



EHESP

Directeur d'hôpital

Promotion : **2021 – 2022**

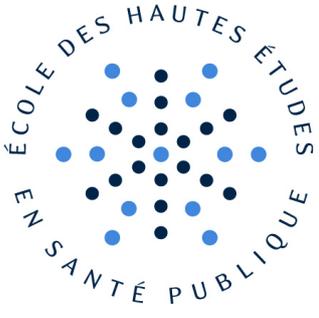
Date du Jury : **octobre 2022**

**La labellisation des centres de référence
maladies rares**

Enjeux et perspectives

**L'exemple du GHU AP-HP. Centre Université
Paris Cité**

Nicolas RIFFET-VIDAL



EHESP

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier vivement mon directeur de mémoire, Vincent Vauchel, pour sa disponibilité et son aide tout au long de ce travail.

Maya Vilayleck qui m'a insufflé l'idée et l'envie de m'intéresser aux maladies rares ainsi que Pascale Finkelstein, ma maîtresse de stage, qui m'a soutenu dans mon projet d'y consacrer un mémoire.

Hélène Cart-Grandjean et Véronique Richard, auprès desquelles j'ai forgé et consolidé tout au long de mon stage de direction les connaissances essentielles à cette entreprise de synthèse.

Le Pr Christine Bodemer, pour avoir partagé avec moi son expertise indiscutable sur ce sujet.

Le Dr Annie Harroche, qui a apporté des précisions utiles à la compréhension de l'organisation des centres de ressources et de compétences.

Le Dr Pierre Taupin, à qui j'adresse ma profonde gratitude pour ses conseils éclairés qui m'ont permis de mieux comprendre les aspects les plus techniques qui sont abordés dans ce mémoire.

Kévin Tortet, pour sa relecture attentive et son indulgente critique.

Le Dr Rémi Flicoteaux et Laurence Rolland-Burger, dont les explications ont nourri les réflexions finales de ce travail.

Je remercie enfin Claudie Laurent pour son inépuisable bienveillance et l'appui moral si précieux qu'elle m'a au quotidien prodigué alors que j'écrivais ces lignes.

Sommaire

Introduction.....	1
1. La labellisation des centres de référence maladies rares, une procédure qui reconnaît et structure une expertise.....	5
1.1 Les centres de référence maladies rares, clefs de voûte d'une politique publique incrémentale et innovante.....	5
1.1.1 <i>Une politique planificatrice visant à lutter contre l'errance diagnostique, développer les parcours, favoriser la recherche et la coordination et faciliter l'accès aux traitements et à l'innovation.....</i>	6
1.1.2 <i>Une hiérarchie des centres de référence qui répond à une logique de missions.....</i>	9
1.2 La labellisation des centres de référence, une procédure de sélection quinquennale qui ouvre droit à des financements dédiés	13
1.2.1 <i>Un label attribué selon des critères territoriaux, des seuils de valorisation d'activité et des règles de gouvernance dont la candidature doit être portée par le centre, la filière et l'établissement de santé</i>	13
(i) Des critères territoriaux	13
(ii) Des missions à valoriser selon des seuils spécifiques	14
(iii) Organisation de la gouvernance.....	17
(iv) Modalités de candidature et évaluation	17
1.2.2 <i>Un financement par dotation en deux tranches complémentaire à la T2A destiné à permettre aux centres d'effectuer leurs missions.....</i>	19
2. La labellisation des centres de référence maladies rares, une opportunité de rééquilibrer territorialement l'offre et les financements	25
2.1 Un nouveau plan et une nouvelle répartition des centres sur le territoire dont la distribution des ressources obéit à des règles internes disparates	25
2.1.1 <i>Une répartition des centres de référence maladies rares répondant aux orientations stratégiques d'un nouveau PNMR.....</i>	26
2.1.2 <i>Une répartition hétérogène des ressources selon les établissements : un défaut d'harmonisation des règles de frais de gestion et de saisi de l'activité.....</i>	29
(i) Des politiques de frais de gestion hétérogènes	29
(ii) Des modalités de saisie de l'activité qui accroissent les disparités de ressources.....	31
2.2 Valoriser davantage l'activité des centres de référence par de nouvelles modalités de financement, l'homogénéisation des frais de gestion et des règles de codage.....	33
2.2.1 <i>L'harmonisation des frais de gestion et un codage adapté aux parcours spécifiques des patients atteints de maladies rares</i>	33
2.2.2 <i>Une évolution des modalités de financement en phase avec les charges en soins et en coordination des CRMR.....</i>	35

Conclusion.....	39
Bibliographie.....	41
Liste des annexes	I

Liste des sigles utilisés

- ALD** : Affection de Longue Durée
- AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- ARC** : Attaché de Recherche Clinique
- ARS** : Agence Régionale de Santé
- AVIESAN** : Alliance Nationale pour les Sciences de la Vie et de la Santé
- BaMaRa** : Banque Nationale des données Maladies Rares
- BNDMR** : Banque Nationale des Données Maladies Rares
- CCMR** : Centre de Compétences Maladies Rares
- CNCL** : Comité National Consultatif de Labellisation
- CRC** : Centre de Ressources et de Compétences
- CRMR** : Centre de Référence Maladies Rares
- CSL** : Comité de Suivi de la Labellisation
- DGOS** : Direction Générale de l'Offre de Soins
- DIU** : Diplôme Inter-Universitaire
- DPI** : Dossier Patient Informatisé
- DREES** : Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques
- DU** : Diplôme Universitaire
- EMA** : Agence Européenne du Médicament (*European Medicines Agency*)
- ENC** : Etude Nationale des Coûts
- ERN** : *European Reference Network*
- ETP** : Education Thérapeutique
- FIMARAD** : Filière de Santé Maladies Rares Dermatologiques
- FSMR** : Filière de Santé Maladies Rares
- GHU** : Groupe Hospitalo-Universitaire
- HC** : Hospitalisation Complète
- HCERES** : Haut Conseil de l'Evaluation de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur
- HCL** : Hospices Civils de Lyon
- HCSP** : Haut Conseil de la Santé Publique
- HDJ** : Hospitalisation de Jour
- LFSS** : Loi de Financement de la Sécurité Sociale
- MAGEC (CRMR)** : Maladies Rares de la Peau et des Muqueuses d'Origine Génétique
- MCU-PH** : Maître de Conférence-Praticien Hospitalier
- MESRI** : Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation
- MHEMO (CRMR et filière)** : Maladies Hémorragiques Constitutionnelles

MHM : Maladies Héritaires du Métabolisme
MIG : Mission d'Intérêt Général
MSS : Ministère de la Santé et des Solidarités
PCMEL : Président(e) de la Commission Médicale d'Etablissement Locale
PFMG : Plan France Médecine Génomique
PIRAMIG : Pilotage des Rapport d'Activité des Missions d'Intérêt Général
PNDS : Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins
PNMR : Plan National Maladies Rares
PU-PH : Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
SAMA : Syndrome d'Activation Mastocytaire
SIGAPS : Système d'Interrogation, de Gestion et d'Analyse des Publications Scientifiques
SIGREC : Système d'Information et de Gestion de la Recherche et des Essais Cliniques
SLA : Sclérose Latérale Amyotrophique
TEC : Technicien d'Etude Clinique
T2A : Tarification à l'Activité

Introduction

Le 16 mai 2022, le décret n°2022-821 relatif à la labellisation des centres de référence maladies rares et des filières de santé maladies rares était publié au journal officiel, installant ainsi, par un texte dédié, cette procédure dans le paysage réglementaire français. En effet, jusqu'alors seule une note d'information de la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) datant de 2018¹ décrivait les missions et périmètres des centres de référence, de compétences et des filières de santé dans le domaine des maladies rares. Le décret rappelle ce que sont les centres de référence et les filières de santé maladies rares et fixe la durée de la labellisation à 5 ans par arrêté.

Un centre de référence maladies rares (CRMR) désigne le rassemblement d'une équipe médicale hautement spécialisée ayant développé une expertise avérée pour une maladie ou un groupe de maladies rares dans le domaine des soins, de la recherche, de la prévention, de l'enseignement et de la formation. Cette équipe intègre également des compétences paramédicales, médico-sociales, psychologiques, sociales ou éducatives. Les CRMR sont multi-sites, ils comprennent un site « coordonnateur » et un ou plusieurs sites « constitutifs » voire un ou plusieurs centres de « compétence ». A cette classification s'ajoutent les « centres de ressources et de compétences » (CRC) pour certaines filières spécifiques comme la mucoviscidose. Les filières de santé maladies rares (FSMR) sont définies par le décret du 16 mai comme un regroupement d'équipes chargées de « coordonner l'action des centres de référence maladies rares et de l'ensemble des acteurs œuvrant dans le domaine de la maladie ou du groupe de maladies rares concerné ».

En 2022 en France, on compte 473 centres de référence et de ressources et de compétences et plus de 1800 centres de compétences. Les FSMR sont quant à elles au nombre de 23. Par ailleurs, plus de 220 associations de personnes malades travaillent en lien étroit avec ces acteurs aussi bien sur l'information des familles, la participation aux comités d'éthique ou encore à l'accès aux aides sociales. Enfin, ce maillage national s'insère dans les 24 réseaux européens de référence (ERN) rassemblant des experts de plusieurs pays afin de partager leurs connaissances et leurs expertises sur des groupes de maladies rares.

L'année 2023 sera marquée par le début de la nouvelle période de labellisation pour 5 ans des CRMR et des FSMR. L'obtention du label est absolument essentielle afin de

¹ Note d'information interministérielle n°DGOS/DIR/DGRI/2018/218 du 19 septembre 2018

construire des parcours de soins spécifiques et être reconnu et identifié sur le territoire comme centre de référence pour ainsi faciliter l'orientation des patients et de leur famille. La labellisation ouvre par ailleurs droit à des financements au titre de la mission d'intérêt général (MIG) « centres de référence pour la prise en charge des maladies rares » dédiés à permettre aux CRMR de remplir les missions qui leurs sont dévolues. En effet, la labellisation implique des obligations de la part des centres de référence en matière d'expertise clinique, d'animation du réseau, d'activité de recours, de recherche, d'enseignement et de formation.

Dans la perspective de cette nouvelle campagne de labellisation, de nombreux enjeux se posent à l'échelle nationale et par conséquent pour chaque établissement de santé qui accueille un ou plusieurs centres de références.

Enjeux territoriaux et d'accès à l'expertise d'abord, avec les modifications de la carte du réseau qu'entraîneront les décisions de labellisation de nouveaux centres, de relabellisation de centres existants ou de rejet de la candidature d'autres centres. La concentration historique des centres de référence à Paris a par exemple justifiée, lors de la campagne précédente, un début de rééquilibrage en régions du nombre de centres coordonnateurs et constitutifs dans un souci d'accessibilité à l'expertise au plus proche du patient et de sa famille.

Des enjeux financiers ensuite, qui sont directement intriqués à la topologie territoriale et au nombre définitif de centres de référence labellisés. En effet, la MIG étant à enveloppe fermée, la hausse du nombre de centres conduit mécaniquement à la baisse de la part variable² de la dotation pour chacun d'entre eux et donc *in fine* des moyens à leur disposition pour remplir leurs missions. Il y a donc, dans la politique d'expansion du réseau, un potentiel risque d'effet ciseau.

Ces enjeux nationaux se déclinent dans chaque établissement disposant de centres de références et centres de compétences. En matière d'offre et de structuration territoriale du réseau, un hôpital peut avoir pour objectif d'accroître son rayonnement dans le domaine des maladies rares et donc encourager des centres de compétence à devenir constitutifs, ou à briguer la coordination d'un CRMR par exemple. Le passage de centre de compétence à centre constitutif puis au rang de coordonnateur a également un impact sur le montant des financements attribués, dont une réforme entrera en vigueur pour l'année 2023 s'agissant du mode de calcul de la part variable de la MIG. Celle-ci est susceptible

² Les MIG F04, F05, F06 et F07 sur lesquelles nous reviendrons, sont constituées principalement de deux parts, l'une « fixe » pour chaque catégorie de centre, l'autre « variable » selon l'activité déclarée.

de modifier sensiblement les sommes dévolues aux centres selon la nature de leur activité (consultations, hospitalisation conventionnelle ou de jour...). En effet, la MIG est fondée sur des indicateurs précis d'activité, d'enseignement, de recherche et d'expertise dont la pondération change avec la réforme. De surcroît, les modalités de recueil de ces indicateurs ont récemment évolué, d'un système initialement déclaratif vers une remontée automatique des données qui implique désormais une saisie exhaustive par chaque centre de son activité pour percevoir une dotation équivalente à celle-ci. Cela est susceptible de générer des difficultés pour certains centres qui ne disposent pas nécessairement de suffisamment de ressources humaines pour réaliser ce travail particulièrement chronophage en raison des volumes parfois très importants à saisir et des contraintes techniques liées aux outils informatiques utilisés et aux règles de codage en vigueur. Enfin, des enjeux plus sensibles liés à l'hétérogénéité des pratiques en matière de frais de gestion, c'est-à-dire les charges induites par les CRMR au sein de l'établissement et imputées sur la MIG, conduisent à des inégalités de ressources entre les centres sur le territoire national et tendent à cristalliser les tensions entre la direction et la communauté médicale.

