



orphanet

Rapport d'Activité 2019

Rapport d'Activité 2019

www.orpha.net

Table des matières

1. Bilan des actions	5
1.1. Les missions d'Orphanet	5
1.2. Nos produits et services	7
1.3. Principales réalisations en 2019	9
2. Le réseau Orphanet	19
2.1. Gouvernance d'Orphanet	19
2.2. Expansion du consortium	20
2.3. Membres d'Orphanet et périmètre de leur activité	21
3. Orphanet: Produits et services	24
3.1. Contenu d'Orphanet: Inventaire des maladies rares	25
3.2. Contenu d'Orphanet : Inventaire des gènes	29
3.3. Contenu d'Orphanet : Encyclopédie Orphanet	29
3.4. Contenu d'Orphanet : Catalogue Orphanet des ressources expertes	36
3.5. Contenu d'Orphanet : Inventaire des médicaments orphelins et des désignations orphelines	38
3.6. Produits d'Orphanet : les Cahiers Orphanet	39
3.7. Infrastructure informatique d'Orphanet	41
3.8. Services Orphanet : Site web Orphanet	42
3.9. Services Orphanet : Ontologie Orphanet des maladies rares et module ontologique HPO-Orphanet	46
3.10. Services Orphanet : Orphadata	47
3.11. Services Orphanet : la lettre d'information OrphaNews	51
3.12. Services Orphanet : Applications mobiles	52
3.13. Orphanet Journal of Rare Diseases	53
4. Enquête de satisfaction des usagers en 2019	53
5. Réseau : Collaborations nationales et internationales d'Orphanet	59
5.1. Plans nationaux ou stratégies pour les maladies rares	59
5.2. Nomenclatures et terminologies	62
5.3. Catalogue des services	65
5.4. Collaborations scientifiques	66
6. Financement	69
6.1. Financement de l'activité centrale d'Orphanet	69

6.2. Partenariats financiers et non-financiers pour les activités nationales	73
7. Communication	90
7.1. Supports de communication	90
7.2. Invitations à des conférences en 2019	90
7.3. Stands tenus par Orphanet en 2019	90
7.4. Articles dans des revues à comité de lecture	91
7.5. Réseaux sociaux	92
8. L'équipe Orphanet en 2019	93

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de mise sur le marché
BNDMR	Banque nationale de données maladies rares
CEQAS	<i>Cytogenetic European Quality Assessment Service</i> (Service européen d'évaluation externe de la qualité en cytogénétique)
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> (Comité des médicaments à usage humain)
CIM	Classification internationale des maladies, voir ICD
CIM-10GM	Classification internationale des maladies – 10 ^{ème} révision – modification allemande (<i>International Classification of Diseases – 10th revision – German Modification, ICD-10GM</i>)
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
CNSA	Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie
COMP	<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i> (Comité des médicaments orphelins)
DG SANTÉ	Direction générale de la santé et de la sécurité alimentaire de la Commission européenne
DIMDI	<i>Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information</i> (Institut allemand pour la documentation et l'information médicale)
EBI	<i>European Bioinformatics Institute</i> , voir EMBL-EBI (Institut européen de bio-informatique)
ECRIN	<i>European Clinical research Infrastructure Network</i> (Infrastructure européenne de recherche clinique)
EEQ	Evaluation externe de la qualité (External Quality Assessment, EQA)
EJHG	<i>European Journal of Human Genetics</i> (Journal européen de génétique humaine)
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Agence européenne des médicaments)
EMBL-EBI	<i>European Molecular Biology Laboratory - European Bioinformatics Institute</i> (Laboratoire européen de biologie moléculaire, LEBM)
EMQN	<i>European Molecular Genetics Quality Network</i> (Réseau européen d'assurance qualité en génétique moléculaire)
EUCERD	<i>European Union Committee of Experts on Rare Diseases</i> (Comité d'experts sur les maladies rares de l'Union européenne)
GARD	<i>Genetic and Rare Diseases Information Center</i> (Centre d'information sur les maladies génétiques et rares)
HGNC	<i>HUGO Gene Nomenclature Committee</i> (Comité HUGO de la nomenclature des gènes)
HPO	<i>Human Phenotype Ontology</i> (Ontologie du phénotype humain)
HUGO	<i>Human Genome Organisation</i> (Organisation du Génome Humain)
ICD	<i>International Classification of Diseases</i> , voir CIM

