de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris : l'Hôpital Saint-Louis (population adolescent/jeune adulte -15 à 25 ans - et adulte) et l'Hôpital Robert-Debré (population pédiatrique <15 ans) et de huit centres de compétences pédiatriques ou adultes hors Ile de France et rattachés au centre coordonnateur (annexe 1). Le CR fait partie de la filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques MaRIH créée en 2013 et coordonnée au niveau national par le Pr Régis Peffault de Latour.

Dans le cadre de la re-labélisation du centre en 2022 (instruction DGOS PF4/DGRI/2022/154 du 24 mai 2022), 9 nouveaux centres de compétence sont proposés.

1/ Le site de l'Hôpital Saint-Louis (site coordonnateur)

L'Hôpital Saint-Louis héberge le site coordonnateur du centre de référence au sein du service d'Hématologie Greffe du Pr Régis Peffault de Latour.

Les membres sont :

- pour le service clinique : le Pr Régis Peffault de Latour, le Dr Flore Sicre de Fontbrune et le Pr Gérard Socié.
- pour le laboratoire de diagnostic et de recherche, le Pr Jean Soulier, le Dr Lise Larcher, Service d'Hématologie biologique (laboratoire de référence du diagnostic intégratif des aplasies médullaires).

Il existe 4 structures d'hospitalisation :

- le service adolescents jeunes adultes (AJA) créé en Juin 2010 et qui prend en charge les patients âgés de 15 à 25 ans
- le service d'Hématologie Greffe adulte
- le service d'Hématologie adulte
- le service d'Hématologie sénior qui prend en charge les patients de plus de 65 ans

Ces quatre unités partagent le même hôpital de jour (HDJ) pour le suivi des patients atteints d'aplasies médullaires.

Le centre d'investigation clinique (CIC) du Pr Kalidjan intervient également dans la prise en charge les patients inclus dans les essais cliniques de phase I et II.

2/ Le site de l'Hôpital Robert Debré (site constitutif)

Il s'agit du service d'Hématologie pédiatrique du Pr Jean-Hugues Dalle qui prend en charge les patients atteints d'aplasies médullaires âgés de moins de 15 ans du diagnostic au traitement et suivi (Service d'hospitalisation et Hôpital de jour). Le service comporte une unité de greffe pédiatrique.

Les membres sont :

- Pour le service clinique : le Dr Thierry Leblanc (Hématologue-Pédiatre), responsable du site constitutif, le Dr Mony Fahd (Hématologue-Pédiatre), le Pr André Baruchel (Hématologue-Pédiatre), et le Pr Jean-Hugues Dalle (Hématologue-Pédiatre et responsable de l'unité de greffe).

• Pour le laboratoire de diagnostic et de recherche, le Pr Lydie Da Costa (laboratoire de référence de l'Anémie de Blackfan-Diamond) et le Dr Elodie Lainey (Evaluation de la longueur des télomères).

Plusieurs médecins de ce service assurent également une consultation au sein de l'Hôpital Saint-Louis ce qui favorise la transition pédiatrie-adulte.

3/ Les centres de compétence

Huit centres de compétence (CC) ont été identifiés et labélisés en 2017 et permettent une organisation territoriale pour une prise en charge et un suivi au plus proche du domicile du patient. L'ensemble de ces 8 centres présentent une unité mixte avec consultation, hôpital de jour et unité d'hospitalisation. Les sites sont :

- CC Lille-Pédiatrie : responsable : Dr Bénédicte Bruno, Hôpital Jeanne de Flandre
- CC Marseille-Pédiatrie : responsable Dr Arthur Sterin , Hôpital de la Timone
- CC Marseille- adultes : le Dr Yosr Hicheri, Institut Paoli Calmettes
- CC Lille-adultes : responsable Dr Louis Terriou, Hôpital Claude Huriez
- CC Lyon-adultes : responsable Dr Fioranza Barraco, Hôpital Lyon Sud
- CC Bordeaux -adultes : responsable : Dr Edouard Forcade, Hôpital Haut-Lévêque
- CC La Réunion-adultes : responsable : Dr Patricia Zunic, Hôpital Sud
- CC La Martinique – adultes : Dr Philippe Renaudier, CHU la Martinique (pas de demande de renouvellement en 2022)

En 2022, une extension des centres de compétence sont proposés comme suit :

- AMIENS : Dr Delphine Lebon
- NANCY : Dr Simona Pagliuca (adulte) et Dr Cécile Pochon (pédiatrie)
- NANTES : Dr Alice Garnier (adulte) et Fanny Railland (pédiatrie)
- NICE ADULTE : Dr Michael Loschi
- RENNES : Pr Virginie Gandemer (pédiatrie) et Dr Jean-baptiste Mear (adulte)
- STRASBOURG : Pr Catherine Paillard (pédiatrie) et Dr Bruno Lioure (adulte)
- TOULOUSE ADULTE : Dr Suzanne Tavitian
- BORDEAUX -pédiatrie: Dr Marie Angoso
- LYON-pédiatrie : Dr Cécile Renard