Le Groupe Hospitalo-Universitaire (GHU). AP-HP. Centre-Université Paris Cité présente la particularité de compter 99 centres de références et centres de compétences maladies rares, dont 21 coordonnateurs et 31 constitutifs, signe d'une activité d'expertise unique au bénéfice de l'accès à l'innovation pour les patients. A ce titre, il est un terrain d'analyse particulièrement pertinent pour la campagne de labellisation à venir et des enjeux qu'elle suscite.

L'octroi du label aux centres de référence maladies rares constitue une étape structurante en ce qu'elle renforce et entérine tous les cinq ans une politique de santé publique innovante à travers un réseau de plus en plus dense et spécialisé.

Dans quelle mesure la labellisation des centres de référence constitue-t-elle une opportunité pour rééquilibrer territorialement et financièrement l'offre de soins « maladies rares » ?

Fruits d'une politique innovante et incrémentale, les centres de références structurent l'offre de soins et la recherche dans le domaine des maladies rares (IA). Labélisés tous les 5 ans, ils bénéficient d'un financement spécifique en contrepartie d'obligations d'activité, d'enseignement, de recherche et de formation (IB).

Les enjeux territoriaux d'organisation du réseau ainsi que les risques financiers qui pèsent sur les centres de référence (IIA), plaident pour un rééquilibrage des ressources et

une uniformisation des modalités de répartition et de calcul de celles-ci sur le territoire (IIB).

1. La labellisation des centres de référence maladies rares, une procédure qui reconnaît et structure une expertise

En France, 3 millions de personnes sont touchées par une maladie rare dont la moitié sont des enfants de moins de 5 ans. A ce jour, ce sont plus de 7000 maladies rares qui ont été identifiées dont 80% sont d'origine génétique. Il est admis qu'une maladie est dite « rare » lorsqu'elle frappe moins de 1 personne sur 2000³. La plupart d'entre elles sont très souvent graves, chroniques voire invalidantes et sont responsables de 10% des décès des enfants de 1 à 5 ans en France. Pour répondre à cet enjeu de santé publique, l'Etat français a été le premier d'Europe à planifier une politique publique ambitieuse qui a permis de structurer le paysage actuel des centres de référence et des filières de santé maladies rares.

1.1 Les centres de référence maladies rares, clefs de voûte d'une politique publique incrémentale et innovante

Fruits du premier plan national maladies rares (PNMR), les CRMR sont aujourd'hui la clef de voûte de la politique de santé publique dans le domaine des maladies rares. Organisés selon une hiérarchie spécifique et coordonnés par des filières de santé qui s'inscrivent elles-mêmes dans un réseau européen, ils répondent à un cahier des charges précis et sont majoritairement concentrés dans les grandes villes dont Paris au premier chef. A ce titre, le GHU. AP-HP. Centre – Université Paris Cité est le groupe hospitalier qui dénombre le plus de centres coordonnateurs en France (21), principalement regroupés à l'hôpital Necker qui en comptabilise à lui seul 17 pour un total de 59 centres de référence et centres de compétences maladies rares sur ce seul site parmi les 99 identifiés sur le groupement. Cela s'explique fondamentalement par la nature des maladies rares, dont 80% sont d'origine génétique et frappent en conséquence à 75% des enfants, cœur de l'activité de l'hôpital Necker.

³ Les cancers rares et les maladies infectieuses rares ne sont pas retenues dans la définition française des « maladies rares ».

1.1.1 Une politique planificatrice visant à lutter contre l'errance diagnostique, développer les parcours, favoriser la recherche et la coordination et faciliter l'accès aux traitements et à l'innovation.

Les CRMR sont nés avec le premier PNMR (2005-2008) dont l'ambition était « d'assurer l'équité pour l'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge ». La France est alors le premier pays d'Europe à lancer une politique de santé publique structurante dans le domaine des maladies rares. Les objectifs fondateurs qui sont posés consistent à enrichir les connaissances des maladies rares, de partager l'information en s'organisant par réseaux, de favoriser le dépistage précoce, l'accès aux soins, l'accompagnement des patients et de leurs familles, de former les professionnels de santé et enfin de reconnaître la spécificité des maladies rares dans le cadre du dispositif des affections de longue durée (ALD). Ces orientations s'incarnent dans la centaine de centres de référence qui sont créés et chargés d'établir les diagnostics ainsi que de garantir une prise en charge adaptée et coordonnée des patients atteints de maladies rares. Un financement par une MIG dédiée en complément de la tarification à l'activité (T2A) leur est attribué et un comité national consultatif de labellisation (CNCL) est constitué pour rendre avis au ministre de la santé sur les centres à labelliser ou non. Aujourd'hui établis au nombre de 473, les centres de référence et de ressources et de compétences sont répartis sur l'ensemble du territoire français – y compris en outre-mer – auxquels il faut ajouter les plus de 1800 centres de compétence dont le rôle est d'assurer une prise en charge de proximité et de suivi.

Cette politique de réseaux se poursuit et s'amplifie dans le deuxième PNMR (2011-2016) avec la création des FSMR dont la vocation est d'organiser et d'animer la coordination des centres de référence et de compétence maladies rares. Concrètement, cela prend la forme d'une mutualisation des moyens d'animation des centres, d'aides à l'orientation des patients, de leurs familles et des médecins traitants vers les centres adaptés, d'organisation de la collecte de données cliniques et de coordination de la recherche autour d'un groupe de maladies rares. Avec actuellement 23 filières de santé en France, aux missions étendues et au rôle dans le cadre de la labellisation accru, elles embrassent chacune « un champ large et cohérent de maladies rares, soit proche dans leurs manifestations, leurs conséquences ou leur prise en charge, soit responsable d'une atteinte d'un même organe ou d'un système⁴ ». En outre, ce PNMR2 créé la Banque nationale des données maladies rares (BNDMR) afin de permettre la collecte des données cliniques recueillies dans les centres de référence et de compétence. Par ailleurs, on peut noter la simplification de la méthodologie d'élaboration des protocoles

⁴ Extrait du rapport d'activité 2020 des FSMR.

nationaux de diagnostics et de soins (PNDS) afin d'en accroître la production par les centres de référence, l'inclusion dans les critères de labellisation des points SIGAPS, ou encore la reconnaissance comme surcoût pour les établissements hospitaliers des consultations lourdes et pluridisciplinaires.

Le troisième PNMR (2018-2022) axe principalement ses orientations sur la lutte contre l'errance diagnostique, ainsi que notamment l'amélioration du parcours de soins, le renforcement du rôle des filières ainsi que l'émergence et l'accès à l'innovation.

Dans le domaine des maladies rares il faut compter un an et demi en moyenne pour poser un diagnostic et plus de cinq ans pour un quart des personnes qui en sont atteintes. De surcroît, une personne sur deux ne dispose pas d'un diagnostic précis de sa maladie. Cette errance diagnostique, qui concerne principalement des formes atypiques de maladies connues ou dont la cause génétique n'a pas encore été identifiée⁵, génère de l'anxiété pour le patient ainsi que sa famille et entraîne un risque de perte de chance. Le PNMR3 suggère donc notamment de systématiser les réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) dans les CRMR et de constituer un registre national des personnes en impasse diagnostique à partir de la BNDMR.

Un autre axe de travail consiste à améliorer le parcours de soins en sensibilisant et en formant les professionnels à une annonce du diagnostic adaptée, à faciliter l'accès à l'éducation thérapeutique (ETP) ou encore à développer l'offre de télémédecine.

Par ailleurs, le rôle des FSMR est renforcé avec l'organisation de comités de pilotage réunissant FSMR, Ministère de la santé et des solidarités (MSS) et Ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation (MESRI). De plus, les établissements de santé disposant de nombreux CRMR sont invités à mettre en place des plateformes d'expertise maladies rares pour améliorer l'articulation inter-filières.

Enfin, le PNMR3 ambitionne d'élargir la gamme de traitements pour les maladies rares sur le marché ce qui, compte tenu des très faibles cohortes de patients et de la complexité et du coût des nouvelles thérapies géniques ou cellulaires, est un défi considérable malgré la preuve de leur efficacité.

Thérapies innovantes et maladies rares

Alors qu'à ce jour seules 10% des maladies rares bénéficient d'un traitement spécifique, l'innovation thérapeutique et la démocratisation de son accès sont des enjeux

⁵ « Aujourd'hui, 3200 gènes sont identifiés, permettant de définir la cause de 4500 maladies rares » - Extrait du PNMR3.

majeurs de santé publique pour les 350 millions de personnes atteintes par une maladie rare dans le monde, dont 25 millions en Europe et 3 millions en France.

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) du *Kaftrio* ainsi que sa récente extension à une partie des enfants dès 6 ans, a par exemple contribué de façon considérable à l'amélioration de la condition de vie d'environ 85% des personnes atteintes de la mucoviscidose. Ce nouveau traitement suspensif, qui représente une avancée comparable à celle des trithérapies utilisées contre le VIH, a été développé pour répondre aux besoins d'une cohorte de patients importante. A l'inverse, pour beaucoup d'autres maladies rares, la file active est bien plus réduite et incite moins les laboratoires pharmaceutiques à engager des moyens pour la recherche. D'où l'importance, pour pallier cette problématique, du partage de l'information et des connaissances disponibles via les ERN afin d'alimenter les bases de données diagnostiques et de prise en charge à plus large échelle.

En outre, le coût des thérapies innovantes représente un obstacle à l'accès à l'innovation pour les patients. Si le *Kaftrio*, coûte 200 000€ par patient et par an (pour un coût de production présumé bien inférieur⁶), d'autres molécules innovantes, qui concernent un nombre plus réduit de patients, sont beaucoup plus onéreuses. Le *Zolgensma* par exemple, est une thérapie génique pour le traitement de l'amyotrophie spinale, une maladie neuromusculaire rare provoquant une atrophie et une faiblesse musculaire. L'injection de l'ampoule – dont le coût est d'environ 2 millions d'euros – permet le rétablissement de la fonction nerveuse déficiente et une amélioration drastique de l'état des patients. En 2019, les parents de la première patiente ayant bénéficié de ce traitement ont été obligés de monter une collecte de fonds, car l'agence européenne du médicament (EMA) n'avait pas encore délivré son AMM, relançant ainsi le débat sur l'accessibilité aux soins innovants pour tous. Aujourd'hui, si cette thérapie est autorisée sur le sol européen, son coût demeure prohibitif pour la plupart des patients et pèse lourdement sur les finances publiques dans les systèmes de santé universels.

Alors que 50% des nouvelles thérapies géniques s'appliquent aux maladies rares et que leur ampleur est vouée à augmenter dans les années à venir, notamment pour les hémophilies et la drépanocytose, la démocratisation de leur accès par la réduction de leur coût est un défi pour les pouvoirs publics qui, en l'état actuel, ne disposent que de très peu de marges de manœuvre pour convaincre les industriels de réduire leurs prix,

⁶ La constitution des prix par les laboratoires n'étant pas dévoilée et la réglementation internationale n'imposant pas une transparence sur la répartition des coûts de la recherche et développement (R&D), de production et de distribution ainsi que les profits réalisés, il est actuellement très difficile de fixer un prix raisonnable à ces thérapies.

particulièrement dans le domaine des thérapies géniques où il existe peu ou pas de compétition entre les firmes pour réguler le prix du marché.

1.1.2 Une hiérarchie des centres de référence qui répond à une logique de missions

Les CRMR sont multi-sites, chacun d'entre eux est constitué d'un site coordonnateur et d'un ou plusieurs sites constitutifs. Ces derniers sont investis des mêmes missions (hormis celle de coordination) qu'ils exercent en association mais ne répondent pas aux mêmes seuils d'éligibilité, plus exigeants pour les premiers que les seconds.

Les centres constitutifs viennent compléter l'offre de soins en apportant leur expertise en matière de recours, de recherche ou de formation sur les maladies rares qui relèvent du CRMR. Les sites constitutifs sont également justifiés pour assurer une prise en charge pédiatrique ou adulte complémentaire de celle du site coordonnateur, mais aussi parfois en raison d'une file active particulièrement importante de patients sur le territoire ou de la diversité des maladies rares que le CRMR a dans son périmètre.