IHTSDO	International Health Terminology Standards Development Organisation (Organisation internationale pour le développement de normes de terminologie de santé)
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
IRDiRC	<i>International Rare Diseases Research Consortium</i> (Consortium international de recherche sur les maladies rares)
ISO	<i>International Organization for Standardization</i> (Organisation internationale de normalisation)
IUPHAR	<i>The International Union of Basic and Clinical Pharmacology</i> (Union internationale de Pharmacologie Clinique et fondamentale)
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (Dictionnaire médical des affaires réglementaires)
MeSH	Medical Subject Headings (thésaurus médical de référence)
MR	Maladies rares
NIH-NCATS	<i>National Institute of Health – National Center for Advancing Translational Sciences</i> (Institut américain de la santé – Centre national pour l'avancée des sciences translationnelles)
OBO	Open Biomedical Ontologies (Ontologies biomédicales)
OJRD	<i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i> (Journal Orphanet sur les maladies rares)
OLS	<i>Ontology Lookup Service</i> , service de recherche de l'ontologie de l'EBI
OMIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i> (Héritage mendélien chez l'Homme, version en ligne)
OMS	Organisation mondiale de la santé (<i>World Health Organization, WHO</i>)
ORDO	<i>Orphanet Rare Disease Ontology</i> (Ontologie Orphanet des maladies rares)
RD-TAG	<i>The Rare Diseases Topic Advisory Group</i> (groupe de conseil sur les maladies rares de l'OMS)
RER	Réseaux Européens de Référence (<i>European Reference Networks, ERN</i>)
SNOMED-CT	<i>Systematized Nomenclature of Medicine-Clinical Terms</i> (Nomenclature systématisée des termes cliniques en médecine)
SOP	<i>Standard Operating Procedure</i> (Procédure opérationnelle normalisée)
SPARQL	<i>SPARQL Protocol and RDF Query Language</i> (Protocole et langage de requête RDF [modèle de description de métadonnées])
UMLS	<i>Unified Medical Language System</i> (Système de langage médical unifié)
UniProtKB	<i>Universal Protein Resource Knowledgebase</i> (Base de données universelle des protéines)
URL	<i>Uniform Resource Locator</i> (Repère universel de ressources)

1. Bilan des actions

Orphanet est une ressource unique qui rassemble et produit des connaissances sur les maladies rares et contribue à améliorer le diagnostic, le soin et le traitement des patients atteints de ces maladies. L'objectif d'Orphanet est de fournir des informations de qualité sur les maladies rares et d'assurer un accès égal aux connaissances pour toutes les parties prenantes. Orphanet maintient également la nomenclature Orphanet des maladies rares (numéro ORPHA), essentielle à l'amélioration de la visibilité des maladies rares dans les systèmes d'information de santé et de recherche.

Orphanet a été établi en France par l'Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale) à l'instigation du ministère de la Santé en 1997. Cette initiative a acquis une dimension européenne à partir de l'année 2000, grâce à des contrats de financement de la Commission européenne (CE) : ainsi, Orphanet s'est progressivement transformé en un réseau de 40 pays en 2019, et 41 en 2020, répartis en Europe et à travers le monde.

1.1. Les missions d'Orphanet

Au cours des 20 dernières années, Orphanet est devenu la source d'information de référence sur les maladies rares. En tant que tel, Orphanet s'engage à faire face aux nouveaux défis soulevés par un paysage politique, scientifique et informatique en rapide évolution. Il est particulièrement crucial de permettre à tous les publics d'accéder à une information de qualité parmi la pléthore d'informations disponibles en ligne, de donner les moyens d'identifier les patients atteints de maladies rares, de guider les patients et les médecins vers des services adaptés pour un parcours de soins efficace, et enfin de contribuer à générer des connaissances en produisant des données scientifiques réutilisables et informatisables.