4/ Les autres laboratoires de référence

D'autres laboratoires de référence sont impliqués dans la prise en charge des patients atteints d'aplasies médullaires acquises et constitutionnelles et collaborent à la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients, ainsi qu'à la recherche. Ces laboratoires participent aux réunions de comités de pilotage du CRMR et aux réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP). Il s'agit :

- du laboratoire de référence des Téloméropathies de l'Hôpital Bichat : Pr Caroline Kannengiesser
- du laboratoire de référence d'Explorations du Complément de l'Hôpital Européen George Pompidou : Pr Véronique Frémeaux-Bacchi
- des laboratoires de référence Recherche et quantification de clone HPN (Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne) de l'hôpital Henri Mondor (Pr Oriane Wagner-Ballon), de la Pitié-Salpêtrière (Dr Magali Legarff-Tavernier) et du GHR Mulhouse et Sud Alsace (Dr Bernard Drenou)

5/ Le réseau national

Un réseau de correspondants privilégiés, répartis sur tout le territoire, et qui interagit en permanence avec le centre de référence est identifié notamment via leur participation active à la RCP nationale. Ces sites participent au CRMR via l'inclusion des patients dans l'observatoire national RIME, dans les protocoles thérapeutiques et par leur présence aux journées de formation.

6/ 4 associations de patients

Il s'agit de l'association française de la Maladie de Fanconi (AFMF) fanconi.com, de l'association francophone de la maladie de Blackfan-Diamond : afmbd.fr, l'association HPN France - Aplasie médullaire : hpnfrance.com et l'association Telomero ASSO : telomero.asso.fr qui interagissent en continu avec le CR et participent à 2 comités de pilotage par an.

7/ Autres partenaires

Tous les acteurs du centre de référence impliqués dans la greffe de cellules souches hématopoïétiques sont membres de la Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (www.sfgm-tc.com).

Les différents réseaux ou groupes de travail au niveau européen et international sont :

- le réseau Européen de Référence « EuroBloodNet » (Pr R. Peffault de Latour, Président du groupe BMF)
- le groupe européen de travail sur l'aplasie médullaire « Severe aplastic anemia working party » -EBMT » (Pr Peffault de Latour, président)
- le groupe "Paediatric Diseases Working Party –EBMT" (Pr Jean-Hugues Dalle) www.ebmt.org
- l'International PNH Interest Group : Groupe d'experts de recherche au niveau mondial et de réunion d'enseignement au niveau européen sur l'HPN (Pr Socié et Pr Peffault de Latour) <http://www.pnhinterestgroup.org/>
- le Scientific committee 'Bone marrow failure' of the American Society of Hematology (Pr J Soulier)
- l'European Diamond-Blackfan Anemia consortium (Pr Lydie Da Costa, Dr Thierry Leblanc)

Les membres du site coordonnateur et du site constitutif appartiennent à l'Université de Paris et à l'institut d'Hématologie Universitaire. <http://www.univ-paris-diderot.fr/IUH/> pour leur missions d'enseignement et de recherche en tant que membres ou directions d'équipes de recherche labellisées Inserm, ou Equipe d'accueil universitaire.

Organisation

Deux réunions de comité de pilotage sont fixées par an, les actions menées ou à mener sont discutées en vue de leur approbation. Les référents médicaux des centres de compétence, les représentants d'associations de patients sont associés au COPIL. Par ailleurs, 2 réunions de coordination restreintes aux seuls cliniciens et biologistes sont proposées avec pour objectifs entre autres l'amélioration des réseaux diagnostiques, la standardisation de la prise en charge et du suivi des patients. Les membres du réseau national peuvent sur demande ou à la l'initiative du CR assister aux réunions de coordination. Chaque réunion donne lieu à la rédaction d'un compte rendu validé par l'ensemble des participants et transmis à l'ensemble des membres du COPIL.

Depuis 2021, 2 journées annuelles scientifiques ont été instaurées pour discuter des orientations des projets de recherche de chaque équipe.

II. Objectifs généraux et descriptif des actions

Les objectifs fixés répondent aux missions établies dans le cadre des plans successifs maladies rares et concernent le soin, l'enseignement-formation et la recherche. Une [plaquette de présentation](#) du centre de référence a été diffusée largement au niveau des centres français et disponible sur le site internet du CR. L'implication des centres de compétence et plus largement du réseau national est une priorité afin que chaque patient puisse avoir accès aux meilleures conditions de diagnostic et de soin au plus proche de son lieu de vie.