L'exemple du CRMR de la peau et des muqueuses d'origine génétique (MAGEC)

Le CRMR MAGEC est une structure experte dans les maladies génétiques à expression cutanée et dans le suivi de leur évolution chronique tout au long de la vie du patient. Parmi les 300 maladies génétiques de la peau aujourd'hui identifiées, le CRMR MAGEC s'occupe particulièrement de la prise en charge de maladies rares sévères et complexes comme les dysplasies ectodermiques et les génodermatoses.

Son organisation est atypique puisque, compte tenu du nombre de génodermatoses différentes et de la population importante que représentent ces maladies chroniques et orphelines, deux centres de références coordonnateurs multi-sites ont été créés : MAGEC-Nord coordonné par Necker et dont les sites constitutifs sont Cochin (AP-HP), Saint Louis (AP-HP), ainsi que les CHU de Dijon, Tours et Angers. Et MAGEC-Sud coordonné par Bordeaux avec pour sites constitutifs les CHU de Toulouse et Nice. Ces deux structures partageant le même réseau de 11 CCMR.

Ces centres de référence sont affiliés à la FSMR FIMARAD (filiale santé maladies rares dermatologiques) et au réseau européen de référence ERN SKIN.

Pour être désigné centre de référence, ceux-là doivent assurer 5 missions dont la description a été progressivement enrichie par les notes d'information interministérielles du 19 septembre 2018 et du 24 mai 2022 :

- **Une mission de coordination et d'animation du réseau** de soins en lien avec les CCMR et les CRC ainsi que des acteurs extrahospitaliers (structures médico-sociales et éducatives, associations de patients...). En collaboration avec la FSMR de rattachement et selon les orientations de cette dernière, le CRMR établit un plan d'actions propre au domaine d'expertise qui est le sien. Il participe également aux actions de l'ERN auquel il est rattaché.
- **Une mission d'expertise** qui est reconnue par le label qui lui est octroyé. Cette mission implique de la part du CRMR qu'il contribue à diffuser ses connaissances et conseiller les professionnels de santé – hospitaliers et de ville – toujours en lien avec les secteurs médico-sociaux, éducatifs, sociaux et les associations de patients. A ce titre, il est obligatoire pour un CRMR de renseigner la BNDMR et de participer à l'observatoire des traitements.
- **Une mission de prise en charge** à la fois de recours – justifiée par l'aura nationale et internationale que lui confère la labellisation pour diagnostiquer, prendre en charge et suivre des patients atteints d'une maladie rare –, et de proximité – en orientant et facilitant l'accès aux droits sociaux aux patients et à leurs aidants.
- **Une mission de recherche** qui consiste principalement à définir et réaliser des programmes de recherche dans le champ des maladies rares du centre en lien avec sa FSMR de rattachement et une ou plusieurs unités de recherche.
- Et enfin, **une mission d'enseignement et de formation**, toujours en lien avec la FSMR, destinée à faire rayonner l'expertise et diffuser les connaissances acquises à date sur les pathologies rares dont le centre est le référent.

Aux missions de prise en charge et de recherche sont fixés des seuils minimaux annuels d'activité et de publication qui déterminent, selon le palier retenu, l'éligibilité à la labellisation de centre coordonnateur ou constitutif. Les missions d'expertise, d'enseignement et de formation ainsi que de coordination doivent également être valorisées selon des modalités spécifiques dans le cadre de la labellisation ([partie 1.2.1](#)).

S'agissant de la gouvernance, un médecin coordonnateur et des médecins responsables désignés par arrêté ministériel pendant 5 ans (sauf situation exceptionnelle) pilotent respectivement le centre de référence coordonnateur ainsi que les sites constitutifs dont ils dépendent. Regroupant les CRMR et les CCMR (ou CRC) ainsi que

leurs différents partenaires (associations notamment), le « comité de gouvernance » est l'organe collégial de décision du CRMR.

Le rôle des associations de patients

Pour accomplir leurs missions, les CRMR travaillent en étroite collaboration avec les 220 associations représentant les patients atteints de maladies rares. Celles-ci participent de la bonne information des familles aussi bien en matière de choix thérapeutiques que d'aide à l'accès aux droits sociaux.

Elles participent aux comités éthiques qui passent en revue les projets de recherche ainsi que les essais cliniques.

Elles apportent leur soutien financier pour des projets de recherche, contribuent à la création et la gestion de bases de données, facilitent le recrutement des malades et le recueil de leur consentement pour s'engager dans des essais cliniques et participent au partage des résultats obtenus.

Leur rôle est significatif dans le processus de labellisation des centres de référence qui, obligatoirement, doivent accompagner leur dossier de candidature d'un courrier de soutien de ou des associations relevant du champ de maladies rares du CRMR concerné.

Par ailleurs, un représentant des associations de patients est membre du jury de labellisation et un autre siège à chaque comité de pilotage de la DGOS.

Enfin, ces associations sont regroupées au sein de l'Alliance maladies rares, association reconnue d'utilité publique fondée en 2000 dans le but de faire porter la voix de l'ensemble des acteurs associatifs auprès des pouvoirs publics, des professionnels de santé, de la recherche et de l'industrie pharmaceutique.

Troisième échelon dans la hiérarchie d'un CRMR, les centres de compétence veillent à garantir une prise en charge et un suivi de proximité des patients en lien avec le centre de référence coordonnateur dont ils dépendent. Toutefois, ceux-là peuvent également être rattachés à plusieurs CRMR. Sous l'autorité d'un responsable médical, ils regroupent également une équipe hospitalière spécialisée dans une maladie ou un groupe de maladies rares, ils sont en particulier investis d'assurer l'interface entre l'hôpital, la ville et

les secteurs médico-sociaux et éducatif de leur territoire. Ils ont, tout comme les centres de référence, l'obligation de renseigner la BNDMR.

Enfin, les centres de ressources et de compétences (CRC), équivalents des centres de compétences, sont spécialisés dans les filières relatives à la mucoviscidose et autres anomalies du CFTR⁷, aux maladies hémorragiques constitutionnelles, et à la sclérose latérale amyotrophique et autres anomalies du neurone moteur. Leur existence se justifie par les contraintes liées à la prise en charge de ces maladies qui nécessitent une coordination resserrée et une prise en charge de proximité sur tout le territoire ainsi que le maintien d'une ligne de garde permanente pour répondre aux urgences. Ces aspects justifient des effectifs médicaux et paramédicaux minimums ainsi que des MIG spécifiques, qui existaient déjà avant la création des CRMR et pour lesquelles les associations comme les professionnels sont très attachés.

L'exemple du CRC des maladies hémorragiques constitutionnelles (MHEMO)

Rattaché à la filière des maladies hémorragiques constitutionnelles, ce CRC est implanté à Necker et dépend fonctionnellement, mais pas médicalement, du centre de référence des Hospices Civils de Lyon (HCL), qui coordonne le réseau « Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation ».

Pour autant, de par son statut de CRC, il est également compétent dans le suivi et la prise en charge, principalement pédiatrique, des patients atteints de la maladie de Willebrand et de pathologies plaquettaires constitutionnelles, délivrant ainsi une expertise sur l'ensemble du champ de la filière MHEMO. Il est en outre spécialisé dans les thérapies innovantes et le traitement des complications articulaires (arthropathies).

Son activité est donc particulièrement importante pour un CRC avec une file active de plus de 1100 patients et un nombre de consultations et d'hospitalisation de jour (HDJ) cumulées largement supérieur (plus de 1600) au seuil de 150 fixé par les critères de labellisation.

Avec ses 99 centres de références et centres de compétences maladies rares, le GHU. AP-HP. Centre – Université Paris Cité est particulièrement concerné par la

⁷ *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*, une protéine dont la mutation du gène assurant son codage est responsable des symptômes de la mucoviscidose.

campagne de labellisation en cours. Dans le détail, sont regroupés sur le groupe hospitalier universitaire 21 centres coordonnateurs, 30 constitutifs, 2 ressources et compétences et 46 centres de compétences. Chaque catégorie répond à des critères d'éligibilité différents, dans leur nature et leur montant, évalués par le jury de labellisation qui statuera définitivement en mars 2023 sur le nombre total de centres labellisés.

1.2 La labellisation des centres de référence, une procédure de sélection quinquennale qui ouvre droit à des financements dédiés

Les centres de référence sont labellisés en vue de répondre à un besoin de santé sur le territoire en raison de leur capacité à apporter une expertise et une prise en charge cohérente pour une maladie ou un groupe de pathologies rares donné. De plus, leurs activités de recherche, de coordination, d'enseignement et de formation doivent également être valorisées afin d'obtenir la labellisation. De surcroît, des conditions encadrent la candidature à la coordination d'un centre de référence ainsi qu'à la fonction de responsable médical d'un centre constitutif, de compétence ou de ressources et compétences. La labellisation ouvre par ailleurs droit à des financements spécifiques sous forme de MIG – dont le mode de calcul évolue pour partie en 2023 – qui diffèrent dans leur nature et leur montant selon le centre.

1.2.1 Un label attribué selon des critères territoriaux, des seuils de valorisation d'activité et des règles de gouvernance dont la candidature doit être portée par le centre, la filière et l'établissement de santé

Fondamentalement, la présentation d'un projet de création d'un CRMR doit tirer sa justification d'un besoin et d'une rareté de l'expertise existante s'agissant d'une ou d'un groupe cohérent de maladies rares. A cette exigence s'ajoutent la complexité de la prise en charge et la nécessité de structurer un parcours de soins destiné à réduire l'errance diagnostique, assurer une prise en charge adaptée et un suivi au long cours de l'évolution de la maladie chez le patient.

(i) Des critères territoriaux

Les CRMR et CCMR sont rattachés à un seul établissement⁸ selon leur FINESS géographique et non pas à un groupement hospitalier. Ils sont toutefois supposés ne pas regrouper sur un même site l'ensemble des centres du réseau mais se répartir sur

⁸ Compte tenu de la mission de prise en charge des CRMR, les sites ne peuvent être des laboratoires ou des plateaux techniques d'imagerie médicale.

différents hôpitaux. Ainsi, un établissement ne peut pas abriter le centre coordonnateur et le centre constitutif voire un ou plusieurs centres de compétence ou CRC du même CRMR, même dans le cas où le CRMR dispose d'une valence pédiatrique et adulte sur un même site. Cela afin d'éviter une concentration trop forte des centres sur un territoire resserré et favoriser un maillage plus équilibré dans une logique d'accès aux soins élargie.

En outre, de moins en moins de CRMR sont mono-pathologiques mais regroupent au contraire un ensemble de maladies rares appartenant à la même thématique, bien qu'il existe des exceptions qui peuvent être justifiées par une prévalence importante de la maladie dans la population, comme la mucoviscidose par exemple.

(ii) Des missions à valoriser selon des seuils spécifiques

Lors de chaque campagne de labellisation, les CRMR doivent justifier dans leur dossier de candidature qu'ils assurent les 5 missions qui leur sont confiées. Selon la nature du centre (coordonnateur, constitutif, compétence, ressource et compétence), les attendus sont plus ou moins importants en fonction des missions :

- La mission de coordination est exclusivement propre aux centres coordonnateurs qui ont la charge de conduire des projets avec les centres de leur réseau qu'ils animent et organisent, en lien avec leur FSMR de rattachement et les associations.
- La mission d'expertise peut être valorisée par la rédaction de guides de bonnes pratiques et de PNDS ainsi que par la participation aux travaux de groupes de travail à l'échelle nationale, européenne ou internationale. Il n'est pas obligatoire d'avoir porté des PNDS pour obtenir la labellisation mais cela joue en la faveur de la candidature.
- La mission de prise en charge est valorisée par des critères d'activité (consultations, HDJ, HC, file active) des programmes d'ETP, des partenariats avec les territoires ultra-marins et l'implication dans les RCP. Les seuils varient selon que le centre est coordonnateur ou constitutif (les CCMR ne sont pas soumis à ce critère). Ainsi, pour les premiers, il est nécessaire de recueillir chaque année *a minima* 300 consultations et/ou HDJ s'agissant des maladies rares pour lesquelles le centre est labellisé, et de comptabiliser une file active d'au moins 150 patients distincts. Pour les seconds, le seuil minimal de consultations et/ou d'HDJ est fixé à 150 et la file active à 75 patients. Dans sa note d'information du 24 mai 2022, la DGOS a cependant assoupli ce critère pour les centres de référence n'atteignant

pas ces seuils en raison d'une prévalence trop faible de la maladie rare dont ils sont en charge et de la spécificité de la prise en charge requise. C'est notamment le cas des dermatoses bulleuses toxiques et toxidermies graves comme le syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson (SJS-TEN). Celui-ci se caractérise par la destruction brutale de la couche superficielle de la peau et des muqueuses entraînant la nécrose et le détachement de l'épiderme et de l'épithélium. Avec une incidence pédiatrique de 5,5 par million d'enfant pour le SJS et de 0,5 pour le syndrome de Lyell, les hospitalisations sont longues, les soins complexes, douloureux et pluriquotidiens et nécessitent l'intervention de différentes spécialités.

