

UIMD

Unified Registry for
Inherited Metabolic Diseases

LE REGISTRE UNIFIÉ POUR LES TROUBLES MÉTABOLIQUES HÉRÉDITAIRES (U-IMD)

N° de subvention CHAFEA: 777259

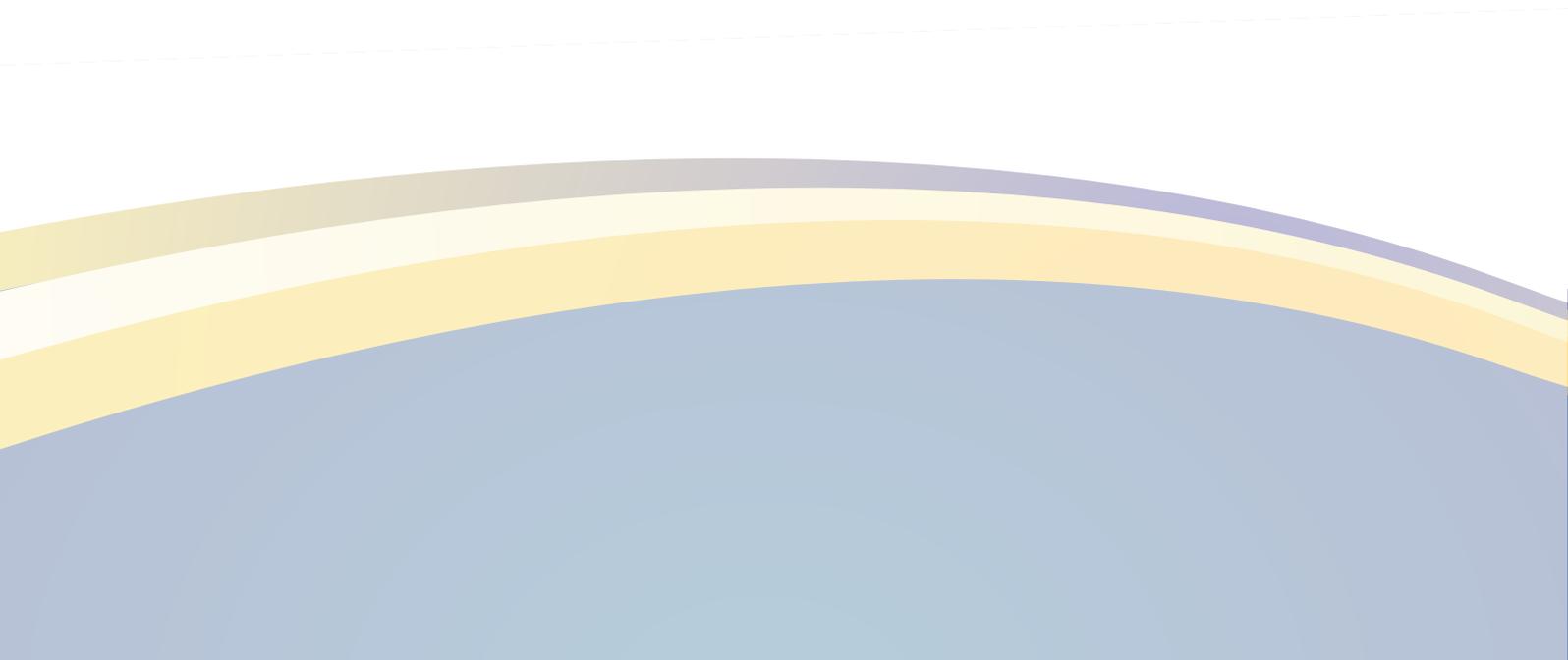
Rapport public (2018-2021)

Auteurs:

Stefan Kölker, Carlo Dionisi-Vici, Ángels Garcia-Cazorla,
Viktor Kožich, Thomas Opladen, Maurizio Scarpa