1. Le soin

L'amélioration du soin est un enjeu majeur pour le centre de référence dont l'objectif est d'optimiser les méthodes d'investigation et de prise en charge des patients atteints d'insuffisance médullaire au moyen d'actions qui sont reportées dans le tableau ci-après.

AMELIORER LE SOIN

Actions	Personnes impliquées		Moyens sur MIG	Période		Suivi et évaluation	
	Responsable	Intervenant	Ressources/Budget	Début	Échéance	Outils	Evaluation /objectif
Réunions nationales de coordination pluridisciplinaires (RCP) (1 ^{er} et 3 ^{ème} mercredis de chaque mois)	Dr Flore Sicre de Fontbrune	Membres médecins et biologistes du site coordonnateur et constitutif	0.1 ETP de secrétariat (MIG MR) 0,3 ETP médical (coordination) - Site Saint-Louis 0.5 ETP médical - site Robert Debré		2022-2027	Annuel / PIRAMIG Fiche RCP-Aplasia médullaires (AM)	Nombre de séances Nombre de dossiers présentés et du nombre de site participants / <u>Objectif</u> : augmentation du nombre de cas présenté pour améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique
Expertise sur dossier et avis rendu	Dr Flore Sicre de Fontbrune Dr Thierry Leblanc	Pr Peffault de Latour Pr Socié Pr Dalle Pr Baruchel	0 euros		2022-2027	Annuel / BAMARA	Nombre d'avis rendu et colligé dans BaMaRa <u>Objectif</u> : optimiser la saisie sur BaMaRa des dossiers expertisés via les email adressés aux médecins – complexité lié au manque d'information administrative du patient hors site
Accès aux techniques de séquençage de nouvelle génération (PFMG)	Dr Flore Sicre de Fontbrune Dr Cécile Renard	Membres médecins et biologistes du site coordonnateur et constitutif	0 euros Plateformes génomique de séquençage à très haut débit		2022-2027	Fiche RCP- AM BaMaRa	Nombre de RCP « génomique » d'amont et d'aval Nbre de dossiers enregistrés par TEC du CRMR dans BaMaRa Nombre de patients diagnostiqués en absence d'identification de gènes issus des différents panels des laboratoires de référence (révision annuelle) <u>Objectif</u> : Limiter/réduire l'errance diagnostique

Diffusion de recommandations sur les indications à réaliser les analyses de génétique constitutionnelle	Dr Flore Sicre de Fontbrune	Membres médecins et biologistes du site coordonnateur et constitutif Dr Cécile Renard Coordinatrice du CR	0 euros	2022-2027	Site internet du CR et de la filière MaRIH Newsletter bi-annuelle du CR Journée annuelle du CR	<u>Objectif</u> : information auprès de tous les membres du réseau national du circuit pour la validation des prescriptions génomiques dans l'indication hypoplasie-aplasie médullaire
Accès des apparentés aux consultations de diagnostic génétique pré-symptomatique au niveau régional	Dr Flore Sicre de Fontbrune Dr Thierry Leblanc	Réseau national	0 euros	2021-2022		<u>Objectif</u> : mise à jour des dernières avancées thérapeutiques majeures, de prises en charge notamment en intégrant le PFMG, la mise à jour des contacts...
Actualisation du PNDS	Pr Peffault de Latour	Membres du comité de pilotage	Prise en charge des réunions de travail	2022	Réunions de travail Revue bibliographique	<u>Objectif</u> : Diffusion à l'international via le réseau EuroBloodNet
		Prestataire extérieur	0 euros	2023-2024	Traduction du PNDS en langue anglaise Livrets d'information destinés aux patients et/ou aux professionnels de santé Plaquette/Tryptique Sites internet du CR et des associations de patients / participation du CR aux journées annuelles des associations Fiches ORPHANET urgences&handicap	<u>Objectif</u> : Améliorer la prise en charge diagnostique et de prise en charge de l'aplasie médullaire
Elaboration et actualisation de fiches de recommandations pour chaque pathologie	Dr Flore Sicre de Fontbrune Dr Thierry Leblanc	Dr Thierry Leblanc Coordinatrice du CR	3000 euros	2022-2025	Plaquette/Tryptique Sites internet du CR et des associations de patients / participation du CR aux journées annuelles des associations Fiches ORPHANET urgences&handicap	Communiquer aux patients les avancées diagnostiques et thérapeutiques récentes en lien avec leur pathologie
Mise à jour de la codification ORPHANET	Dr Flore Sicre de Fontbrune Dr Thierry Leblanc	Chef de projet du CR	0 euros	2022-2023	BaMaRa	Elaboration de l'arborescence aplasies médullaires <u>Objectif</u> : actualiser les codes ORPHANET 2022 -2023: Conception de l'ETP
Education thérapeutique des patients (ETP)	Dr Thierry Leblanc	Equipe clinique du site Robert Debré	0 euros Sauf réponse à un AAP	2022 2024	COPIL trimestriel Annuel / PIRAMIG	2023-2024 : Mise en place d'un ETP au sein du site RDB

