



Ministère des affaires sociales et de la santé  
Ministère de l'enseignement et de la recherche

Personne(s) chargée(s) du dossier :

**Anne CHEVRIER**

Cheffe de projet du Plan national Maladies rares  
Direction générale de l'offre de soins  
Ministère des affaires sociales et de la santé  
Tél. 01 40 56 80 27

Mél. : [anne.chevrier@sante.gouv.fr](mailto:anne.chevrier@sante.gouv.fr)

**Patrice DOSQUET**

Chargé de mission Maladies rares  
Direction générale de la santé  
Ministère des affaires sociales et de la santé  
Tél. : 01 40 56 42 21

Mél. : [patrice.dosquet@sante.gouv.fr](mailto:patrice.dosquet@sante.gouv.fr)

**Jean-Michel HEARD**

Directeur scientifique, secteur biologie santé  
Direction générale pour la recherche et l'innovation  
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche  
Tél: 01 55 55 90 30

Mél. : [jean-michel.heard@recherche.gouv.fr](mailto:jean-michel.heard@recherche.gouv.fr)

La Ministre des Affaires sociales et de la Santé

Le Ministre de l'Enseignement Supérieur et de la  
Recherche

à

Mesdames et Messieurs les directeurs généraux  
des agences régionales de santé

INSTRUCTION N° DGOS/SR/2016/323 du 25 octobre 2016 relative à l'appel à projets  
national pour la labellisation des centres de référence pour la prise en charge des maladies  
rares (CRMR)

NOR : AFSH1630997J

Classement thématique : établissement de santé

Validée par le CNP le 21 octobre 2016 - Visa CNP 2016 - 152

Publiée au BO oui

Déposée sur le site [circulaire.legifrance.gouv.fr](http://circulaire.legifrance.gouv.fr) : oui

<b>Catégorie</b> : Directives adressées par le ministre aux services chargés de leur application, sous réserve, le cas échéant, de l'examen particulier des situations individuelles.
<b>Résumé</b> : Appel à projets national pour la labellisation des centres de référence pour la prise en charge des maladies rares (CRMR)
<b>Mots-clés</b> : labellisation – maladies rares - établissement de santé – centre de référence – centre de compétences– filière de santé
<b>Textes de référence</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Code de la sécurité sociale, Article L. 162-22-13</li> <li>- 2<sup>ème</sup> Plan national maladies rares (2011-2016)</li> <li>- Instruction n° DGOS/PF2/2013/306 du 29 juillet 2013 relative à la structuration des filières de santé maladies rares ;</li> <li>- Rapport d'évaluation du volet recherche, 2<sup>ème</sup> Plan national maladies rares 2011-2014, Haut conseil de l'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur, décembre 2015</li> <li>- Instruction n°DGOS/PF4/11 du 11 janvier 2016 relative aux missions et périmètres des centres de référence maladies rares, centres de compétences et filières de santé dans le domaine des maladies rares ;</li> <li>- Rapport d'évaluation du 2<sup>ème</sup> Plan national maladies rares, Haut conseil de la santé publique, mai 2016.</li> </ul>
<b>Annexe 1</b> : Volet « Présentation générale du CRMR »
<b>Annexe 2</b> : Volet « Site coordonnateur »
<b>Annexe 3</b> : Volet« Site constitutif »
<b>Annexe 4</b> : Volet « Centre de compétences»
<b>Annexe 5</b> : Rappel du cadre national
<b>Diffusion</b> : les établissements de santé doivent être destinataires de cette instruction, par l'intermédiaire des agences régionales de santé (ARS)

## I- INTRODUCTION

Une maladie rare touche un nombre restreint de personnes, à savoir moins d'une personne sur 2000 en population générale selon la définition retenue en Europe dans le cadre de la législation sur le médicament orphelin<sup>1</sup>.