Orphanet vise à atteindre **trois objectifs principaux** :

- **Améliorer la visibilité des maladies rares dans les domaines du soin et de la recherche en maintenant la nomenclature Orphanet des maladies rares (numéros ORPHA), en fournissant ainsi un langage commun pour une compréhension mutuelle dans le domaine des maladies rares.**

Dans une communauté globale, il est nécessaire de se comprendre les uns les autres bien qu'on utilise des différents. Une nomenclature commune, stable et alignée avec d'autres terminologies internationales est de ce fait essentielle. Afin d'améliorer la visibilité des maladies rares dans les systèmes d'information, Orphanet a développé et maintient une nomenclature des maladies rares unique et multilingue, autour de laquelle s'articule le reste de sa base de données relationnelle. Un numéro ORPHA unique est assigné à chaque maladie : le code ORPHA. L'intégration de cette nomenclature dans les systèmes d'information en santé et en recherche est essentielle pour assurer la visibilité des maladies rares et la coopération de différents systèmes. Cette nomenclature s'aligne avec d'autres terminologies : OMIM, CIM-10, SNOMED-CT, MedDRA, UMLS, MeSH et GARD. Ce référencement croisé est une étape clé pour l'interopérabilité des bases de données et de systèmes d'information de santé.

- **Fournir une information de haute qualité sur les maladies rares et sur les services spécialisés assurant un accès égal aux connaissances pour toutes les parties prenantes, et ainsi orienter les utilisateurs et les acteurs du domaine à travers la masse d'information disponible en ligne.**

Les patients atteints de maladies rares sont dispersés à travers le globe, tout comme les experts de ces maladies. Orphanet apporte une visibilité aux experts et aux patients en offrant l'accès à un catalogue de ressources expertes dans les 35 pays ayant signé l'Accord du réseau d'Orphanet, référencées par maladie, telles que des centres experts, des laboratoires et des tests diagnostiques, des associations de patients, des projets de recherche et des essais cliniques. Ce catalogue d'informations encourage la mise en réseau des parties prenantes, combat l'isolement et aide à mettre en avant les référents appropriés. Orphanet s'appuie sur l'expertise de professionnels du monde entier pour fournir des données scientifiques sur les maladies rares (relations gène-maladie, épidémiologie, caractéristiques phénotypiques, conséquences fonctionnelles de la maladie, etc.). De plus, Orphanet produit une encyclopédie des maladies rares traduite progressivement dans les huit langues de la base de données (anglais, français, espagnol, italien, allemand, néerlandais, portugais, polonais), avec certains textes également disponibles en polonais, grec, slovaque, finnois, hébreu et russe, accessibles gratuitement en ligne. Orphanet intègre et offre l'accès à des informations de haute qualité produites à travers le monde, telles que des recommandations pour la pratique clinique et des articles orientés vers le grand public.

- **Contribuer à générer des connaissances sur les maladies rares, en reconstituant les pièces du puzzle pour mieux comprendre ces maladies.**

Afin de développer et de maintenir les données scientifiques de sa base de données, Orphanet travaille avec des experts du monde entier, aussi bien des professionnels de santé et des chercheurs que des représentants de patients et des professionnels du secteur médico-social. La richesse des données dans Orphanet et la manière dont celles-ci sont organisées permettent de générer des connaissances additionnelles, aidant ainsi à relier des données ressemblant parfois aux pièces d'un puzzle insoluble. L'intégration de ces données ajoute à leur valeur et les rend interprétables. Orphanet propose des normes pour l'identification des maladies rares, notamment grâce à sa nomenclature, un élément clé pour l'interopérabilité. Il fournit également des données intégrées et réutilisables essentielles à la recherche sur la plateforme www.orphadata.org, ainsi qu'un vocabulaire structuré pour les maladies rares, l'ontologie Orphanet des maladies rares (Orphanet Rare Disease Ontology, ORDO). Ces ressources contribuent à améliorer l'interopérabilité des informations sur les maladies rares à travers le monde et transversalement aux domaines du soin et de la recherche. Elles sont en cours d'intégration dans plusieurs projets et infrastructures bio-informatiques au niveau international afin d'améliorer le diagnostic et le traitement des patients. Orphanet est engagé à collaborer avec des partenaires à travers le globe afin de générer de nouvelles connaissances sur les maladies rares.

Le rôle essentiel joué par Orphanet dans les secteurs du soin et de la recherche a conduit à sa reconnaissance en tant que [ressource reconnue par l'IRDiRC](#) et à son inclusion dans le nœud français d'[ELIXIR](#), un consortium européen d'infrastructure de recherche réunissant les organisations leaders

dans le domaine des sciences de la vie en Europe, et la désignation des jeux de données librement accessibles Orphadata en tant que [ELIXIR Core Data Resource](#). Orphanet est également un système recommandé par le *Human Variome Project*. Orphanet et la nomenclature ORPHA sont cités comme ressources clés dans chaque texte législatif européen portant sur les maladies rares, mais aussi comme mesures clés dans plusieurs plans/stratégies nationales pour les maladies rares en Europe.