CONTENU

TROUBLES MÉTABOLIQUES HÉRÉDITAIRES ET RÉSEAUX EUROPÉENS DE RÉFÉRENCE	3
BUT ET OBJECTIFS DU PROJET U-IMD	3
BÉNÉFICIAIRES ET PARTENAIRES DE L'U-IMD	4
REGISTRE U-IMD	6
PROBLÈMES ÉTHIQUES ET PROPRIÉTÉ DES DONNÉES	9
ACTIVITÉS DE DIFFUSION	10
RÉSUMÉ ET IMPLICATIONS DU PROJET U-IMD	10



TROUBLES MÉTABOLIQUES HÉRÉDITAIRES ET RÉSEAUX EUROPÉENS DE RÉFÉRENCE

MALADIES MÉTABOLIQUES HÉRÉDITAIRES (IMD)

Chaque IMD est une maladie rare avec une prévalence individuelle estimée allant de 0,1 à 15 sur 100 000 nouveau-nés, mais pris ensemble, les patients atteints d'IMD sont nombreux avec au moins un nouveau-né sur 500. Environ 1 600 maladies métaboliques héréditaires (IMD) ont été identifiées à ce jour. Selon le défaut sous-jacent et sa gravité individuelle, le spectre de la présentation clinique des IMD est large, allant de la crise métabolique néonatale mortelle au dysfonctionnement progressif d'un ou de plusieurs organes. Les personnes atteintes d'IMD sont confrontées à des problèmes de santé importants et souvent graves entraînant une morbidité élevée, une espérance de vie réduite et une mauvaise qualité de vie.

RÉSEAUX EUROPÉENS DE RÉFÉRENCE ET METABERN

Les réseaux européens de référence (ERN) ont été créés par la Commission Européenne pour améliorer les soins aux patients de 24 groupes de maladies rares. MetabERN est ERN pour les troubles métaboliques héréditaires (IMD). Il facilite l'accès des patients et de leurs familles aux meilleurs soins disponibles et répond à leurs besoins au-delà des frontières. MetabERN est guidé par le principe de soins centrés sur le patient pour la prestation de ses services visant à améliorer la qualité de vie des patients et des familles. MetabERN vise à connecter les centres les plus spécialisés dans le domaine des IMD rares afin de promouvoir la prévention, d'accélérer le diagnostic et d'améliorer les normes de soins à travers l'Europe pour les patients vivant avec des IMD. MetabERN est entièrement dirigé par des patients et des experts. Grâce à la combinaison de l'expérience des patients et des connaissances d'experts de toute l'UE, il capture les avancées médicales les plus innovantes et les adapte aux besoins des patients..

BUT ET OBJECTIFS DU PROJET U-IMD

L'objectif global du projet U-IMD est de promouvoir la santé des enfants, des adolescents et des adultes touchés par des IMD rares en promouvant la recherche sur les IMD et le développement de nouveaux traitements sûrs et efficaces en établissant "le registre européen unifié pour les troubles métaboliques héréditaires".

L'U-IMD est le premier registre européen unifié qui englobe tous les IMD de tous les sous-groupes de maladies de MetabERN, comme il existe:

Troubles liés aux acides aminés (AOA),

Métabolisme du pyruvate, maladies de la phosphorylation oxydative mitochondriale, anomalies du cycle de Krebs, troubles du transport de la thiamine et du métabolisme (PM-MD),

Troubles liés aux glucides, à l'oxydation des acides gras et aux corps cétoniques (C-FAO),

Troubles du stockage lysosomal (LSD),

Troubles peroxysomaux (PD),

Troubles congénitaux de la glycosylation et troubles du trafic intracellulaire (CDG),

Troubles des neuromodulateurs et autres petites molécules (NOMS).