Actions en lien direct avec associations de patients

Objectifs :

Association AFMF :

- Amélioration de la détection précoce des cancers de la bouche en réduisant le recours aux biopsies incisionnelles grâce à l'utilisation de frottis buccaux quand les lésions ne sont pas considérées comme très suspectes (action déjà en cours) ;
- Intensifier la mise en place de consultations pluridisciplinaires (hémato / stomato *a minima*) ;
- Elaboration d'une cartographie de spécialistes (autres qu'hématologues) pour assurer une prise en charge par des médecins bien informés de toutes les pathologies potentielles qui peuvent affecter un patient souffrant de la maladie de Fanconi : stomatologie, gynécologie, néphrologie, dermatologie, endocrinologie, oncologie, gastro entérologie, etc. dans les deux dimensions pédiatrique et adulte ;
- Renforcer une transition harmonieuse des jeunes patients vers leur statut d'adulte pour garantir leur bonne insertion dans la société, tout en maintenant la qualité des soins.

2. L'enseignement et la formation

ENSEIGNEMENT- FORMATION								
Actions	Personnes impliquées		Moyens sur MIG		Période		Suivi et évaluation	
	Responsable	Intervenant	Ressources	Budget	Début	Échéance	Outils	Evaluation/objectifs
Participer aux enseignements universitaires et post-universitaires	-	Tous les membres médecins du CRMR		0 KE		2022-2027		Former les jeunes médecins au diagnostic et la prise en charge des insuffisances médullaires
Renforcer le réseau national				0KE		2022-2027		-
Collaborer avec le réseau EuroBlooNet Accueillir des étudiants pour porter des projets de recherche fondamentaux-translationalnels	Pr Soulier Pr Socié			0KE		2022-2027	Preceptorship	<u>Objectif</u> : Collaboration internationale Accueil d'étudiants en thèse et post doctorat
Assurer une veille bibliographique	Pr peffault de latour Dr Sicre de Fontbrune Dr Thierry Leblanc			0KE		2022-2027	Newsletter bi-annuel Site internet du CR	<u>Objectifs</u> : Présenter les avancées majeures diagnostiques et thérapeutiques Physiopathologie des aplasies médullaires Echanges entre professionnels et responsable des associations de patients <u>Objectif</u> : Etablir des fiches de recommandations sur la prise en charge des aplasies médullaires
Journée annuelle du CR	Pr Pefault de Latour	Tous les membres du CR		Prise en charge hôtelière et déplacements des orateurs		2022-2027	Présentiel et Visioconférence	
Améliorer les connaissances sur l'aplasie médullaire auprès des praticiens	Dr Sicre de Fontbrune Dr Leblanc	Membre du CRMR		Prise en charge hôtelière et déplacements		2022-2027	Mailing liste du CR Site internet du CR	
	Filière MaRIH	Membre du CRMR		Budget filière MaRIH		2022-2027	MOOC, webcast,	<u>Objectif</u> :

Création d'une formation qualifiante	KANNENGIESSER Caroline		0 KE	2023	2025	quizz cas cliniques, séminaires en région, congrès sociétés savantes	Formation qualifiante en dehors d'un DU/DUI) sur l'aplasie médullaire en lien avec l'Université de Paris
Développer des projets initiés par les associations de patients	Pr Peffault de Latour	Membres du CRMR	OKE	2022	2027	RCP, accueillir des médecins – biologistes, menu à la carte Communication via newsletter/sites internet CRMR et associations	Dédier un temps à terme Objectifs : Café rencontre associations HPN –CRMR

3. Les bases de données et la recherche

La recherche est un axe également majeur pour le centre de référence qui participe activement à faire évoluer les connaissances sur les pathologies liées à la l'aplasie médullaire à travers de nombreuses recherches nationales et internationales, thérapeutiques, transrationnelles, et fondamentales qu'il pilote ou auquel il collabore.