1.2. Nos produits et services

La base de connaissances [Orphanet](#) est une collection organisée et dynamique d'informations et de données sur les maladies rares et les médicaments orphelins. Les données à valeur ajoutée provenant de sources multiples sont archivées, révisées, annotées manuellement et intégrées à d'autres données par les conservateurs et validées par des experts selon des procédures formalisées publiées en ligne dans une section dédiée du site Web. De plus, Orphanet a mis en place un système de gestion de la qualité pour garantir la qualité de la base de connaissances. Ces caractéristiques uniques font d'Orphanet un outil essentiel pour les différentes parties prenantes, en particulier les professionnels de santé et les chercheurs, en leur permettant de suivre l'évolution constante des connaissances sur les maladies rares.

La base de données est accessible via une variété de médias : le site internet Orphanet (www.orpha.net), l'application mobile Orphanet, la plateforme de téléchargement Orphadata (www.orphadata.org), l'ontologie Orphanet des maladies rares (ORDO), le module ontologique HPO-ORDO (HOOM) et les rapports « Cahiers d'Orphanet ».

- **Le site Orphanet propose un ensemble de services en accès libre :**
 - Un [inventaire complet des maladies rares classées selon un système poly-hiérarchisé](#). Chaque maladie est alignée avec la Classification Internationale des Maladies (CIM version 10), OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*), MeSH (*Medical Subject Headings*), UMLS (*Unified Medical Language System*), GARD (*Genetic and Rare Disease Information Center*), MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) et les gènes associés, dans une « carte d'identité » qui comprend également sa classe de prévalence, sa classe d'âge d'apparition et son mode de transmission. Les maladies sont annotées avec leurs caractéristiques phénotypiques et leur fréquence selon la nomenclature HPO (*Human Phenotype Ontology*), ainsi que leurs données épidémiologiques et leurs conséquences fonctionnelles.
 - Une encyclopédie couvrant plus de 6800 maladies rares ou groupes de maladies, avec des résumés écrits par des rédacteurs scientifiques et validés par des experts de renommée internationale. Ces textes sont rédigés en anglais puis traduits en français, allemand, italien, portugais, espagnol, néerlandais et polonais. Des recommandations pour la prise en charge en urgence de certaines maladies sont également disponibles, ainsi que des fiches sur le handicap, produits en français et traduits dans d'autres langues.
 - Un [inventaire d'articles de haute qualité publiés par d'autres journaux ou sociétés savantes](#). Plus de 3800 articles sont accessibles via Orphanet, avec la permission des auteurs et des éditeurs, y compris des recommandations nationales et internationales pour la pratique

clinique produites par des sociétés savantes et qui ne sont pas publiées dans des journaux à comité de lecture, mais disponibles sous forme de rapports.

- Un [inventaire de médicaments orphelins et de médicaments utilisés dans les maladies rares](#) à tous les stades de développement, depuis la désignation orpheline jusqu'à l'autorisation de mise sur le marché (AMM).
 - Un catalogue de ressources expertes, validées par des experts nationaux dans 35 pays partenaires, rassemblant des informations sur les [centres experts spécialisés](#) (en France, les centres de référence et de compétences), les [laboratoires de diagnostic](#), les [projets de recherche](#), les [essais cliniques](#), les [registres de patients et les bases de données de variants](#), les [réseaux](#), les [plateformes technologiques](#) et les [associations de patients](#).
 - Des études thématiques et des rapports de synthèse sur des sujets transversaux : les [Cahiers d'Orphanet](#) (*Orphanet Report Series*), publiés sous forme de documents PDF.
 - [OrphaNews](#), une lettre d'information électronique bimensuelle, rédigée en anglais, couvrant l'actualité scientifique et politique liée aux maladies rares. Elle est également publiée en [français](#) et en [italien](#).
- **Les ressources Orphanet sont accessibles via deux applications mobiles :**
 - **Orphanet** : une application permettant aux utilisateurs d'accéder à la liste des maladies rares et aux informations textuelles concernant la maladie et les services associés, ainsi qu'à Orphanet Urgences. L'application est disponible pour [iOS](#) et [Android](#) et dans les mêmes langues que celles du site principal. L'application a été retirée en 2020. Le « responsive design » permet désormais aux utilisateurs du site d'Orphanet de naviguer sur celui-ci depuis leur téléphone portable.
 - **Orpha Guides** : une application en français donnant accès aux modalités d'aides et prestations concernant les maladies rares en France, à l'usage des patients et de leurs familles, ainsi qu'à des informations sur les conséquences fonctionnelles de maladies rares. L'application est également disponible pour [iOS](#) et [Android](#).
 - **La plateforme Orphadata** (www.orphadata.org) fournit des jeux de données de haute qualité en relation avec les maladies rares et les médicaments orphelins, dans un format interprétable par machine et réutilisable.
 - Des jeux de données en accès libre : l'ontologie Orphanet des maladies rares, la nomenclature Orphanet et les référencements croisés avec d'autres terminologies, les classifications des gènes et les phénotypes associés, la linéarisation des maladies rares, et de données épidémiologiques.
 - Des jeux de données disponibles via un accord de transfert de données (*Data transfer agreement*) ou une licence : informations textuelles, catalogues d'associations de patients, de centres experts, de laboratoires et de tests diagnostiques, de médicaments orphelins, d'activités de recherche.
 - **L'ontologie Orphanet des maladies rares (ORDO)**, un vocabulaire structuré pour les maladies rares dérivé de la base de données Orphanet, mettant en lumière les relations entre les maladies, les gènes et d'autres caractéristiques pertinentes. ORDO fournit des données intégrées et réutilisables pour une analyse informatique.