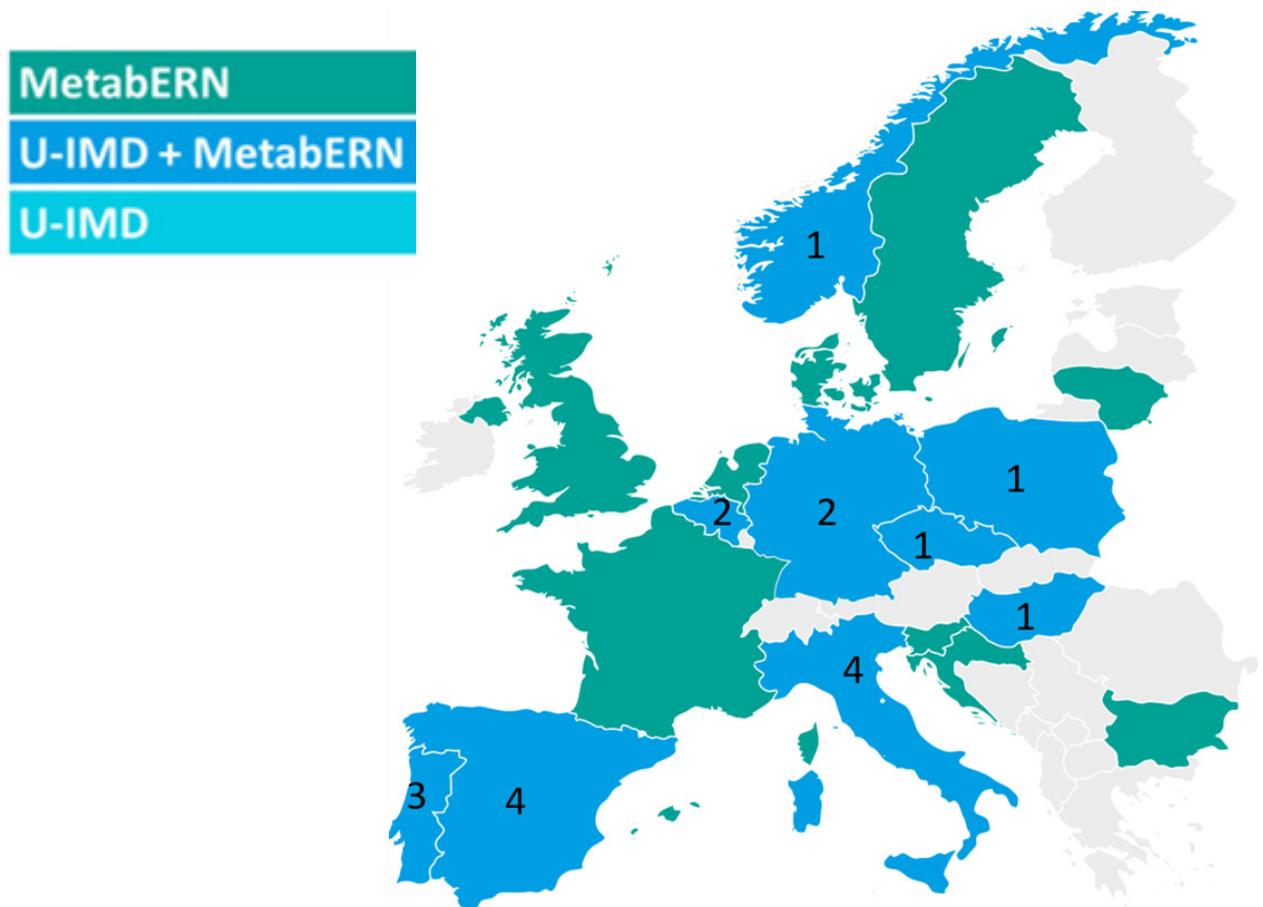
OBJECTIFS SPÉCIFIQUES DU PROJET U-IMD

La stratégie du projet U-IMD repose sur les trois piliers majeurs :

- ① le développement d'une plateforme de registre innovante et d'interopérabilité sémantique pour tous les IMD connus comme registre officiel des patients de MetabERN. L'U-IMD a entièrement mis en œuvre les éléments de données communs de la plateforme européenne d'enregistrement des maladies rares (plateforme EURD) et a intégré les outils de l'infrastructure européenne du registre des maladies rares (ERDRI).
- ② mise à niveau des registres IMD existants pour atteindre l'interopérabilité entre ces registres, y compris l'U-IMD, en utilisant le registre de patients du groupe de travail international sur les troubles liés aux neurotransmetteurs (iNTD) comme projet pilote.
- ③ établir une intersection définie d'éléments de données de base minimale avec ERKReg, le registre des patients du réseau européen de référence sur les maladies rénales rares (ERKNet), afin de favoriser la collaboration pour les personnes atteintes d'une maladie rénale métabolique rare.