Les actions menées en lien avec la recherche sont répertoriées dans le tableau ci-après. Il est à noter qu'avant la mise en place d'un projet de recherche, il convient de s'assurer de la réglementation dont il relève. Le chef de projet du CR est à disposition des centres pour une analyse réglementaire. D'une façon générale, il est important de s'assurer que le patient a bien été informé et/ou a consenti si la recherche porte sur les échantillons biologiques à ce que ses données soient utilisées à des fins de recherche dans l'insuffisance médullaire

L'observatoire RIME et sa biobanque a reçu un avis favorable du CPP OUEST VI (selon Loi Jardé) en date du 15 octobre 2019, d'une autorisation CNIL en date du 4 Décembre 2017 (Décision n°DR-2017-373), et est référencé sous le n° NCT 04781790.

(*) Pour tout projet de recherche, l'accès aux données issues du RIME sera soumis à approbation du COPIL. Pour l'accès aux échantillons de la biobanque RIME, une procédure d'accès aux échantillons est disponible auprès du centre de référence et en annexe 4 de ce document. Aucun échantillon ne peut être déstocké sans l'aval du coordonnateur du CR et après Information et avis du COPIL. Pour rappel, les échantillons sont conservés au niveau du laboratoire d'hématologie clinique du Pr Jean Soulier à l'hôpital Saint-Louis.

Pour la base nationale de données BNDMR implémentée par la base BaMaRa qui est une application disponible au niveau de chaque centre hospitalier, celle-ci ne pourra importer les données de patient uniquement si ce dernier a été individuellement informé de l'utilisation de ses données (délibération n°2019-113).

Il est recommandé par le CR de bien mentionner dans le dossier patient au même titre que la participation à un essai clique, sa non opposition +/-consentement à RIME et à la BNDMR.

BASE DE DONNEES - RECHERCHE

Actions	Personnes impliquées		Moyens sur MIG		Période		Suivi et évaluation	
	Responsable	Intervenant	Ressources	Budget	Début	Échéance	Outils/matériels	Evaluation/objectif
Poursuivre l'implémentation des patients atteints d'insuffisance médullaire dans l'observatoire national RIME (*)	Pr Peffault de Latour /Flore Sicre de Fontbrune Chef de projet du CR	TECs du CR L'ensemble des centres du réseau national et équipe associée	1 ETP (personnel non médical)		2022-2027		Base de données RIME (Redcap) Monitoring des centres par TECs du CR	Nombre de centres ouverts, nombre de patients inclus, nombre de patients implémentés, (annexe 3) <u>Objectifs</u> : Recenser tous les cas d'AM en France Développer des projets de recherche
Biobanking (sang/Moelle/peau) Adossé à l'observatoire RIME			1 ETP (personnel non médical)		2022-2027			Nombre d'échantillons biologiques collectés de façon longitudinale <u>Objectifs</u> : Développer des projets de recherche Evolution de l'activité générale du centre <u>Objectifs</u> :
Implémenter les données dans BaMaRa (mode autonome ou connecté)	Pr Peffault de Latour Chef de projet du CR	TECs du CR TECs ou médecins des centres (CC)	Chef de projet /TECs du CR	0 euros	2022-2027		Base BaMaRa et/ou Fiche maladies rares dans DPI	Générer l'activité du centre dans PIMAMIG Exploiter prospectivement les données des patients en errance diagnostique /réponse à l'AAP DGOS 2020 Nombre de projets menés issus de RIME <u>Objectif</u> :
Développer les études rétrospectives à partir de l'observatoire RIME	Pr Peffault de Latour	Membres du réseau national Chef de projet du CR	Chef de projet du CR 0.5 ETP		2022-2027		Site internet du CR	Valoriser RIME par des études rétrospectives sur données afin d'améliorer la connaissance des complications présentées par les patients atteints d'aplasies et ainsi favoriser leur prévention et leur prise en charge Elargir aux centres membres du CR la mise en place de projet Nombre de projets développés Nombre de publications issues de la recherche clinique 13
Développer de nouveaux essais thérapeutiques	Pr Peffault de Latour	Membres du réseau national	Chef de projet du CR 0.5 ETP		2022-2027		-	<u>Objectif</u> : Favoriser l'accès des patients aux nouvelles molécules ou stratégies

Développer la recherche paramédicale	Pr Peffault de Latour	Membres du réseau national	0 euros	2022-2027	-	thérapeutiques Accompagner le patient dans sa vie quotidienne sur un plan médical mais également personnel
Développer la recherche fondamentale	Pr Peffault de Latour	Laboratoires de référence du CR Unité de recherche dédiée aux aplasies médullaires (Pr Socié/Dr Michonneau)	0 euros	2022-2027	-	Nombre de publications issues des travaux de recherche <u>Objectif</u> : Etude des mécanismes moléculaires responsable de l'insuffisance médullaire
Développer la recherche translationnelle	Pr Peffault de Latour /	Pr Socié/Dr Michonneau/Pr soulier	1 ETP (ingénieur hospitalier)	2022-2027	Base de suivi « Collections d'échantillons biologiques RIME » Tableau de suivi des entrées et sorties d'échantillons	Nombre de projets menés à partir de la collection RIME Nombre de publications issues des travaux de recherche <u>Objectif</u> : Etude des facteurs prédictifs de réponse aux traitements