- La mission de recherche se valorise par la production scientifique de l'équipe constituant le CRMR (rang auteurs, facteur d'impact, score SIGAPS), les travaux présentés lors de congrès nationaux et internationaux, l'implication – en tant qu'investigateur principal ou participant – à des projets de recherche, le développement de brevets pour des dispositifs médicaux innovants ou encore la participation à des essais cliniques pour des thérapies innovantes (score SIGREC). Comme pour la mission de prise en charge, des seuils planchers sont fixés s'agissant des publications des CRMR. Pour les centres coordonnateurs, sur la période 2017-2022, au moins trois publications doivent compter un membre de l'équipe en premier ou dernier auteur. De plus, le CRMR doit être investigateur principal pour au minimum deux projets de recherche financés⁹. S'agissant des centres constitutifs, sur la même période, les seuils sont respectivement fixés à deux et un.
- La mission d'enseignement et de formation peut être valorisée par les enseignements dispensés dans le cadre des diplômes universitaires (DU), interuniversitaires (DIU) ou encore de formations européennes, universitaires et de publications pédagogiques. Cela ne représente pas une obligation pour obtenir la labellisation mais aura un impact sur le financement ([partie 1.2.2](#)).

Concernant les CCMR, les exigences relatives aux missions qui leur sont dévolues sont minorées. Ainsi, pour la mission de prise en charge, il n'y a pas de critère de consultation ou d'HDJ, mais simplement une file active de 25 patients et une reconnaissance de leur expertise par le CRMR coordonnateur de rattachement.

⁹ « Ou responsable d'axe thématique dans un projet financé national, européen ou international » - Note d'information du 24 mai 2022.

S'agissant des trois filières spécifiques, les seuils varient selon que le centre est coordonnateur, constitutif ou CRC :

- Pour la mucoviscidose les seuils de prise en charge sont identiques à ceux des centres coordonnateurs et constitutifs. En revanche, la file active minimale est fixée à 50 patients pour les CRC.
- Pour la SLA et autres anomalies du neurone moteur, le nombre minimal de consultations et/ou d'HDJ est de 400 et la file active de 200, aussi bien pour les centres coordonnateurs que constitutifs. Pour les CRC, la file active minimale est de 50 patients.
- Pour l'hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation ou la maladie de Willebrand, les centres coordonnateurs doivent comptabiliser 500 consultations et/ou HDJ, avoir une file active de 400 patients minimum et effectuer au moins 200 visites dans le registre France Coag en 2021 pour toutes les maladies hémorragiques constitutionnelles. Pour les centres constitutifs, les seuils sont respectivement de 375, 300 et 150.
- Pour les pathologies plaquettaires constitutionnelles, les centres coordonnateurs doivent comptabiliser 400 consultations et/ou HDJ, avoir une file active de 200 patients au minimum et effectuer au moins 200 visites dans le registre France Coag sur l'année 2021 pour le même périmètre que les CRMR de la filière précédente. S'agissant des centres constitutifs, les seuils sont respectivement de 150, 100 et 150. Pour les trois pathologies prises en charge dans le champ des maladies hémorragiques constitutionnelles, les CRC sont dans l'obligation de comptabiliser 150 consultations et/ou HDJ, avoir une file active de 100 patients des trois pathologies et avoir effectué 50 visites sur le registre France Coag en 2021. Des exceptions sont possibles pour labelliser un CRC malgré le fait qu'il ne satisfasse pas aux seuils définis selon la nécessité d'établir un maillage territorial spécifique. Par ailleurs, comme pour les CCMR, tous les CRC de ces trois filières doivent, tout comme les CCMR, être reconnus comme experts par le centre coordonnateur.

La valorisation des missions de recherche, de coordination, d'expertise, d'enseignement et de formation des CRMR des trois filières spécifiques sont identiques aux autres filières maladies rares.

(iii) Organisation de la gouvernance

Les CRMR sont pilotés par un responsable médical qui doit être professeur des universités-praticien hospitalier (PU-PH), maître de conférence-praticien hospitalier (MCU-PH) ou bien praticien hospitalier à temps plein. Pour les professeurs consultants, au-delà de 68 ans il n'est plus possible de poursuivre une activité de médecin coordonnateur. Par ailleurs, Il n'est désormais plus possible d'être responsable médical de plusieurs centres de référence faisant partie de la même filière de santé maladies rares.

Les procédures de succession d'un médecin responsable sont identiques au sein des CRMR et des CCMR ou de CRC. Elles consistent pour le médecin responsable à adresser à la direction de son établissement un courrier de cessation de fonction éventuellement assortie d'une proposition de successeur. Celui-ci doit être reconnu comme spécialiste dans la thématique du centre et motiver son projet pour ce dernier s'agissant des 5 missions détaillées ci-dessus. Le directeur de l'établissement émet un avis, ainsi que les centres constitutifs – s'il s'agit d'un centre coordonnateur – et du centre coordonnateur du CRMR – s'il s'agit d'un centre constitutif, de compétence ou CRC. La FSMR et les associations émettent également un avis. Enfin, la DGOS désigne pour 5 ans le responsable du centre après avoir recueilli l'avis du comité de labellisation.

Les FSMR ont également à leur tête un médecin coordonnateur, obligatoirement PU-PH, qui est ou a été responsable médical d'un centre de référence. Sa candidature est portée par le comité de gouvernance de la FSMR devant la DGOS.

(iv) Modalités de candidature et évaluation

Dans la perspective de la prochaine labellisation, les candidatures devront être déposées avant le 13 octobre 2022 pour une publication des résultats en mars 2023. Les notes d'information du 24 mai 2022 détaillent les modalités de soumission des dossiers qui impliquent notamment, pour les centres coordonnateurs et constitutifs, un avis du directeur d'établissement cosigné avec le PCME, le chef de pôle et le chef de service ainsi que des associations de patients. La FSMR de rattachement du CRMR motive également la candidature en donnant un avis sur les cinq missions dévolues au centre de référence. En pratique, il est incontournable de disposer d'un avis favorable de celle-ci pour déposer un dossier car, comme évoqué plus haut, c'est à son échelle que se décident les orientations stratégiques du réseau et donc du maillage territorial le plus pertinent.

Les dossiers sont évalués en deux temps, d'abord par un comité d'experts organisés en sous-groupes de 3 personnes par FSMR (un clinicien, un chercheur ou enseignant-chercheur, un référent dans l'organisation des parcours de soins). Ensuite, un jury composé de 10 membres¹⁰ se réunira pour évaluer une seconde fois les candidatures. C'est la DGOS qui décide *in fine* de la labellisation ou non et le comité de suivi de labellisation (CSL) qui évalue durant les 5 ans les activités de soin, de recherche et de formation des centres labellisés et propose des évolutions en matière de financement, de périmètre géographiques et/ou thématiques des centres ainsi que pour les futurs appels à projets pour la labellisation des centres et des filières.

Au GHU AP-HP. Centre – Université Paris Cité : un dialogue préparatoire à la labellisation avec les CRMR

En vue de préparer la constitution des dossiers pour l'appel à projet national de labellisation des centres de référence, le GHU. Centre a organisé des échanges avec tous les CRMR volontaires entre avril et juin. Etaient présents le Directeur du GHU, la Présidente de la commission médicale d'établissement locale (PCMEL), certaines directions fonctionnelles – selon qu'elles étaient concernées ou non par les enjeux à l'ordre du jour –, ainsi qu'un représentant de la commission maladies rares et un membre de la plateforme d'expertise maladies rares.

Ces réunions ont permis aux médecins coordonnateurs et responsables de centres constitutifs de présenter l'historique de leur CRMR, l'activité clinique et de recherche, les projets dans le cadre de la future labellisation ainsi que les éventuelles difficultés qu'ils pourraient rencontrer à cette occasion. Tous ces éléments étaient compilés dans une fiche dédiée à chaque centre et la synthèse des échanges, des besoins exprimés et de la stratégie retenue inscrite dans un fichier de suivi.

Au total, parmi les 53 centres financés sur le GHU, ce sont 42 CRMR qui ont souhaité participer, signe d'une réception favorable de cette démarche par la communauté médicale. La gouvernance du GHU a ainsi pu dresser un panorama à jour de la situation de chaque CRMR et de leurs objectifs pour la labellisation à venir.

¹⁰ Incluant deux « cliniciens et enseignants-chercheurs, un directeur d'hôpital, un représentant des ARS, un doyen de faculté de médecine, un membre du Haut conseil de la santé publique (HCSP), un membre du Haut conseil de l'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur (HCERES), un représentant d'association de malades et deux animateurs de FSMR » - extrait de la note d'information du 24 mai 2022.

La commission maladies rares est chargée de coordonner l'ensemble des CRMR du GHU. Elle a été créée en 2018 et regroupe 10 membres médicaux représentant des CRMR chargés de mettre en œuvre la feuille de route relative aux maladies rares décrite dans le projet médical et de recherche du GHU qu'elle a défini.

Les plateformes d'expertise maladies rares, qui regroupent les centres de référence, laboratoires, unités de recherche et associations de patients, sont destinées à améliorer l'articulation inter-FSMR et inter-CRMR au sein de ou des établissements de santé de leur périmètre. Leurs missions consistent plus précisément à partager l'expertise à leur échelon, compléter les bases de données, soutenir l'innovation, fluidifier les liens entre les CRMR, leurs correspondants locaux et les personnes malades, et enfin améliorer la visibilité des centres labellisés à l'échelle de leur établissement de santé ou du groupe hospitalier auquel elles appartiennent. Labellisées par la DGOS, on en comptabilise 19 en métropole auxquelles il faut rajouter 4 plateformes de coordination en outre-mer, créées pour identifier les experts locaux et orienter les personnes malades.

1.2.2 Un financement par dotation en deux tranches complémentaire à la T2A destiné à permettre aux centres d'effectuer leurs missions

Les prises en charge par les CRMR des patients atteints de maladies rares conduisent souvent à des durées de séjour majorées en hospitalisation et des consultations longues et associant plusieurs professionnels. Afin d'effectuer leurs missions et de compenser les surcoûts ainsi générés, les services relevant des CRMR ainsi que des CRC¹¹, sont financés, en plus de la tarification à l'activité par 4 MIG déléguées annuellement en 1^{ère} circulaire budgétaire par la DGOS aux Agences régionales de santé (ARS) qui les notifient ensuite aux établissements. Il s'agit des MIG :

- MIG F04 : ensemble des CRMR labellisés
- MIG F05 : Centres maladies hémorragiques constitutionnelles labellisés
- MIG F06 : Centres mucoviscidose labellisés
- MIG F07 : Centres sclérose latérale amyotrophique labellisés

Sur toute la durée du PNMR3 (2018-2022), ces 4 MIG finançaient 473 centres dont 388 CRMR (coordonnateurs/constitutifs) et 85 CRC à hauteur de 130,4M€.

¹¹ Les CCMR ne perçoivent pas de financement spécifique par dotation.

Autres financements annuels par MIG dédiés aux maladies rares

Quatre autres enveloppes MIG complémentaires prévues dans le PNMR3 sont déléguées indirectement aux CRMR en 2^{ème} et 3^{ème} circulaire budgétaire. La MIG F17 dédiée aux FSMR (13,9M€ sur la durée du plan) ; la MIG F21 « plateformes d'expertise maladies rares » pour en financer la création et le fonctionnement (2,3M€) ; la MIG F22 « Base de données maladies rares » destinée à financer la constitution d'un registre de patients en impasse diagnostique à partir de la BNDMR, la coordination du parcours de soins en amont de la saisine des plateformes génomiques et la création d'un observatoire des traitements (6,3M€) ; ainsi que la MIG F23 « d'appui à l'expertise » ayant vocation à financer la production de PNDS, de programmes d'ETP, la collaboration avec les ERN et des outils de RCP (6,6M€).

Au total, avec les revalorisations du Ségur de la santé en 2021, ce sont donc 159,5M€ par an (contre 147,6M€ initialement) qui ont été attribués au PNMR3.