BÉNÉFICIAIRES ET PARTENAIRES DE L'U-IMD

En plus des bénéficiaires U-IMD¹⁵, d'autres membres (voir carte et tableau) de MetabERN ont rejoint le projet U-IMD et ont commencé la saisie des données à partir de juillet 2021.



PAYS	PRESTATAIRE DE SERVICES DE SANTÉ
La Belgique	Bruxelles
	Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola
	Antwerp
	University Hospital of Antwerp UZA
La République Tchèque	Prague (B)
	General University Hospital in Prague
L'Allemagne	Heidelberg (B)
	University Hospital Heidelberg
	Magdeburg
	Otto-von-Guericke-University Med.Faculty, Central-German Network for rare diseases
L'Espagne	Barakaldo
	Hospital Universitario Cruces
	Barcelona (B)
	Hospital Sant Joan De Déu
	Madrid
	Hospital Universitario 12 de Octubre
	Santiago de Compostela
	Hospital Clínico Universitario de Santiago
La Hongrie	Szeged
	University of Szeged, Faculty of Medicine
L'Italie	Monza
	Ufficio Sperimentazioni Cliniche Fondazione MBBM Onlus
	Rome (B)
	Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
	Udine (B)
	University Hospital of Udine
	Verona
	Azienda Ospedaliera Università Integrata
La Norvège	Oslo
	Oslo University Hospital
La Pologne	Krakow
	Krakow University Hospital
Le Portugal	Guimarães
	Hospital da Senhora da Oliveira Guimarães
	Lisboa
	Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte (CHLN)
	Porto
	Centro Materno Infantil do Norte

B, beneficiary

REGISTRE U-IMD

MODÈLE DE DONNÉES

L'U-IMD comprend l'ensemble complet d'éléments de données communs (CDE) pour l'enregistrement des maladies rares tel que proposé par un groupe de travail coordonné par le Centre commun de recherche (JRC) et fonctionne avec les outils de l'infrastructure européenne du registre des maladies rares (ERDRI). Comme recommandé par les CDE, le registre utilise autant de dictionnaires contrôlés établis que possible pour enregistrer les données des patients, comme il existe :

La nosologie de la base de connaissances sur les erreurs innées du métabolisme (voir aussi Ferreira et al), la première nosologie globale et la plus à jour et systématique pour les IMD. La nosologie de l'IEMbase est également mappée sur le système de codage Orphanet et le système de codage l'héritage mendélien en ligne chez l'homme, ainsi les dossiers des patients dans l'U-IMD sont définis dans les trois normes de codage.

Les termes de l'ontologie du phénotype humain pour la description du phénotype.

Le système de classification anatomique, thérapeutique et chimique de l'Organisation mondiale de la santé (OMS ATC) pour enregistrer le traitement.

Les ensembles de biomarqueurs métaboliques spécifiques à la maladie développés par l'IEMBase sont utilisés pour l'enregistrement de marqueurs biochimiques. Cet ensemble de biomarqueurs est en outre mappé au système de codage de la base de données du métabolisme humain.

CONCEPTION MODULAIRE DU REGISTRE U-IMD*

Module 1 : Éléments de données communs (CDE)

Éléments de données communs du JRC de l'UE, définition de cas selon la nosologie IEMBase, mappée au code ORPHA et au code OMIM, résultats de l'analyse des mutations.

Module 2 : Phénotype clinique et cognitif

L'ontologie du phénotype humain (HPO), données anthropométriques, le test de dépistage du développement de Denver, les échelles de Bayley du développement du nourrisson, l'échelle d'intelligence de Wechsler (WPPSI, WISC et WAIS).