4. La communication

Le centre de référence dispose d'un site internet www.aplasiemedullaire qui recense l'ensemble des membres du CR, la documentation spécifique aux différentes pathologies (documentations patients, documents destinés aux médecins) avec des documents téléchargeables et accessibles à tous, les actualités et les formations proposées (webcasts, ..), l'observatoire RIME, les dates de RCP, les projets de recherche. Une newsletter bi-annuelle est proposée et est transmise par email à l'ensemble des personnes référencés par le CR (mailing liste (médecins, biologistes, TEC/ARCs, associations de patients, ...). En dehors de ces modes de communications, toute information majeure est transmise par email à chaque membre du CRMR et au réseau national via la mailing liste mise en jour en continu. Le site de la filière MaRIH est également le support d'information de toutes les actualités qui touchent l'aplasie médullaire ainsi que les sites des associations de patients.

III. Personnels impliqués dans le CR et sources de financement

Le centre de référence se compose hors équipes médicales d'une équipe 7 personnes pour le centre coordonnateur et de 1 personne pour le centre constitutif de Robert Debré à savoir :

Pour le site de Saint-Louis :

Valérie Rebeix, secrétaire, en charge des RCP nationales et communication

Isabelle Brindel, chef de projet, qui coordonne les activités du centre de référence

Lynda Maafa, coordinatrice d'études cliniques avec une activité de technicienne d'études cliniques

Julie Caignart, technicienne d'études cliniques

Laboratoire de référence du diagnostic intégratif des aplasies médullaires

Nadia Vasquez, Ingénieur de recherche hospitalier

Mélanie Da Costa, Ingénieur de recherche hospitalier

Rania Zerrouki, Technicienne de laboratoire

Il est à noter que les techniciennes d'études cliniques se déplacent dans l'ensemble des centres français participant à RIME pour assurer le recueil des données clinico-biologiques dans RIME.

Pour le site de Robert Debré :

Isabelle Marie, Technicienne d'études cliniques (0.2 ETP)

Les ressources du centre de référence sont composées de la dotation annuelle de la DGOS au titre des missions d'intérêt général (MIG). Le groupe hospitalier Saint-Louis, Lariboisière, Fernand Widal est l'établissement gestionnaire du centre coordonnateur et le l'Hôpital Universitaire Robert-Debré du centre constitutif. Pour rappel, les centres de compétence ne disposent pas à ce jour d'un financement MIG maladies rares.

Le centre de référence rend compte de son activité de façon annuelle sous forme d'un rapport nommé PIRAMIG dont l'objectif est 1/ de recueillir et d'évaluer la réalisation des missions qui incombent au centre de référence et 2/ d'allouer l'enveloppe financière liée à son activité (centre coordonnateur et centre

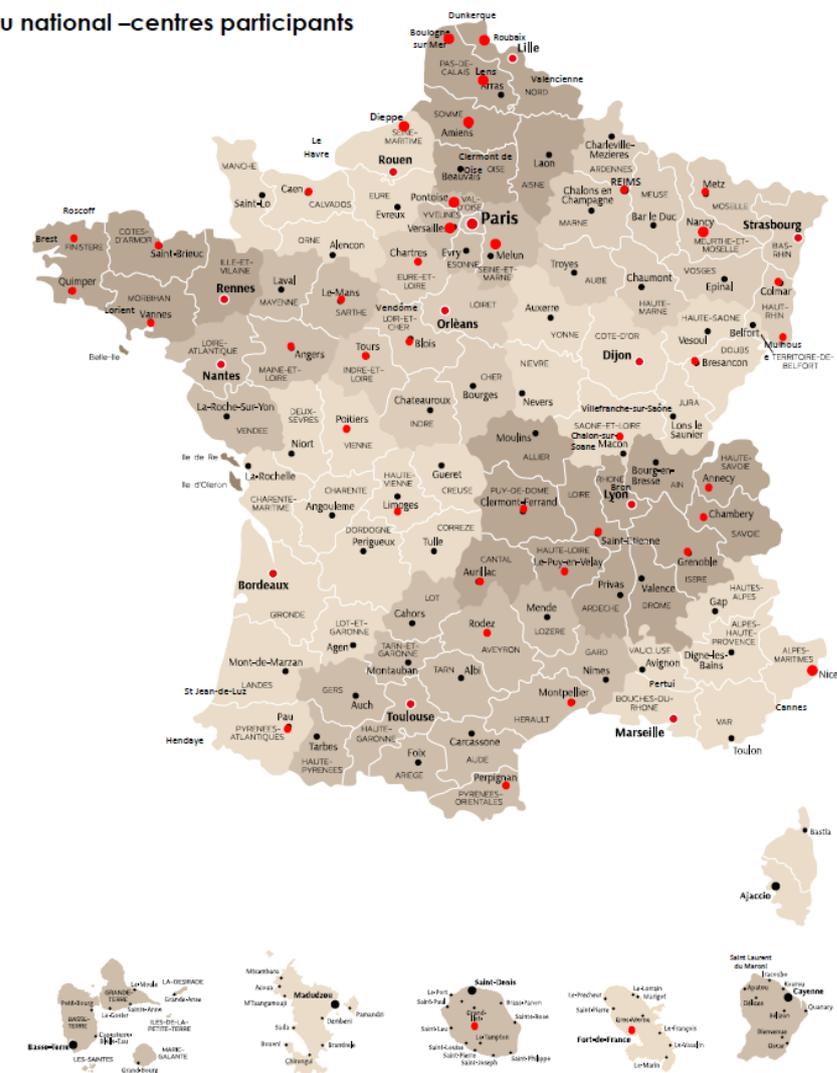
Annexe 2 : Laboratoires de référence de diagnostic