La clarification de la structuration de la prise en charge des maladies rares en France constitue un enjeu majeur du 2<sup>ème</sup> Plan national maladies rares (PNMR), contribuant à la pérennisation de l'excellence française dans ce domaine, et servira de socle au 3<sup>ème</sup> PNMR en cours d'élaboration.

La labellisation des centres de référence maladies rares (CRMR) doit faciliter l'orientation des personnes malades et de leur entourage et permettre aux professionnels de santé de proposer un parcours de soins pertinent.

La présente procédure vise à actualiser la liste de ces CRMR. Elle vise à reconnaître leurs sites coordonnateurs et leurs sites constitutifs. Elle est étendue aux centres de compétences maladies rares (CCMR), qui se trouveront ainsi identifiés en lien avec leur CRMR de rattachement. Ainsi, un

<sup>1</sup> Règlement (CE) no 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins

CRMR est ici défini comme un « réseau », comprenant un site coordonnateur, un ou plusieurs site(s) constitutif(s) le cas échéant, et un ou plusieurs CCMR.

L'objectif de cet appel à projets est d'identifier et reconnaître les unités fonctionnelles exerçant une activité dans le champ des maladies rares, répondant ainsi aux missions décrites dans l'instruction n°DGOS/PF4/2016/11 du 11 janvier 2016.

Le dépôt d'un projet de CRMR est justifié par le constat du besoin et de la rareté de l'expertise pour une maladie rare ou un groupe cohérent de maladies rares, par la complexité de la prise en charge et par la nécessité d'organiser une offre de soins structurée permettant d'éviter l'errance diagnostique, thérapeutique et de suivi. Au moment de la candidature, les qualifications et équipements requis par le présent appel à projets doivent exister.

Au terme de l'appel à projets, tout établissement de santé prétendant être éligible à un financement au titre des missions d'intérêt général (MIG) dédiées aux CRMR devra être le siège d'un site coordonnateur ou constitutif d'un CRMR.

La filière de santé maladie rare (FSMR), contribue à garantir un continuum entre les différents acteurs qui y sont impliqués et en premier lieu entre les CRMR qui la composent, à échanger, mutualiser, fédérer toutes les actions qui contribuent à une meilleure prise en charge des personnes malades. A ce titre, son avis est requis pour les projets de CRMR dans le champ des maladies rares qu'elle recouvre.

Les cancers rares et les maladies infectieuses rares ne sont pas dans le champ des maladies rares tel qu'aujourd'hui défini en France, et ne sont donc pas concernés par cet appels à projets.

Les maladies rares relevant des FSMR MUCO-CFTR, MHEMO et FILSLAN sont hors du périmètre du présent appel à projets. Elles feront l'objet d'un ou plusieurs appel(s) à projet(s) ultérieur(s).

## **II- MODALITES DE SOUMISSION DES DOSSIERS ET SELECTION DES CANDIDATURES**

### **A. Modalités de soumission des dossiers**

Tous les établissements de santé sont concernés par le présent appel à projets.

Un seul et unique dossier de candidature par projet de CRMR doit être constitué. Il doit être composé comme suit :

- Un volet de présentation générale du CRMR ;
- Un volet pour le site coordonnateur ;
- Un volet pour chaque site constitutif ;
- Un volet pour chaque CCMR.

Pour chaque projet, l'établissement siège du site coordonnateur candidat pilote l'ensemble de la réponse du CRMR et transmet le dossier complet de candidature de ce réseau à la direction générale de l'offre de soins (DGOS) ainsi qu'à l'agence régionale de santé (ARS) dont il dépend.

Le dossier de candidature du CRMR doit être accompagné d'un courrier signé par le responsable médical du site coordonnateur candidat et par le directeur de l'établissement de santé siège du site coordonnateur.

Chaque volet consacré à un site constitutif ou de CCMR est accompagné d'un courrier signé par leur responsable médical et par le directeur de l'établissement de santé dont il relève.