Module 3 : Points de vue des patients

Inventaire de la qualité de vie pédiatrique (PedsQL), questionnaire sur la qualité de vie de l'Organisation mondiale de la santé (WHOQOL), calendrier d'évaluation du handicap de l'Organisation mondiale de la santé, version 2.0 (WHODAS 2.0).

Module 4: Traitement

Traitement diététique, transplantations, traitement médicamenteux codé selon le système de classification anatomique, thérapeutique et chimique de l'Organisation mondiale de la santé (OMS ATC).

Module 5: Marqueurs biochimiques (codes HMDB)

Sélections de marqueurs biochimiques spécifiques à la maladie, codées selon la base de données sur le métabolisme humain (HMDB).

Module 6: Collaboration ERKNet

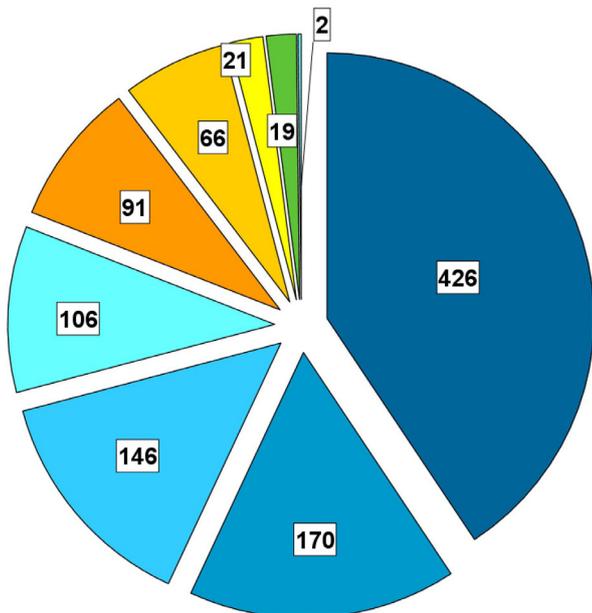
L'U-IMD intègre l'ensemble de données développé par le registre du réseau européen de référence sur les maladies rénales rares (ERKNet), facilitant ainsi les projets conjoints entre les deux réseaux de référence.

Note de bas de page: des détails sur le modèle de données U-IMD peuvent être trouvés dans une publication [d'Opladen et al.](#)

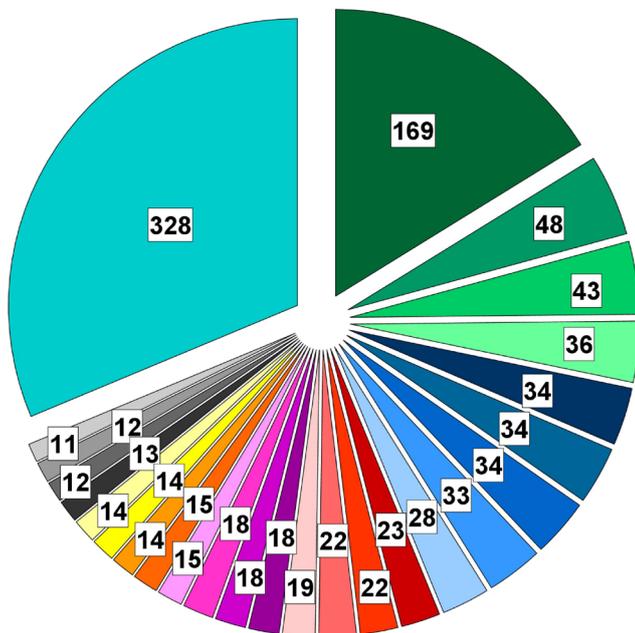
UTILISATION DU REGISTRE U-IMD

Le nouveau registre a été approuvé et publié en avril 2019 lors de la réunion annuelle du conseil d'administration de MetabERN. À partir d'août 2021, plus de 2 000 personnes ayant un diagnostic confirmé d'IMD ont été inscrites. Le spectre

Des détails sur le contenu du registre peuvent être trouvés dans la publication d'Opladen et al. [U-IMD: the first Unified European registry for inherited metabolic diseases - PubMed](#)