Selon l'arrêté du 15 juillet 2021 fixant la liste des laboratoires de biologie médicale de référence

Laboratoire de référence du diagnostic intégratif des aplasies médullaires	AP-HP Nord - Université de Paris HOPITAL SAINT-LOUIS – Pr Soulier
Laboratoires de référence : Recherche et quantification de clone HPN (Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne)	<ul style="list-style-type: none">• AP-HP Hôpitaux Universitaires Henri MONDOR - Pr Wagner-Ballon• AP-HP Sorbonne - Université de Paris -PITIE SALPETRIERE- CHARLES FOIX- Dr Tavernier• GHR MULHOUSE et SUD ALSACE -Dr Drenou
Laboratoire de référence de l'Anémie de Blackfan-Diamond	AP-HP Nord - Université de Paris ROBERT DEBRE. Pr Lydie da Costa
Laboratoire de référence des Téloméropathies	AP-HP Nord- Université de Paris BICHAT- CLAUDE BERNARD Pr Kannengiesser
Laboratoire de référence d'Explorations du Complément	AP-HP Centre / Université de Paris Hôpital européen Georges Pompidou Pr Frémeaux-Bacchi

Annexe 3 : cartographie des centres participant à RIME

Observatoire RIME - réseau national –centres participants



Annexe 4 : Procédures d'accès aux échantillons de la biobanque RIME

Centre de référence des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles

PROCEDURES POUR DESTOCKAGE DES ECHANTILLONS BIOLOGIQUES ISSUS DE LA COLLECTION BIOLOGIQUE RIME

Code	Version	Date d'application	Gestionnaire du document
			Isabelle Brindel
PR-DESTOCK-RIME	0.1	Juillet 2021	Destinataires de la procédure Laboratoire Fanconi-Jean Soulier

DOCUMENTS ASSOCIES A LA PROCEDURE

Formulaire de demande	FD-DESTCOK-RIME	Formulaire de déstockage des échantillons biologiques RIME
Observatoire et collection biologique RIME	Common/groupe de travail/aplasie médullaire/registre RIME/protocole /version en vigueur	Protocole de la recherche RIME
Prélèvements pour RIME	Common/groupe de travail/aplasie médullaire/registre RIME/Non Opposition consentement/version en vigueur	Consentement pour la collection biologique RIME version en vigueur
Diffusion : centre coordinateur du centre de référence et laboratoire Fanconi –Hôpital Saint-Louis		

La version en vigueur de cette procédure est disponible dans le commons du centre de référence (CR) : Common/groupe de travail/aplasie médullaire/registre RIME/collection biologique/conditions d'accès aux échantillons biologiques

1. Objet

Cette procédure détaille les conditions d'accès aux échantillons biologiques (sang, peau et moelle) collectés dans le cadre de l'observatoire national RIME et conservés au sein du laboratoire de biologie médicale de référence des Aplasies du Pr Jean Soulier (Bâtiment Hayem, Hôpital Saint-Louis, Paris). Elle s'adresse à tout clinicien/biologiste/chercheur, dénommé « le demandeur », qui souhaite disposer d'échantillons biologiques RIME pour mener un projet de recherche. Les modalités de réalisation de la collection biologique, de préparation des échantillons biologiques et de stockage sont décrites dans le protocole de l'observatoire RIME (cf « documents associés à la procédure). Pour chaque type d'échantillons, les cellules sont conservées sous forme d'aliqots de culots secs ou en DMSO.