Depuis 2017, les MIG F04, F05, F06 et F07, qui sont toutes à enveloppe fermée, se distinguent en deux parts : fixe et variable, qui varient selon la nature du centre et de son activité. Le coefficient géographique s'applique à chacune de ces parts.

Le montant de la part fixe dépend de la nature du centre :

- Site coordonnateur : 120 000€ auxquels s'ajoute une part modulable selon le nombre de sites constitutifs (20 000€ entre 1 et 2 sites, 40 000€ entre 3 et 5 sites, 60 000€ au-delà de 6 sites) ;
- Site constitutif : 100 000€ ;
- CRC : 30 000€ et 100 000€ pour la filière mucoviscidose.

La part variable est fonction de l'activité du centre. Ses modalités de calcul sont actuellement en révision dans le cadre de la campagne de labellisation en cours. Dans le modèle actuel, seule l'activité déclarée pour l'année N-1 fait référence et 3 indicateurs sont pondérés pour aboutir au montant définitif. Il s'agit :

- De la file active de patients (entre 2 et 8 points) ;
- Du nombre de points SIGAPS (entre 1 et 4 points) ;
- De l'existence ou non de RCP (entre 0 et 2 points).

La pondération dépend du quartile d'appartenance du centre. Celui-ci est recalculé chaque année une fois les données d'activité (au sens large) de tous les centres colligées, entraînant ainsi potentiellement un changement de quartile du centre en fonction du décalage entre l'augmentation ou la baisse de son activité par rapport à celle de tous les autres centres. L'objectif est de répartir la part variable entre centres à l'activité plus ou moins identique en proportion afin d'éviter des distorsions dans la pondération de son calcul et ainsi ne pas privilégier les plus gros centres par rapport aux plus petits.

Cependant, les indicateurs ainsi que l'année de référence retenue pour calculer la part variable évoluent à compter de 2023. En effet, dans la lignée des recommandations du rapport au Parlement sur le financement et l'évolution du financement des CRMR, désormais ce ne sont plus seulement les données d'activité de l'année N-1 qui sont prises en compte mais celles des deux dernières années cumulées pour une part variable qui sera fixe sur deux ans pour davantage de visibilité sur les moyens alloués aux centres. Toutefois, compte tenu de la chute de l'activité hospitalière liée à la crise sanitaire¹², et afin de ne pas grever les financements des CRMR et CRC, en particulier ceux présents en Île-de-France et dans l'Est de la France, la DGOS a retenu que seront exceptionnellement prises en compte pour l'année 2023 non pas les données d'activité de 2021 et 2020 mais uniquement celles de 2019.

Par ailleurs, la liste des indicateurs de la part variable s'allonge dans le but de valoriser plus finement les spécificités de chaque centre. Ainsi, conformément à ce que préconisait la mission du Parlement précitée, le calcul de la part variable intégrera dorénavant le volume d'hospitalisation complète et de jour, de consultations, d'avis d'expert ainsi que la coordination par le centre de DU et/ou DIU. La proportion de chaque indicateur dans la pondération totale évolue sensiblement à la hausse comme à la baisse selon les indicateurs. Ainsi, par exemple, les points SIGAPS représentent 25% de l'enveloppe dans le futur modèle contre 29% dans l'actuel. Le tableau n°1 ci-dessous présente dans le détail les changements entre l'ancien et le nouveau modèle.

¹² La DREES enregistre en 2020 un recul de 23,5% du nombre de journées d'hospitalisation partielles et de 12,4% pour les hospitalisations complètes – Les établissements de santé (2022).

Tableau n°1 : Ancien et nouveau modèle de la part variable de la MIG F04

	Ancien modèle de la MIG F04 (CRMR)		Nouveau modèle Calcul de la part variable à compter de 2023	
Activité	File active (quartiles)	57%	File active (quartiles)	30%
			Consultations (quartile)	12,5%
			HC + HDJ (quartiles)	12,5%
			Avis d'expert (quartiles)	5%
			Total	60%
Enseignement et recherche	Points SIGAPS	29%	Points SIGAPS	23%
			Coordination de DU/DIU par le centre (oui/non)	2%
			Total	25%
Expertise	RCP (oui/non sans tenir compte du volume)	14%	Nombre de RCP nationales auxquelles le CRMR participe et donnant lieu à un compte rendu écrit et diffusé de RCP (quartiles)	5%
			Nombre de RCP locales et ou régionales dont le CRMR est l'organisateur et donnant lieu à un compte rendu écrit et diffusé de RCP (quartiles)	10%
			Total	15%
TOTAL				100%

* *

Les CRMR, créés au milieu des années 2000 avec le premier PNMR, se sont largement imposés comme les piliers de l'offre de soins « maladies rares » sur tout le territoire français. Organisés en réseaux selon une hiérarchie répondant à une logique de missions, ils sont labellisés tous les 5 ans par la DGOS sur la base d'une évaluation de leur activité clinique, de recherche, de coordination, d'expertise, d'enseignement et de formation. Leurs responsables médicaux sont également nommés pour la durée de la labellisation s'ils remplissent les conditions de candidature et bénéficient du soutien de leur établissement, filière et des associations concernées par les pathologies relatives au centre. Ils sont financés par une dotation, dont une partie du mode de calcul évolue en 2023 afin de reconnaître la spécificité de chaque centre, en complément de la tarification à l'activité et éventuellement de crédits fléchés par leur FSMR de rattachement voire par des associations de malades.

La labellisation des CRMR est une opportunité quinquennale d'adapter la structuration territoriale des centres aux besoins des patients concernés. Elle est aussi l'occasion de rééquilibrer les financements, par la réforme de la part variable de la MIG et la densification anticipée du maillage territorial notamment, mais aussi de façon plus ambitieuse, par l'harmonisation des frais de gestion retenus par les établissements sur cette dotation, ou encore par la révision des tarifs pour mieux tenir compte des surcoûts. Une réflexion devrait par ailleurs être engagée sur les règles à retenir en matière de codage de la prise en charge en hospitalisation par plusieurs CRMR des patients atteints de maladies rares, aujourd'hui fortement défavorable aux centres. Enfin, la labellisation sera inscrite dans la temporalité du futur PNMR4 dont les axes principaux serviront de feuille de route aux CRMR.

* *

2. La labellisation des centres de référence maladies rares, une opportunité de rééquilibrer territorialement l'offre et les financements

Les CRMR font partie d'un réseau d'établissements hospitaliers dont les contours sont susceptibles d'évoluer lors de la prochaine labellisation. La nouvelle cartographie qui en résultera rééquilibrera peut-être davantage la répartition des centres entre l'Île-de-France et les autres régions, compte tenu de la concentration historique des CRMR et des financements sur l'AP-HP. Si cette politique accroît l'offre de soins de proximité sur le territoire, elle interroge néanmoins sur le risque de dilution de l'expertise par l'augmentation du nombre de centres à taille réduite. En effet, il est probable que davantage de centres soient financés lors de cette nouvelle vague de labellisation, ce qui aura un impact à la baisse sur la répartition de l'enveloppe globale des dotations sans réévaluation de celle-ci par le ministère. En outre, l'activité de soins « maladie rare » étant particulièrement lourde et complexe, une revalorisation des tarifs apparaît comme nécessaire au regard de l'activité réelle des centres de référence. Par ailleurs, à ce jour tous les établissements hospitaliers ne retiennent pas les mêmes modes de renseignement de l'activité et ne pratiquent pas les mêmes frais de gestion, ce qui accroît les disparités de ressources entre les centres et complique le dialogue de gestion. La campagne de labellisation en cours est donc l'opportunité de revoir l'organisation territoriale de l'offre de soins « maladie rare » et de remettre à plat les modalités de financement des CRMR et des CRC pour plus d'équité.

2.1 Un nouveau plan et une nouvelle répartition des centres sur le territoire dont la distribution des ressources obéit à des règles internes disparates

Alors qu'un nouveau PNMR est en cours de préparation, les premiers axes stratégiques connus orienteront les actions des CRMR qui seront labellisés en début d'année 2023. Les décisions qui seront prises par la DGOS vont en effet remodeler la carte du réseau actuel en élargissant ou bien en réduisant le nombre de centres selon les territoires. Cela sera l'occasion d'observer si le rééquilibrage, que l'on a pu constater lors de la dernière campagne de labellisation en 2017, entre les CRMR d'Île-de-France et les autres régions se perpétuera au détriment des centres parisiens. En outre, alors que plusieurs CCMR ont montré leur légitimité à devenir constitutifs, les FSMR poussent nombre de ces derniers à s'élever au rang de constitutif, signe encourageant de la vitalité des développements cliniques et de la recherche dans le champ des maladies rares.

Toutefois, à enveloppe constante, cela risque de diminuer la part variable de la dotation MIG dévolue aux CRMR. Cette réduction est d'autant plus problématique qu'elle n'a pas le même impact pour les centres selon la politique retenue par l'établissement en matière de frais de gestion et de codage.

2.1.1 Une répartition des centres de référence maladies rares répondant aux orientations stratégiques d'un nouveau PNMR

La prochaine labellisation coïncidera avec la mise en place d'un quatrième PNMR dont les axes opérationnels guideront l'action des CRMR pour les 5 ans à venir. Alors que l'évaluation du PNMR3 est en cours par le Haut conseil de l'évaluation, de la recherche et de l'enseignement supérieur (HCERES) et le Haut conseil de la santé publique (HCSP), le contenu du PNMR4 n'est pas encore connu même si plusieurs orientations se dessinent d'ores-et-déjà : l'accroissement des liens entre centres de référence et médecine de ville, le renforcement de l'axe européen via un potentiel plan européen maladies rares, la transition et le suivi adolescent/adulte, l'éducation thérapeutique, le développement et l'accès aux traitements innovants et la lutte contre l'errance diagnostique.

La lutte contre l'errance diagnostique et le développement des traitements innovants : deux pré-orientations stratégiques du PNMR4

La lutte contre l'errance diagnostique a été identifiée dès le premier PNMR avec l'objectif de renforcer le dépistage précoce des maladies rares. Sur ce point, on peut noter l'extension à venir du dépistage néonatal à 7 nouvelles maladies héréditaires du métabolisme (MHM) à risque vital : la leucinoïse (MSUD), l'homocystinurie (HCY), la tyrosinémie de type 1 (TYR-1), l'acidurie glutarique de type 1 (GA-1), l'acidurie isovalérique (IVA), du déficit en déshydrogénase des hydroxyacyl-CoA de chaîne longue (LCHAD), et du déficit en captation de carnitine (CUD). Aujourd'hui, ce dépistage n'est cantonné qu'à 6 maladies : la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie congénitale, la drépanocytose, l'hyperplasie congénitale des surrénales, la mucoviscidose et le déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaînes moyennes (MCAD) ainsi que la surdité permanente néonatale qui peut relever d'une maladie rare. Le dépistage néonatal est une action efficace pour poser un diagnostic précoce et assurer une prise en charge rapide avant la survenue de complications. Cette avancée représente néanmoins une charge de travail supplémentaire conséquente pour les CRMR concernés comme le

centre de référence des MHM (MaMEA) qui assure la coordination du groupe dépistage de la filière G2M (maladies héréditaires du métabolisme).

Le renforcement de l'axe diagnostic se caractérise aussi par le Plan France médecine génomique (PFMG) 2025 qui vise à faciliter l'accès au diagnostic génétique. En effet, le séquençage en routine du génome des patients permettra une prise en charge diagnostique et thérapeutiques plus précise, personnalisée, rapide et efficace grâce aux plateformes de séquençage à très haut débit SeqOIA en Île-de-France et AURAGEN en Auvergne-Rhône-Alpes.

Enfin, l'assouplissement des conditions d'accès aux caractéristiques génétiques en post-mortem est désormais possible depuis la révision de la loi de bioéthique, sauf intérêt médical ou opposition du *de cujus*.

Quant au renforcement de l'axe thérapeutique, il se caractérise notamment par l'enseignement et le développement de traitements innovants. Il apparaît en effet cohérent, compte tenu de la prévalence des maladies rares en France, « d'universitariser » ces pathologies en formant les futurs médecins à leur spécificité et complexité. Aujourd'hui, les unités d'enseignements où sont abordées ces thématiques (comme celle de génétique) ne sont pas proposées dans toutes les facultés et sont peu choisies. On pourrait dès lors envisager des cours d'initiation aux maladies rares – toutes spécialité confondues – durant le deuxième cycle des études à des fins de sensibilisation. Quant au développement des traitements innovants, il pourrait passer par l'augmentation des partenariats publics-privés. En effet, selon le syndicat des entreprises du médicament (Leem), 22% des essais cliniques à promotion industrielle portent sur les maladies rares, soit 2801 essais cliniques, ce qui positionne la France en 4^{ème} position au niveau européen.