- Disorders of Nitrogen-Containing Compounds
- Disorders of Lipids
- Disorders of Carbohydrates
- Storage Disorders
- Disorders of Vitamins, Cofactors and Minerals
- Mitochondrial Disorders of Energy Metabolism
- Disorders of Peroxisomes and Oxalate
- Congenital Disorders of Glycosylation
- Disorders of Tetrapyroles



- Phenylalanine hydroxylase deficiency
- Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency
- Ornithine transcarbamylase deficiency
- Methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblC type
- Glycocerebrosidase deficiency
- Trifunctional protein α subunit deficiency
- Cystathionine β-synthase deficiency
- Galactose-1-phosphate uridylyltransferase deficiency
- 7-dehydrocholesterol reductase deficiency
- Hepatic phosphorylase kinase α2 subunit deficiency
- α-glucosidase deficiency
- Biotinidase deficiency
- Mitochondrial tRNA(Leu) 1 deficiency
- X-linked adrenoleukodystrophy
- Branched-chain ketoacid dehydrogenase E1α deficiency
- Mevalonate kinase deficiency
- Glycogen debranching enzyme deficiency
- α-iduronidase deficiency
- Other

- Glucose-6-phosphatase deficiency
- Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency
- Fumarylacetoacetase deficiency
- Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency
- Phosphomannomutase 2 deficiency
- Niemann-Pick disease type C1
- Argininosuccinate synthetase

L'utilité de l'U-IMD pour l'analyse de l'évolution naturelle des maladies ultra-rares a été illustrée par Brennenstuhl et al. [Phenotypic diversity, disease progression, and pathogenicity of MVK missense variants in mevalonic aciduria - PubMed](#)

INTEROPÉRABILITÉ DE L'U-IMD AVEC D'AUTRES REGISTRES

L'expertise acquise lors du développement de l'U-IMD est utilisée pour améliorer d'autres registres IMD existants, tels que le registre européen et le réseau pour les maladies métaboliques de type intoxication financés par l'UE (... accord CHAFEA n° 2010 12 01... accord CHAFEA n° 2012 12 02), et le registre du Groupe de travail international sur les troubles liés aux neurotransmetteurs. Les fonctionnalités développées pour le nouveau registre U-IMD ont également été mises en œuvre dans le registre iNTD existant et seront mises en œuvre dans les registres E-IMD et E-HOD pour la mise à niveau et le maintien des registres de patients qui ont été établis précédemment avec un cofinancement de l'UE (via HaDEA).

L'U-IMD collabore également avec d'autres réseaux européens de référence (ERN), en particulier avec le réseau européen de référence sur les maladies rénales rares (ERKNet) sur les personnes atteintes de néphropathies métaboliques. La coopération avec ERKNet a abouti à l'inclusion de l'ensemble des paramètres de progression de la maladie pour les maladies rénales métaboliques rares. Par conséquent, les personnes ayant une IMD avec un risque élevé de développer une manifestation de maladie rénale et sont donc éligibles pour les deux registres, sont décrites de manière identique dans les registres U-IMD et ERKReg.

PROBLÈMES ÉTHIQUES ET PROPRIÉTÉ DES DONNÉES

Le registre U-IMD est un registre de patients en ligne, les données pseudonymisées sont saisies à distance par des experts, à l'aide de comptes d'utilisateurs protégés par mot de passe et d'un transfert de données crypté. L'U-IMD est mis en œuvre en tant qu'étude de registre d'observation, en utilisant un protocole d'étude défini, soumis à une évaluation positive par le comité d'éthique local respectif avant que toute saisie de données ne soit autorisée. Le protocole d'étude U-IMD a été élaboré en garantissant les procédures d'étude selon les BPC et le RGPD. Tous les bénéficiaires ont obtenu des évaluations positives de leurs commissions d'éthique institutionnelles respectives. Une traduction en anglais du protocole de l'étude est disponible pour être distribuée à d'autres prestataires de soins de santé (PSS) intéressés à se joindre au projet. Les patients sont inscrits en fournissant un consentement éclairé écrit et conservent le droit de retirer leur consentement à tout moment sans aucun effet négatif sur leurs soins médicaux ultérieurs. Les HCP intéressés à rejoindre l'U-IMD doivent signer la lettre d'accord U-IMD (LofA), réglementant les droits et les responsabilités au sein du consortium U-IMD.