Le dossier de candidature du CRMR doit comporter l'avis motivé de la FSMR de rattachement quand elle existe, c'est à-dire la FSMR recouvrant la maladie rare ou le groupe de maladies rares du CRMR candidat. Cet avis a un caractère consultatif.

Les dossiers doivent être téléchargés à l'adresse <http://social-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/appel-a-projets-labellisation-crmr>

Ils sont à transmettre à la DGOS impérativement sous forme électronique jusqu'au :

**12 janvier 2017**, 23h59 à l'adresse [DGOS-labellisation-CRMR@sante.gouv.fr](mailto:DGOS-labellisation-CRMR@sante.gouv.fr)

Ils devront être transmis aux ARS sous format papier.

## **B. Calendrier de l'appel à projets**

- ✓ *12 janvier 2017: date limite dépôt des dossiers de candidature*
- ✓ *Mars 2017 : publication des premiers résultats de l'appel à projets*

## **C. Conditions de recevabilité des candidatures**

- Le respect des modalités de soumission des dossiers.
- Un CRMR candidat a nécessairement un et un seul site coordonnateur.
- Un CRMR doit assurer l'ensemble des 5 missions des centres de référence, rappelées dans l'instruction ministérielle en date du 11 janvier 2016. <sup>2</sup>
- Chacun des sites (site coordonnateur, site(s) constitutifs) d'un CRMR a obligatoirement une activité clinique<sup>3</sup>, au minimum de consultation externe, et doit être identifié comme unité fonctionnelle ou de gestion.
- Chacun des sites (site coordonnateur, site(s) constitutifs) d'un CRMR doit comprendre une équipe hospitalière assurant une prise en charge pluridisciplinaire et pluriprofessionnelle.
- Chaque CCMR doit répondre aux critères définis dans l'instruction du 11 janvier 2016.
- Chaque CRMR doit avoir l'avis d'une FSMR de rattachement. Dans l'hypothèse où une FSMR de rattachement n'existerait pas, il convient d'argumenter cette affirmation.
- Chaque CRMR s'appuie sur une organisation territoriale. Les dossiers de candidature doivent intégrer une cartographie permettant d'apprécier le maillage territorial proposé.

---

<sup>2</sup> Chacun des sites d'un CRMR (site coordonnateur, site(s) constitutif(s), CCMR) assure les missions qui lui incombent selon les termes de l'instruction du 11 janvier 2016.

<sup>3</sup> Chacun des sites (site coordonnateur, site(s) constitutifs, CCMR) d'un CRMR ne peut être uniquement un laboratoire ou un plateau technique d'imagerie médicale.

Cette cartographie identifie le site coordonnateur du CRMR et ses sites constitutifs lorsqu'ils existent ainsi que le(s) CCMR rattachés.

La réflexion autour du maillage territorial est conduite en lien avec la FSMR de rattachement du CRMR.

## **D . Conditions d'éligibilité des candidatures.**

Chaque CRMR doit présenter un regroupement pertinent de sites ou CCMR concernant une maladie rare ou un groupe de maladies rares définis, afin de garantir une expertise et une prise en charge optimales.

### D.1. Organisation du CRMR

Si la candidature comprend un ou des sites constitutifs en complément du site coordonnateur, il convient de justifier l'existence de chacun :

- Soit il apporte une complémentarité d'expertise, de recours, de recherche ou de formation pour une ou des maladie(s) rare(s) ou une forme phénotypique particulière d'une maladie rare dans le périmètre du CRMR ;
- Soit il permet d'assurer la prise en charge pédiatrique ou adulte complémentaire de celle du site coordonnateur et de structurer ainsi la liaison pédiatrie-adulte ;
- Soit il a les mêmes activités d'expertise, de recours, de recherche ou de formation que le site coordonnateur mais la prévalence ou la diversité des maladies rares concernées par le CRMR légitiment son existence et l'organisation territoriale proposée<sup>4</sup>.

### D.2. Seuils d'activité

→ Pour garantir un haut niveau d'expertise et d'excellence dans la prise en charge des patients atteints de maladies rares en France, des seuils minimaux d'activité sont requis.