Les CRMR prochainement labellisés seront les chevilles ouvrières de ces nouvelles orientations sur tout le territoire. Début août, les premières projections de la DGOS indiquent une hausse de 10 à 15% du nombre de centre de référence labellisés coordonnateurs, constitutifs ou CRC, dont 15 à l'AP-HP¹³. Il s'agit principalement de centres de compétences ayant pris une ampleur importante qui évoluent naturellement vers le rang de centre constitutif. Pour rappel, afin d'être créé, un centre constitutif doit répondre à au moins l'un des trois critères suivants (en plus des seuils d'activité décrits dans la [partie 1.2.1](#)) : offrir une expertise supplémentaire en matière de recours, de recherche ou de formation sur les maladies rares qui relèvent du CRMR ; assurer une prise en charge pédiatrique ou adulte complémentaire de celle du site coordonnateur ;

¹³ Les CHU, en raison de leur rôle de recours, regroupaient 93% des centres lors de la dernière labellisation en 2017. Suivent les centres hospitaliers avec 4% des centres, puis les établissements privés à but non lucratif qui en accueillent 2,5%.

compléter le maillage territorial en raison d'une file active particulièrement importante de patients sur le territoire ou de la diversité des maladies rares que le CRMR a dans son périmètre.

Ces expansions du réseau des centres labellisés sont encouragées par la DGOS qui plaide pour une densification territoriale des CRMR dans le but de garantir un accès au plus grand nombre de patients à cette offre de soins. En effet, à l'origine, les centres de référence ont largement été concentrés sur Paris et restent encore aujourd'hui très nombreux à l'AP-HP, si bien que l'on y comptabilise actuellement 187 centres financés sur les 448 établis sur l'ensemble du territoire, soit 42%. Dans le détail, le CHU Francilien concentre la coordination de 65 CRMR sur 104, soit 62,5% et 116 centres constitutifs sur 260, soit 47%. Les CCMR et CRC sont davantage présents en région avec 1782 CCMR et 84 CRC contre respectivement 196 et 6 au sein de l'Assistance Publique parisienne. Enfin, en matière de dotation, l'AP-HP perçoit sur les MIG F04, F05, F06 et F07, 50,2M€ en 2020, ce qui représente 38% des financements nationaux sur ces quatre enveloppes.

Toutefois, un rééquilibrage territorial du nombre de CRMR a débuté depuis la précédente campagne de labellisation et on peut s'attendre à ce que celui-ci s'accroisse lors de la prochaine vague. Cette politique de décentralisation, dont les bénéfices en termes d'accès à l'expertise sont louables, interroge néanmoins sur la dilution de celle-ci dans des centres de plus en plus épars et concentrant moins de financement pour atteindre la taille critique permettant d'accomplir au plus haut niveau d'exigence les 5 missions qui leurs sont dévolues. De plus, la rareté d'une maladie implique une expertise rare par essence, particulièrement dans le cadre actuel où ne sont pas ou peu enseignés les savoirs sur ces pathologies en faculté de médecine. Dans ces conditions, si l'expertise acquise par des années de spécialisation sur ces pathologies complexes est rare, il est normal de ne pas trouver de centres de référence dans tous les établissements hospitaliers universitaires de France. L'augmentation de centres constitutifs est sans aucun doute justifiée dans la majorité des cas par l'un des trois critères évoqués plus haut, mais il reste que leur multiplication ne compense pas la légitimité obtenue par les centres historiquement implantés à Paris qui restent malgré tout l'offre de derniers recours pour une grande partie des maladies rares. Si ces derniers retireront des bénéfices de cette extension du maillage territorial, notamment par l'élargissement du réseau et le croisement des relais que celui-ci permet, ils en souffriront également du point de vue financier car ils devront continuer d'assurer leurs missions avec une dotation inférieure.

En effet, cette politique entraîne un risque de diminution des financements des centres pérennisés et nouvellement labellisés. A dotations constantes, l'accroissement du nombre

de CRMR à financer réduit mécaniquement les montants octroyés à chacun d'entre eux. Les MIG F04, F05, F06 et F07 étant à enveloppe fermée, un potentiel effet ciseau est à craindre. Celui-ci se manifeste sous la forme d'une réduction de la part variable afin de financer l'accroissement du nombre de parts fixes à distribuer aux centres nouvellement labellisés. L'augmentation de l'activité pour compenser cette baisse ne suffira sans doute pas étant donné que les CRMR les plus importants sont déjà situés dans le dernier quartile. En outre, les nouvelles modalités de saisie de l'activité complexifient d'autant plus l'optimisation de la dotation car, si celles-ci sont plus fines, elles impliquent une rigueur dans le renseignement qui est désormais plus chronophage. Dans ce contexte, il apparaît nécessaire de plaider auprès du ministère, dans le cadre de la prochaine loi de financement de la sécurité sociale (LFSS), pour une revalorisation de l'enveloppe des MIG précitées en proportion du nombre de nouveaux centres financés par celles-ci afin de compenser les effets négatifs des modifications du réseau qu'entraînera la labellisation.

2.1.2 Une répartition hétérogène des ressources selon les établissements : un défaut d'harmonisation des règles de frais de gestion et de saisie de l'activité

(i) Des politiques de frais de gestion hétérogènes

Comme vu précédemment, les montants des dotations MIG qui financent les CRMR en complément de la T2A sont calculés, pour la part fixe, selon la nature du centre (coordonnateur, constitutif, ressources et compétences avec des différences selon la filière) et pour la part variable, selon des critères d'activité correspondant aux missions qu'ils doivent remplir ([partie 1.2.2](#)). Ces dotations, comme toutes les MIG, sont déléguées par les ARS aux établissements qui les ventilent ensuite selon leur propre dialogue de gestion interne. Compte tenu du fait que les CRMR ne sont pas des entités gérées indépendamment mais sont hébergés par l'établissement hospitalier – ce qui induit des charges indirectes de structure, de gestion, de logistique etc. –, des frais de gestion plus ou moins élevés sont imputés à la MIG pour couvrir celles-ci. Or si ces derniers sont légitimes, ils ne font pas l'objet d'une politique harmonisée sur le territoire puisque chaque établissement est libre d'appliquer le pourcentage de frais de gestion de son choix, ce qui conduit à des inégalités de ressources entre des CRMR qui relèvent parfois des mêmes pathologies. De surcroît, cette hétérogénéité cristallise des tensions entre la direction et le corps médical qui n'a que récemment pu obtenir la transparence sur le pourcentage appliqué. Le rapport au Parlement sur le financement des CRMR précité l'indique explicitement : « Les frais de gestion sont au cœur des préoccupations de la communauté médicale (...) la question des frais de gestion est donc moins celle de leur légitimité, que celle de leur visibilité et de leur niveau d'acceptabilité par les acteurs de terrain ».

Ce même rapport a permis de déterminer, sur la base des données remontées dans PIRAMIG, qu'en 2019 la moyenne des frais de gestion s'élevait à 21% en France, dont 22,9% en moyenne au sein de l'AP-HP et 19,7% hors AP-HP. Toutefois, ces résultats doivent être pondérés par un écart type de 12,3 qui témoigne de pratiques fortement hétérogènes : le rapport indique des frais de gestion allant de 0,5% à 95% selon les établissements. Ainsi, 75 centres font l'objet de frais de gestion inférieurs à 10% et supérieurs à 50%.

Lors de la dernière campagne de labellisation, une réduction significative du montant de la MIG pour les CRMR des sites du GHU. AP-HP. Centre – Université Paris Cité s'est opérée pour différentes raisons. Cela a conduit à complexifier le dialogue de gestion avec les responsables de centres de référence et en particulier depuis que la transparence a été faite sur le pourcentage de consommation de la MIG par chaque centre sur le titre 1. Cette démarche a révélé les disparités importantes d'utilisation des crédits de la MIG pour des moyens en ressources humaines et a motivé la direction générale à engager un rattrapage en 2019 jusqu'à un seuil plancher permettant ainsi aux CRMR peu dotés en personnel de recruter, principalement des attachés de recherche clinique (ARC) et des techniciens d'étude clinique (TEC). Toutefois, les centres dont la consommation de la MIG sur le titre 1 excédait déjà le seuil minimum fixé par la direction sont restés plafonnés à leur pourcentage d'utilisation initial depuis 2019, ce qui a pu laisser accroire que le GHU pratiquerait des frais de gestion particulièrement élevés, de l'ordre de 50% en moyenne. Cette vision est tronquée pour plusieurs raisons : d'abord, bien que cela n'apparaisse pas dans le périmètre de la MIG, plusieurs personnels de l'hôpital, qui ne sont pas fléchés dans le TPER des CRMR, concourent également à la prise en charge des patients atteints de maladies rares. De plus, le GHU ne chiffre pas les surcoûts sur les dépenses de titre 2 et 3 car ils sont difficilement « fléchables » sur une unité de gestion dédiée. Dès lors, si le dialogue de gestion se cristallise entre la direction et les médecins sur un score d'utilisation de la MIG inférieur en apparence à ce qui est pratiqué hors AP-HP, celui-ci n'affiche que les surcoûts afférents aux dépenses de titre 1 alors qu'il compense en réalité d'autres coûts cachés. La réalisation d'une étude approfondie des surcoûts sur les trois premiers titres de dépense permettrait d'afficher un score d'utilisation de la MIG vraisemblablement proche des 100% selon les premières estimations.

Dans sa note d'information du 24 Mai 2022, la DGOS exige désormais des directions de chaque établissement candidat à un CRMR coordonnateur ou constitutif de transmettre les frais de structure appliqués à la MIG F04. Cette transparence sur l'utilisation de la dotation est porteuse d'un risque de déclassement des centres parisiens

– qui sont ceux qui appliquent les frais de gestion les plus élevés – au profit des centres implantés en régions. En effet, des sites ayant des frais plus faible pour un CRMR expert dans des pathologies identiques à un centre parisien, voire organisant les mêmes parcours de soins, pourront être avantagés par le jury du fait des moyens plus significatifs qu'ils engagent au bénéfice des missions qui leurs sont imposées par la DGOS, que les centres dont la dotation est davantage grevée par des frais élevés. En outre, par effet de comparaison, le dialogue de gestion interne au sein des établissements hospitaliers appliquant des frais de structure élevés est susceptible de se complexifier. Cette situation plaide pour une homogénéisation des frais de gestion à l'échelle nationale, mais n'est pas sans risque pour les finances des établissements en difficulté qui seraient alors contraints d'autoriser de nouvelles dépenses en ressources humaines sans moyens supplémentaires pour compenser les charges indirectes des CRMR ([partie 2.2.1](#)).

(ii) Des modalités de saisie de l'activité qui accroissent les disparités de ressources

A ces disparités de frais de gestion s'ajoutent celles liées aux règles de codage de l'activité maladies rares. Celles-ci génèrent indirectement une inégale répartition des ressources car les modalités de saisie des données varient selon les établissements et évoluent cette année.

Concrètement, les centres doivent saisir dans une fiche « maladie rare » du dossier patient informatisé (DPI) ou directement dans la Banque nationale des données maladies rares (BaMaRa) les données d'activité correspondant au premier indicateur de la part variable de la MIG (file active, nombres de consultations, d'HDJ et d'HC). Ces informations basculent ensuite du DPI – si elles n'ont pas été initialement saisies dans BaMaRa – sur cette plateforme avant d'être reportées automatiquement dans l'outil de Pilotage des rapports d'activité des missions d'intérêt général (PIRAMIG).

Ce circuit est une nouveauté depuis 2022. En effet, auparavant, les CRMR saisissaient directement dans PIRAMIG leurs données d'activité sur une base déclarative contrairement au nouveau système où les centres doivent d'abord saisir l'activité dans le DPI ou BaMaRa (au fil de l'eau ou au dernier moment) avant le basculement sur la plateforme PIRAMIG. Désormais, par conséquent, un centre qui ne renseignerait pas ou mal son activité ne percevrait pas les financements de la part variable au regard de son activité réelle, mais simplement à la mesure de ce qu'il a déclaré.

En pratique, ce sont les responsables médicaux ou les ARC/TEC du CRMR qui remplissent les données dans BaMaRa. Or cette activité particulièrement chronophage et répétitive nécessite parfois, selon l'activité des centres, un équivalent temps plein dédié.

D'autant plus que les dysfonctionnements informatiques sont susceptibles de ralentir considérablement la saisie des données. En effet, sur le GHU. AP-HP. Centre – Université Paris Cité, un responsable médical de CRMR alertait sur le fait que 30% des fiches maladies rares renseignées dans ORBIS (DPI principalement déployé sur l'AP-HP) ne basculaient pas correctement dans BaMaRa et nécessitaient une correction.