Les échantillons biologiques de la collection biologique RIME sont anonymisés et identifiés selon la règle établit lors de la mise en place de la collection biologique. Tous les échantillons ont fait l'objet d'un consentement écrit RIME (cf. « documents associés à la procédure) auprès de la personne sur laquelle ils ont été prélevés. Ce consentement aura été vérifié par l'équipe des techniciennes de recherche clinique du centre de référence.

2. Aspects réglementaires

Il est rappelé que le gestionnaire de la collection biologique est l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris et s'inscrit dans l'observatoire RIME qui est une base clinico-biologique prospective et rétrospective. Le protocole relève d'une recherche impliquant la personne humaine - RIPH3 selon la Loi Jardé 2012-300 du 5 mars 2012 (art L. 1121-1, *alinéa 3* du Code de la Santé Publique) et a reçu un avis favorable du CPP Ouest 3 en date du 15 octobre 2019. La collection biologique est déclarée auprès du ministère de la recherche sous le numéro DC2009-929 bien que cette dernière est exempte de déclaration dans le cadre de la Loi Jardé. La collection biologique doit être utilisée aux seules fins prévues par l'information au patient (cf. « documents associés à la procédure »).

3. Conditions d'accès aux échantillons biologiques

Le demandeur aura au préalable déposé son projet scientifique auprès du centre de référence qui relayera la demande au comité scientifique du CR composé de l'ensemble des membres du centre coordonnateur, du centre constitutif et des centres de compétence (www.aplasiemedullaire.com) en dehors des réunions bi-annuelles le cas échéant. Le projet scientifique comprendra un protocole rédigé dont le plan est celui proposé par le Health Data Hub (<https://www.health-data-hub.fr/starter-kitll>). Il est demandé que chaque projet qui utilise des données secondaires issues de RIME y compris les échantillons biologiques et qui relève de la Loi Informatiques & Libertés soit soumis à un comité éthique local ou au comité CEEI de l'INSERM. Le CR évaluera en amont sa conformité réglementaire et inscrira le projet, une fois accepté, sur le site internet conformément à l'information délivrée au patient : « *Les projets de recherche menés à partir de l'observatoire RIME sont enregistrés et consultables avant leur mise en œuvre sur le site internet [www.aplasiemedullaire.com /patients/observatoire](http://www.aplasiemedullaire.com/patients/observatoire) RIME-études secondaires* ».

4. Traçabilité du déstockage des échantillons biologiques

Avant tout déstockage d'échantillons biologiques une fois le projet avalisé, le demandeur complétera le « Formulaire de déstockage des échantillons biologiques » qu'il devra adresser au chef de projet du centre de référence pour validation. Une fois ce document complété, celui-ci sera transmis par le centre de référence au laboratoire Aplasia du Pr Soulier avec, en copie, le demandeur pour procéder au déstockage des échantillons dans un délai convenu en préalable par les deux parties. Une fois le déstockage réalisé, le document sera retourné par le laboratoire au chef de projet afin que le tableau de suivi des échantillons biologiques soit mis à jour par l'équipe du CR (fichier Excel/ commons/ groupe de travail/aplasie_medullaire/registre RIME/suivi des inclusions/tableau suivi Biobanque. Le document de traçabilité sera conservé dans le commons du CR.

5. Modalités d'envoi des échantillons biologiques

Le laboratoire assure la mise à disposition des échantillons congelés en culots secs ou DMSO dans un délai raisonnable. Les frais de conditionnement et d'envoi devront être pris en charge par le demandeur. La bonne réception des échantillons biologiques sera confirmée à l'aide du document joint à l'envoi au CR.

Pour des envois hors France, une autorisation d'export auprès de la DGOS est nécessaire. Cette demande est faite par le gestionnaire de la collection biologique et les informations nécessaires à cette demande seront apportées obligatoirement par le demandeur.

6. Devenir des échantillons déstockés

Si la totalité de l'échantillon biologique n'a pas été utilisé dans le cadre du projet scientifique objet de sa mise à disposition par le CR, celui-ci sera restitué au laboratoire d'origine ou détruit par le porteur du projet scientifique (A la fin de la recherche, le demandeur porteur du projet devra transmettre au CR le devenir de chacun des échantillons cédés) mais en aucun cas il ne peut être utilisé à d'autres fins que celles décrites par le dit « projet scientifique » et que celles pour lesquelles il a été conservé et en accord avec l'information initiale du patient. La responsabilité incombera au seul porteur du projet pour une toute autre utilisation.

7. Valorisation de centre de référence

Il est demandé au demandeur, porteur du projet, de faire mention de l'utilisation de la collection RIME. Le centre de référence doit apparaître dans les auteurs au regard de la contribution des centres dans le projet concerné.