La **mission de recours** est valorisée par les consultations et/ou hospitalisations de jour (HDJ), la file active, les programmes d'éducation thérapeutiques (ETP) autorisés par l'ARS et par les partenariats avec l'Outre-mer.

Des seuils minimum sont fixés pour cette mission : un site coordonnateur doit comptabiliser au minimum 300 consultations et/ou hospitalisations de jour (HDJ) par an concernant directement les maladies rares pour lesquelles il est labellisé, ET avoir une file active<sup>5</sup> de 150 patients au minimum. Un site constitutif doit comptabiliser au minimum 150 consultations médicales et/ou HDJ, ET avoir une file active de 75 patients minimum.

---

<sup>4</sup> La diversité des maladies rares et de leur prévalence et/ou incidence ne permettent pas la définition a priori de critères de territorialité communs à tous les CRMR. Néanmoins, la définition d'un maillage territorial adapté est nécessaire, tout en maintenant l'exigence du caractère d'excellence des CRMR.

<sup>5</sup> La file active correspond au nombre de patients vus en consultation ou en hospitalisation de jour au moins une fois dans l'année.

Chacun des sites composant un CRMR doit respecter les seuils d'activité qui lui sont applicables. En deçà de ces seuils, des regroupements doivent être privilégiés pour des maladies rares concernant un même organe ou groupe d'organes et dont la prise en charge requiert des approches diagnostiques, thérapeutiques et de suivi proches.

→ Néanmoins, par exception, la candidature d'un site constitutif n'atteignant pas les seuils définis ci-dessus pourra être examinée s'il justifie d'un ratio file active/prévalence de la maladie rare concernée significatif ET d'une prise en charge nécessitant une expertise spécifique.

La **mission de recherche** est valorisée au travers des activités d'investigation (en tant qu'investigateur coordonnateur et/ou de participation à des projets de recherche en lien directs avec le domaine d'expertise du CRMR), de publication (liées aux projets de recherche en lien directs avec le domaine d'expertise du CRMR).

Des seuils minimum sont fixés pour cette mission : un site coordonnateur doit être investigateur principal pour, au minimum, deux projets de recherche clinique ou fondamentale financés au cours des 5 dernières années. Un site constitutif doit être investigateur principal pour, au minimum, un projet de recherche clinique ou fondamentale financés au cours des cinq dernières années.

La **mission d'expertise** n'est pas soumise à des seuils minimaux. Elle est valorisée par l'élaboration et/ou contribution à l'élaboration de guides de bonnes pratiques, PNDS<sup>6</sup> nationaux, l'implication dans des groupes de travail nationaux, européens ou internationaux (guidelines, bases de données, etc.), la participation à la mise en place de la BNDMR.

La **mission d'enseignement et de formation** n'est pas soumise à des seuils minimaux. Elle est notamment valorisée par les enseignements dans le cadre de diplômes universitaires (DU) ou interuniversitaires (DIU).

La **mission de coordination** n'est pas soumise à des seuils minimaux. Elle est valorisée par la mise en place et l'animation d'un réseau de soins et l'organisation de la prise en charge médico-sociale par le site coordonnateur (notamment, la communication, l'élaboration et la mise en œuvre d'un plan d'actions et les liens avec la FSMR de rattachement) ; les sites constitutifs participent à cette mission. Cette mission est également valorisée par les actions réalisées avec les associations de personnes malades qui doivent être décrites. A ce titre, les candidatures peuvent intégrer tout document illustrant leur collaboration avec les associations.

### D.3. Centres de compétences maladies rares (CCMR)

Un CCMR rattaché à un CRMR doit avoir une file active d'au moins 25 patients et une expertise reconnue par le coordonnateur du CRMR de rattachement. Les CCMR participent à la mission de coordination du CRMR.