Afin de pallier à ces difficultés lors de la première année de fonctionnement de ce nouveau circuit de saisie, la DGOS a mis en place, pour les centres n'ayant pu saisir plus de 50% de la file active 2021 avant le 30 avril 2022, un plancher égal à 50% de la file active déclarée dans PIRAMIG en 2020 pour l'année 2021. Sur le GHU. AP-HP. Centre – Université de Paris, compte tenu des difficultés rencontrées par plusieurs CRMR, la plateforme d'expertise maladies rares a fourni un appui considérable à tous les centres le demandant pour saisir les actes dans BaMaRa, allant même jusqu'à externaliser une partie du codage afin d'être le plus exhaustif possible.

Enfin, les règles imposées par la BNDMR en matière de saisie des hospitalisations dans BaMaRa ne sont pas suffisamment claires, ce qui contribue à accroître les disparités entre établissements s'agissant du calcul de la part variable de la MIG car tous n'interprètent pas de la même façon les principes de codage édictés. En effet, dans le cadre actuel, on considère que plusieurs CRMR qui interviennent au cours de la prise en charge d'un même patient durant son hospitalisation n'ont pas tous le droit de saisir dans BaMaRa ledit patient dans leurs données d'activité¹⁴. Seul un CRMR est en mesure de renseigner cette hospitalisation, même s'il n'est pas le seul à avoir contribué à la prise en charge, qu'il n'a pas assumé la charge en soins la plus complexe ou dédié le temps le plus long au malade. Pis, pour un patient hospitalisé qui cumule plusieurs maladies rares, seul le CRMR à l'origine de l'hospitalisation pourra renseigner ledit patient pour ses données d'activité dans BaMaRa. Ainsi, par exemple, un patient hospitalisé pour une malformation de Chiari et une craniosténose ne pourra être renseigné dans la banque nationale que par le CRMR qui a initié l'hospitalisation – en l'occurrence le CRMR C-MAVEN ou le CRMR CRANIOST –, quand bien même des experts des deux centres de référence seraient intervenus au cours de l'hospitalisation. Dans cet exemple précis, il sera simplement possible de coder une seconde intervention par l'expert d'un autre centre comme un « avis en salle ».

Toutefois, on constate que l'application de cette règle est hétérogène dans plusieurs centres de référence en France, puisque certains considèrent que chaque CRMR est fondé à renseigner dans BaMaRa le même patient s'il a bénéficié, au cours de son hospitalisation, de l'expertise de plusieurs centres. Il est en effet assez courant que des

¹⁴ Concernant les consultations, la question ne se pose pas : tous les professionnels impliqués (qu'il s'agisse d'un ou plusieurs CRMR) saisissent dans BaMaRa ou la fiche maladie rare du DPI leur activité.

maladies rares entraînent des atteintes systémiques qui justifient de multiples expertises issues de centres de référence différents qui sont insuffisamment rétribuées par le codage « avis en salle ».

Cette situation conduit à une iniquité supplémentaire, car selon la méthodologie retenue par le CRMR, les données d'hospitalisation saisies dans BaMaRa seront plus ou moins importantes ce qui, dans le nouveau modèle de calcul de la part variable de la MIG, a désormais une incidence sur le niveau définitif de celle-ci pour l'établissement.

2.2 Valoriser davantage l'activité des centres de référence par de nouvelles modalités de financement, l'homogénéisation des frais de gestion et des règles de codage

Les établissements ayant une activité « maladies rares » assument une charge en soins particulièrement élevée que la tarification à l'activité et les MIG dédiées ne permettent pas de couvrir intégralement. Il convient dès lors de les faire évoluer en affinant les tarifs en tenant compte des surcoûts observés et d'ajuster le niveau des MIG à la nouvelle cartographie du réseau. En outre, les iniquités entretenues par l'hétérogénéité des règles en matière de frais de gestion et de codage selon les établissements plaident pour leur harmonisation à l'échelle nationale.

2.2.1 L'harmonisation des frais de gestion et un codage adapté aux parcours spécifiques des patients atteints de maladies rares

L'hétérogénéité des politiques des établissements hospitaliers en matière de frais de gestion est une source d'iniquité dans la répartition des dotations destinées aux CRMR. Si la couverture des charges indirectes générées par leurs activités est légitimement supportée par la MIG, il est difficilement compréhensible que des centres spécialisés dans le même groupe de pathologies et organisant des parcours de soins identiques supportent des écarts de financement importants. De plus, cette situation contribue à générer des tensions entre la direction et les responsables médicaux des centres de référence. Elle alimente en outre une concurrence par les moyens autour de la coordination des CRMR entre les établissements hospitaliers à chaque campagne de labellisation. Ceux pratiquant des frais de gestion moins élevés pouvant s'en prévaloir dans leur dossier de candidature afin de manifester les efforts financiers de l'établissement au bénéfice de l'accomplissement des missions des centres de référence.

- Cette situation plaide pour **une harmonisation des frais de gestion sur l'ensemble des établissements accueillant des CRMR**. Le pourcentage retenu devra faire l'objet de concertations nationales de façon à ne pas léser les hôpitaux affichant des frais de structure élevés. Ceux-là devront en effet supporter le prix de l'homogénéisation et autoriser en nouvelles dépenses des recrutements supplémentaires par exemple au bénéfice des centres demandeurs. Ces engagements contraints pourraient être compensés par la revalorisation des activités de soins « maladies rares » ([partie 2.2.2](#)). Ce taux uniforme prendra la forme d'un seuil plancher, libre ensuite aux établissements d'appliquer un pourcentage moins élevé s'ils le souhaitent. Le seuil sur lequel s'accorder devant être suffisamment bas – moins de 30% – de façon à ce que les marges de manœuvre des hôpitaux soient trop réduites pour en user comme d'un levier concurrentiel lors des futures campagnes de labellisation. Enfin, et c'est le bénéfice principal attendu, plusieurs CRMR disposeront dès lors de davantage de moyens pour satisfaire les missions qu'ils peinent parfois à exercer.

L'optimisation des dotations à destination des centres de référence passe également par une bonne saisie de leur activité, en particulier depuis la refonte des modalités de renseignement dans BaMaRa qui implique désormais un codage exhaustif par les CRMR et non plus la saisie sur des bases déclaratives ([partie 2.1.2](#)).

- **Un dispositif d'appui au codage pour les CRMR qui auraient des difficultés à saisir leur activité pourrait être contractualisé avec les plateformes d'expertise maladies rares de leur établissement.** S'il appartient en principe aux responsables médicaux et à leurs équipes de renseigner l'activité du centre dans BaMaRa (ou la fiche maladie rare du DPI), certaines difficultés peuvent faire obstacle à une saisie exhaustive, ce qui amputerait les financements finalement perçus. Le soutien apporté par la plateforme devra néanmoins être encadré afin de ne pas faire reposer sur cette dernière la responsabilité normalement échue aux centres. Les difficultés rencontrées par ces derniers devront faire l'objet d'une liste définie qui pourrait notamment inclure : une réduction temporaire de la disponibilité de l'équipe du centre (arrêt maladie, remplacement...), une surcharge conjoncturelle d'activité clinique (à évaluer en regard de l'activité N-1 du centre), des contraintes techniques (liées à l'utilisation des systèmes d'information ou du matériel par exemple). Cette contractualisation en fonction des besoins des CRMR et des capacités de la plateforme à apporter son soutien pourrait être complétée, en parallèle, par une formation, en lien avec la FSMR de rattachement, à la saisie au fil de l'eau dans BaMaRa.

En matière de renseignement de l'activité d'hospitalisation dans BaMaRa, un assouplissement des règles édictées par la BNDMR apparaît nécessaire s'agissant de la possibilité pour plusieurs CRMR de coder le même patient dans leur activité. Comme expliqué précédemment ([partie 2.1.2](#)), tous les centres n'ont pas les mêmes pratiques, ce qui accroît les disparités en terme de calcul des ressources. En effet, les centres ayant une politique de saisie « maximaliste » renseignent davantage de patients dans leur file active et dans leurs données d'HC et/ou d'HDJ. En revanche, ceux adoptant une politique de saisie « minimaliste » récoltent *in fine* une part variable en inadéquation avec leur activité réelle et donc une dotation moindre que les « avis en salle » ne permettent pas de compenser.

- **Dans la mesure où le patient a été pris en charge par plusieurs spécialistes de différents CRMR au cours de son séjour, il apparaît cohérent et légitime que chaque centre puisse renseigner leur activité respective dans BaMaRa, fusse-t-elle orientée sur un même patient.** Si cette possibilité se révèle impossible à mettre en œuvre, il pourrait être envisagé une autre formule de rétribution de l'activité à plusieurs centres. Celle-ci prendrait la forme d'un abattement dégressif : chaque CRMR ayant pris en charge le patient au cours de son hospitalisation pourrait renseigner celui-ci dans BaMaRa mais avec une part différente pour le centre ayant posé le diagnostic initial et les autres intervenant au cours du séjour. Le premier centre compterait 1 patient et 1 hospitalisation, les suivants 0,5 patient et 0,5 hospitalisation. Cette modalité de renseignement de l'activité est sans doute plus complexe à mettre en œuvre d'un point de vue technique et ne rétribue pas entièrement la contribution de tous les centres à leur juste valeur mais a plusieurs avantages : elle permet d'octroyer aux centres une part d'activité supplémentaire qu'ils ne perçoivent pas tous actuellement, elle est plus soutenable que la solution « maximaliste » en limitant l'inflation des dépenses sur l'enveloppe de la MIG, et enfin, elle ne perturbe pas le recueil épidémiologique de la BNDMR par la multiplication des doublons dans BaMaRa.

2.2.2 Une évolution des modalités de financement en phase avec les charges en soins et en coordination des CRMR

Au-delà de l'harmonisation des frais de gestion ainsi que des règles de codage et leur optimisation, des évolutions des modalités de financement des CRMR permettraient à ces derniers de mieux remplir leurs missions au bénéfice des patients.

- Tout d'abord, **la revalorisation des dotations MIG F04, F05, F06 et F07 à due proportion du nombre de centres qui seront nouvellement financés lors de la prochaine labellisation** apparaît comme indispensable afin d'éviter aux établissements hospitaliers de réduire les moyens octroyés aux CRMR pour continuer d'exercer leurs missions dans les mêmes conditions qu'à ce jour ([partie 2.1.1](#)). Sur le GHU. AP-HP. Centre – Université Paris Cité, les échanges entre la direction et les responsables médicaux des CRMR ont montré que nombre de ces derniers estimaient être en déficit de personnel pour être en mesure d'accomplir au mieux et dans de bonnes conditions toutes leurs missions. Les besoins concernaient surtout le renforcement des équipes en personnel médical et non médical pour améliorer la coordination des parcours, la saisie des données d'activité, ou encore la valorisation de la recherche que certains centres n'ont pas le temps de développer compte tenu de leur activité clinique débordante.

Ensuite, dans la mesure où la réévaluation des dotations MIG à l'occasion de la labellisation ne suffira pas à satisfaire significativement les besoins des CRMR, des évolutions plus ambitieuses des modalités de financement peuvent être proposées :

- **Une réévaluation des tarifs T2A spécifique aux patients atteints d'une maladie rare** : l'objectif est de compenser les surcoûts générés par leur prise en charge, longue, complexe et mobilisant parfois plusieurs professionnels. Une étude interne menée par la direction des finances à l'hôpital Necker en 2018 avait en effet démontrée le sous-financement de cette activité de soins. L'établissement était particulièrement approprié comme cadre de référence compte tenu du fait que plus du tiers de ses séjours et hospitalisations de jour concernent des maladies rares et qu'il participait à l'époque à l'étude nationale des coûts (ENC). L'étude montrait un déséquilibre important entre recettes et dépenses avec une situation déficitaire sur l'activité « maladies rares » (aussi bien en hospitalisation qu'en consultation). Les raisons tenaient à des consultations longues, complexes et associant plusieurs professionnels, ainsi qu'à des durées de séjours très majorées pour les patients maladies rares – générant ainsi des surcoûts en termes de personnels et des charges médicales et hôtelières supplémentaires – contrairement aux autres patients (ce qui exclut l'hypothèse d'un dysfonctionnement dans la prise en charge des hospitalisations tous patients confondus).

Dans l'éventualité où aucune évolution des tarifs n'intervienne à court terme, les établissements hospitaliers pourraient optimiser les financements issus de l'activité de certains CRMR en convertissant des unités d'hospitalisation. Par

exemple, compte tenu de la charge en soins requise pour les patients atteints de dermatoses bulleuses toxiques (décrites dans la [partie 1.2.1](#)) et des besoins de surveillance clinique associée, une transformation des lits d'hospitalisation en lits de surveillance continue permettrait de percevoir des suppléments journaliers plus avantageux et d'améliorer la prise en charge du malade par une hausse du ratio du personnel non médical au lit de celui-ci.