La propriété des données est conservée par les HCP individuels à tout moment. L'utilisation de l'ensemble de données complet est régie par l'accord de consortium U-IMD, accordant aux membres des droits égaux pour lancer et décider des projets communs soumis à un consensus au sein du consortium.

ACTIVITÉS DE DIFFUSION

Un site web du projet, accessible à l'adresse suivante... et un dépliant du projet ont été créés. Les dépliants ont été imprimés et distribués à tous les bénéficiaires pour soutenir les activités de diffusion individuelles. De plus, l'U-IMD est présenté sur le site officiel de [MetabERN](#)

L'U-IMD a été présenté lors de 30 événements différents ciblant environ 17 000 parties prenantes de la science, de l'élaboration des politiques et du grand public, par des présentations orales et par affiches dans le cadre des programmes officiels respectifs. L'U-IMD a été principalement représenté par des présentations d'affiches aux SSIEM 2018 et 2019 et par des présentations orales lors des réunions annuelles du conseil d'administration de MetabERN en 2018, 2019 et 2020. Les bénéficiaires se sont également engagés dans la liaison avec les parties prenantes avec un accent particulier sur d'autres ERN et les projets de registre dans le domaine des IMD, en participant aux ateliers et aux réunions organisés par le JRC Ispra pour tous les ERN financés au titre de HP-PJ-06-2016.

RÉSUMÉ ET IMPLICATIONS DU PROJET U-IMD

Le principal résultat est le registre U-IMD nouvellement créé, permettant à MetabERN d'établir sa propre source de données, facilitant des projets de recherche uniques et des collaborations avec les parties prenantes, y compris les décideurs politiques et l'industrie. L'U-IMD inclut en outre tous les paramètres de progression de la maladie établis par le registre d'ERKNet, constituant la base de projets collaboratifs ciblant les néphropathies métaboliques qui sont la maladie cible des deux ERN. Le registre iNTD a été mis à niveau pour une interopérabilité complète des dossiers des patients avec l'U-IMD, intégrant ainsi également iNTD dans le concept ERDRI et servant de modèle pour les mises à niveau potentielles d'autres registres précédemment existants comme le registre E-IMD et le registre E-HOD. À l'aide des données collectées avec l'U-IMD, une première série de projets de recherche au niveau de MetabERN est convenue, dans le but de fournir un meilleur aperçu de l'histoire naturelle des IMD au profit de la santé des patients affectés.

Le consortium U-IMD a commencé la collecte de données dans le registre avec des membres de MetabERN et d'autres partenaires européens et internationaux intéressés, établissant la source de données pour les futures études d'histoire naturelle des IMD non encore couvertes par des structures de registre de portée comparable. Le consortium U-IMD est dédié à une approche ouverte à plusieurs parties prenantes, utilisant sa source de données croissante pour des collaborations avec d'autres réseaux scientifiques, décideurs politiques et industriels.



European
Reference
Network

MetabERN

European Reference Network
for Hereditary Metabolic Disorders



**Co-funded by
the Health Programme
of the European Union**

Ce rapport fait partie du projet d'action conjointe '777259 U-IMD' qui a reçu un financement du programme santé de l'Union européenne (2014-2020). Le contenu de ce rapport représente uniquement les opinions des auteurs et relève de leur seule responsabilité. Il ne peut pas être considéré comme reflétant les vues de la Commission européenne et/ou de l'Agence exécutive pour les consommateurs, la santé, l'agriculture et l'alimentation ou de tout autre organisme de l'Union européenne. La Commission européenne et l'Agence déclinent toute responsabilité quant à l'usage qui pourrait être fait des informations qu'il contient.