## **D. Evaluation des candidatures**

L'évaluation des candidatures sera appréciée dans un premier temps par un comité d'experts travaillant en sous-groupes. Elle sera effectuée à l'aide d'une grille d'évaluation portant sur les différentes missions des CRMR.

---

<sup>6</sup> [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/guide\\_methodologique\\_pnds.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/guide_methodologique_pnds.pdf)

Chaque sous-groupe sera composé de 3 membres, respectivement (I) un clinicien dans le domaine des maladies rares, (II) un chercheur ou enseignant-chercheur et (III) un référent dans l'organisation des parcours de soins.

Un expert clinicien dans le domaine des maladies rares sera proposé par chacune des FSMR.

Les chercheurs et/ou enseignants-chercheurs seront désignés par la direction générale de la recherche et de l'innovation (DGRI), d'après une liste établie par l'Alliance pour les sciences de la vie et de la santé (AVIESAN).

Les référents dans l'organisation des parcours de soins seront désignés par la DGOS et la DGS.

La répartition des dossiers pour les experts sera tirée au sort. Elle pourra être revue de façon à prévenir tout conflit d'intérêt.

La DGOS, la DGS et la DGRI réuniront ensuite un jury composé de 10 membres : un président et un vice-président, lesquels sont à la fois 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.

Les membres du jury concernés par une candidature de CRMR ou impliqués dans une FSMR ne participeront pas aux délibérations et ne se prononceront sur aucune candidature rattachée à cette FSMR.

Chaque expert ou membre du jury remettra à la DGOS sa déclaration publique d'intérêts dûment complétée avant de participer aux réunions.

La DGOS assurera le secrétariat de ce jury.

Le jury pourra ne pas retenir en l'état certaines candidatures de CRMR et formuler des demandes de modifications ou des compléments d'information au porteur de la candidature. Le porteur et les établissements concernés disposeront alors d'un délai 4 mois pour proposer un nouveau dossier de candidature. Dans ces cas, le jury se réunira à nouveau et statuera ultérieurement sur la nouvelle proposition.

## **E. Décision de labellisation, de suivi et de renouvellement**

La décision de labellisation des CRMR sera prise par la DGOS, en accord avec la DGS et la DGRI. La labellisation sera valable **5 ans**.

L'instruction n°DGOS/PF4/11 du 11 janvier 2016 relative aux missions et périmètres des CRMR, CCMR et FSMR détaille certaines procédures en vigueur quant au suivi des modifications pouvant intervenir durant cette période.

Des modalités de suivi seront mises en place (ex. obligation de renseignement du set minimal de données de la BNDMR par chaque site d'un CRMR, en fonction de la maturité du développement national et intra-établissement de cet outil).

Le non-respect de ces modalités de suivi par les CRMR labellisés – ou l'un de leurs sites - pourra entraîner la suspension provisoire ou définitive de tout ou partie du financement, voire le retrait de la labellisation.

## **F. Notification, publication et diffusion**

Les décisions seront notifiées aux établissements sièges des différents sites du CRMR (site coordonnateur, site constitutif(s), CCMR). Un arrêté fixant la liste des CRMR labellisés sera publié.

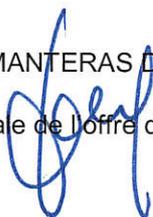
### G. Modalités de financement

Les établissements sièges des sites coordonnateur et constitutif(s) des CRMR labellisés sont éligibles à la mission d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation (MERRI) dédiée au financement des CRMR. Dans ce cadre, seuls sont considérés les surcoûts induits par la réalisation des missions d'intérêt général assignées aux structures.

Pour la ministre et par délégation,

Anne-Marie ARMANTERAS DE SAXCE

Directrice générale de l'offre de soins



Pour le ministre et par délégation,

Alain BERETZ

Directeur général de la recherche et de l'innovation



Pour la ministre et par délégation,

Pierre RICORDEAU

Secrétaire général des ministères  
chargés de affaires sociales



Pour la ministre et par délégation,

Benoît VALLET

Directeur général de la santé