- **Majorer les tarifs des consultations pour les patients atteints d'une maladie rare par un ou plusieurs professionnels d'un centre de référence** : dès lors que le patient est vu par un expert d'un CRMR labellisé auquel il est lié (parce que ce dernier a posé le diagnostic initial ou est intervenu durant son parcours par exemple), alors un tarif « maladie rare » spécifique s'appliquerait à la consultation. Bien que les maladies rares ne soient pas la seule cause de consultations particulièrement longues et/ou difficiles, on constate que de nombreux CRMR y sont confrontés, allant parfois jusqu'à dédier plusieurs heures au patient du fait de la difficulté à poser un diagnostic, de la complexité des pathologies et des traitements à envisager comme c'est le cas par exemple avec le syndrome d'activation mastocytaire (SAMA). Cette maladie peu connue dont les symptômes sont très variés, individu-dépendants et non spécifiques du SAMA, conduit depuis quelques années à une augmentation exponentielle des demandes de consultation pour suspicion de SAMA¹⁵.

Sans majoration supplémentaire des tarifs, pourrait être expertisée la possibilité de transformer les consultations complexes, longues et impliquant plusieurs professionnels en « HDJ intermédiaire » afin de percevoir un tarif plus intéressant que la consultation. Cela implique que le patient soit vu dans une « structure d'HDJ », que les médecins qu'il rencontre pratiquent des spécialités différentes et qu'au moins trois « soignants » interviennent et soient en rapport direct avec le malade.

¹⁵ Le SAMA se manifeste par la libération excessive dans l'organisme de médiateurs chimiques par des cellules immunitaires appelées mastocytes. Les symptômes englobent aussi bien des céphalées, des démangeaisons, des sueurs ou encore des troubles digestifs, ce qui rend l'identification d'un SAMA en consultation particulièrement difficile et requiert un temps dédié au patient qui peut être extrêmement long sans que cela ne soit valorisé davantage qu'une consultation classique.

Conclusion

En mars 2023, les centres nouvellement labellisés ainsi que ceux qui renouvèleront leur label seront connus. Ils structureront le paysage de l'expertise, l'offre de soins et de la recherche dans le domaine des maladies rares pour les cinq prochaines années en mettant en œuvre les orientations stratégiques d'un quatrième plan national maladies rares aujourd'hui en construction. Les enjeux d'ores-et-déjà identifiés sont ambitieux : renforcement de la lutte contre l'errance diagnostique, développement et accessibilité des traitements innovants, accroissement des liens entre les centres de référence et la médecine de ville, consolidation du réseau européen etc. On peut légitimement s'attendre à ce que ces nombreux objectifs soient portés par davantage de centres financés selon une répartition territoriale plus équilibrée. Ceux-là devront néanmoins disposer des moyens de leurs ambitions, ce qui implique de refondre en partie le modèle actuel de financement à l'occasion de la nouvelle labellisation. Celui-ci sera déjà en partie réformé en 2023 avec la révision des modalités de calcul de la part variable et du renseignement de l'activité dans BaMaRa. Pour autant, cela ne saurait suffire à compenser les disparités territoriales dues à des politiques de frais de gestion hétérogènes ainsi qu'à des méthodes de codage non unifiées selon les établissements hospitaliers. En outre, la hausse attendue du nombre de centres financés impose une réévaluation des dotations qui leurs sont octroyées à due proportion pour ne pas dégrader davantage leur situation financière et leur permettre de continuer à remplir leurs missions dans les mêmes conditions. Enfin, une réforme des tarifs spécifiques aux patients atteints de maladies rares apparaît indispensable afin de compenser les surcoûts d'une charge en soins lourde et complexe aujourd'hui insuffisamment valorisée.

Bibliographie

Rapports et documents officiels

- MINISTERE DE LA SANTE ET DES SOLIDARITES, Plan National Maladies Rares 2005-2008, [En ligne] disponible à l'adresse : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_maladies_rares_2005-2008.pdf
- MINISTERE DE LA SANTE ET DES SOLIDARITES, Plan National Maladies Rares 2011-2014, [En ligne] disponible à l'adresse : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_maladies_rares_2011-2014.pdf
- MINISTERE DE LA SANTE ET DES SOLIDARITES, Plan National Maladies Rares 2018-2022, [En ligne] disponible à l'adresse : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnmr_3_v25-09pdf.pdf
- MINISTERE DE LA SANTE ET DES SOLIDARITES, Rapport d'activité des filières de santé maladies rares 2020, [En ligne] disponible à l'adresse : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/filiere_sante_maladies_rares_-_rapport_activite_2020.pdf
- DIRECTION GENERALE DE L'OFFRE DE SOINS, Rapport au Parlement sur le financement et l'évolution du financement des centres de référence maladies rares, Septembre 2020, [En ligne] disponible à l'adresse : https://mcusercontent.com/7b415ab6c2ad26c55abab2612/files/903072ba-0b53-4f06-917f-15129e8bbd2d/2020_11_18_Rapport_Parlement_financement_maladies_rares_1_.pdf
- MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES, DE LA SANTÉ ET DES DROITS DES FEMMES, Instruction DGOS /PF4 n°2016-11 du 11 janvier 2016 relative aux missions et périmètres des centres de référence, centres de compétences et des filières de santé dans le domaine des maladies rares, [En ligne] disponible à l'adresse : https://solidaritessante.gouv.fr/fichiers/bo/2016/1602/ste_20160002_000_0_0071.pdf

- MINISTERE DES SOLIDARITES ET DE LA SANTE & MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR, DE LA RECHERCHE ET DE L'INNOVATION, Note d'information interministérielle n°DGOS/DIR/DGRI/2018/218 du 19 septembre 2018 relative aux filières de santé, aux centres de référence et aux plateformes d'expertise et outre-mer dédiés aux maladies rares, [En ligne] Disponible à l'adresse : <https://www.legifrance.gouv.fr/circulaire/id/44024#:~:text=Dans%20les%20r%C3%A9sum%C3%A9s-.NOTE%20D'INFORMATION%20INTERMINISTERIELLE%20N%C2%B0%20DGOS%2FDIR%2FDGRI,mer%20d%C3%A9di%C3%A9s%20aux%20maladies%20rares>
- MINISTERE DES SOLIDARITES ET DE LA SANTE, Décret n°2022-821 du 16 mai 2022 relatif à la labellisation des centres de référence maladies rares et des filières de santé maladies rares, [En ligne] Disponible à l'adresse : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000045803493#:~:text=L'objectif%20des%20centres%20de,un%20parcours%20de%20soins%20pertinent.>
- MINISTERE DE LA SANTE ET DE LA PREVENTION & MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE, Note d'information interministérielle n°DGOS/PF4/DGRI/2022/154 du 24 mai 2022 relative à l'appel à projets national pour la labellisation des centres de référence pour la prise en charge des maladies rares (CRMR), [En ligne] Disponible à l'adresse : http://fr.ap-hm.fr/sites/default/files/files/maladies-rares/MR_2022_154.pdf
- MINISTERE DE LA SANTE ET DE LA PREVENTION & MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE, Note d'information interministérielle n°DGOS/PF4/DGRI/2022/152 du 24 mai 2022 relative à l'appel à projets national pour la labellisation des centres de référence pour la prise en charge des maladies rares (CRMR) dédiés aux maladies hémorragiques constitutionnelles, à la mucoviscidose et à la sclérose latérale amyotrophique et autres maladies du neurone moteur, [En ligne] Disponible à l'adresse : http://fr.ap-hm.fr/sites/default/files/files/maladies-rares/MR_2022_152.pdf
- Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan), Plan France Médecine Génomique 2025, [En ligne] disponible à l'adresse :

https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/document/document/2016/06/22.06_2016_remise_du_rapport_dyves_levy_-_france_medicine_genomique_2025.pdf

- Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DREES), 2022, Les établissements de santé, [En ligne] disponible à l'adresse : <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications-documents-de-reference-communique-de-presse/panoramas-de-la-drees/les-etablissements>

Articles :

- HEMERY Pia, 10 juin 2022, « La coconstruction d'un 4^{ème} Plan Maladies Rares a déjà débuté », Hospimédia [En ligne], disponible à l'adresse : <https://abonnes.hospimedia.fr/articles/20220610-usagers-la-coconstruction-d-un-4e-plan-maladies>
- HEMERY Pia, 03 juin 2022 : « 22% des essais cliniques à promotion industrielle portent sur les maladies rares », Hospimédia [En ligne], disponible à l'adresse : <https://abonnes.hospimedia.fr/articles/20220601-recherche-22-des-essais-cliniques-a-promotion-industrielle>
- FREOUR Pauline, 29 mai 2022, « Seules 10% des maladies rares ont un traitement dédié », Le Figaro [En ligne], disponible à l'adresse : <https://www.lefigaro.fr/sciences/seules-10-des-maladies-rares-ont-un-traitement-dedie-20220529#:~:text=ENTRETIEN%20%2D%20G%C3%A9n%C3%A9ticien%20et%20p%C3%A9diatre%2C%20le,qu'il%20dirige%20depuis%202016.>
- VERDO Yann, 21 décembre 2019, « Thérapies géniques : le prix de la vie », Les Echos [En ligne], disponible à l'adresse : <https://www.lesechos.fr/idees-debats/sciences-prospective/therapies-geniques-le-prix-de-la-vie-1158370>
- FISCHER Alain, DEWATRIPONT Mathias, GOLDMAN Michel, 25 novembre 2019, « *Benefit Corporation : a path to affordable gene therapies ?* », Nature Medicine [En ligne], disponible à l'adresse : <https://www.nature.com/articles/s41591-019-0676-z>

Ouvrages :

- PLANEL Maurice-Pierre, 2017, *Le prix du médicament en question(s)*. Rennes : Presses de l'EHESP, 102p.

Liste des annexes

RIFFET-VIDAL	Nicolas	2022
Directeur d'hôpital Promotion Germaine Poinso-Chapuis (2021-2022)		
La labellisation des centres de référence maladies rares : enjeux et perspectives L'exemple du GHU. AP-HP. Paris Centre – Université Paris Cité		
PARTENARIAT UNIVERSITAIRE : /		
<p>Résumé :</p> <p>Les centres de référence maladies rares (CRMR) sont labellisés tous les cinq ans par le ministère de la santé. Organisés en réseaux et selon une classification qui répond à des missions différentes et des seuils d'activité précis, les CRMR, quoique principalement concentrés dans les CHU et en particulier à l'AP-HP, maillent l'ensemble du territoire français, y compris en outre-mer. Les 473 centres de référence et de ressources et de compétences assurent des activités de soins, de recherche, de coordination (pour les centres coordonnateurs), d'expertise, d'enseignement et de formation dans le domaine des maladies rares. Ils bénéficient de l'appui de plus de 1800 centres de compétences qui remplissent une mission de proximité et de suivi des patients des centres de référence. Les CRMR sont financés, en complément de la tarification à l'activité, par des dotations spécifiques comprenant une part fixe et une part variable, dont les modalités de calcul sont actuellement en cours de révision pour tenir davantage compte des spécificités de l'activité de chaque centre. Les frais de gestion prélevés sur ces MIG sont hétérogènes sur le territoire et sont susceptibles de complexifier le dialogue de gestion avec les responsables médicaux des centres de référence. Les disparités de ressources entre centres parfois responsables de pathologies identiques sont en outre accrues par des modalités de saisie de l'activité d'hospitalisation qui varient selon l'interprétation extensive ou minimaliste des règles fixées par la BNDMR. Enfin, la cartographie actuelle du réseau, principalement concentré à Paris, risque d'être sensiblement modifiée à l'issue de la prochaine vague de labellisation qui sera annoncée en début d'année 2023, dans un esprit décentralisateur au bénéfice des établissements hors Île-de-France. La perspective de la labellisation à venir constitue donc une opportunité de traiter tous ces enjeux en homogénéisant les frais de gestion, en clarifiant les règles de saisie de l'activité, en réévaluant les tarifs liés aux activités de soins maladies rares et en veillant à ne pas trop affaiblir les centres les plus structurants au bénéfice incertain d'un maillage territorial plus dense mais plus fragile à enveloppe constante.</p>		
<p>Mots clés :</p> <p>CRMR, maladies rares, labellisation, MIG, coordonnateur, constitutif, ressources et compétences, territoires, financement, recherche, innovation, thérapie innovante, génétique, Necker, AP-HP, DGOS.</p>		

L'Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les mémoires : ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.