- **HOOM, le module ontologique HPO-Orphanet ([HPO-Orphanet Ontological Module](#))**. Orphanet fournit des annotations phénotypiques des maladies rares de la nomenclature Orphanet à l'aide de *Human Phenotype Ontology* (HPO). HOOM est un module qui qualifie l'annotation entre une entité clinique et les anomalies phénotypiques en fonction de la fréquence et en intégrant la notion de critère de diagnostic. Dans ORDO, une entité clinique est soit un groupe de maladies rares, soit une maladie rare, soit un sous-type de maladie. La branche phénomènes d'ORDO a été refactorisée en tant qu'importation logique de HPO et les annotations sur le phénotype HPO-ORDO ont été fournies dans une série de triplets au format OBAN dans lesquels les associations, la fréquence et la provenance sont modélisées. HOOM est fourni sous forme de fichier OWL (Ontologies Web Languages), à l'aide des modèles OBAN, ORDO, et des modèles de l'ontologie HPO. HOOM offre des possibilités supplémentaires aux chercheurs, sociétés pharmaceutiques et autres acteurs souhaitant analyser conjointement des associations de phénotypes de maladies rares et courantes, ou réutiliser les ontologies intégrées dans des référentiels de variants génomiques ou des outils de match-making.
- **Les Cahiers d'Orphanet ([Orphanet Report Series](#))**, une collection d'études thématiques et de rapports de synthèse sur des sujets transversaux, dérivés de la base de données Orphanet et publiés sous forme de documents PDF.

1.3. Principales réalisations en 2019

Positionnement international d'Orphanet

Accord de réseau Orphanet

Fin 2018, 36 institutions originaires de 35 pays (Allemagne, Arménie, Autriche, Belgique, Bulgarie, Canada, Croatie, Espagne, Hongrie, Estonie, Finlande, France, Géorgie, Irlande, Israël, Italie, Japon, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Macédoine du Nord, Malte, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République tchèque, Roumanie, Serbie, Slovaquie, Slovénie, Suède, Suisse, Turquie et Royaume-Uni) ont signé l'accord de réseau Orphanet et deviennent ainsi membres à part entière. Les points de contact complétant ce réseau, et n'ayant pas signé cet accord, sont : Argentine, Australie, Chypre, Tunisie, Maroc.

Subvention directe du réseau Orphanet

La subvention directe du réseau Orphanet lancée à la mi-2018 dans le cadre du troisième programme de santé de l'Union européenne, vise à soutenir le réseau Orphanet jusqu'à la fin de 2020. Réunissant 35 participants, originaires de 22 pays, les objectifs du projet sont les suivants :

- Mettre à disposition à la communauté de maladies rares des outils d'interopérabilité, notamment autour d'un inventaire des maladies rares, pour permettre une interopérabilité sémantique entre pays et entre domaines (santé, recherche) ;
- Mettre à disposition une information de qualité sur les maladies rares, notamment par le biais d'une encyclopédie en plusieurs langues ;

- Mettre à disposition un répertoire de services d'experts afin d'aider les patients, les médecins et les parties prenantes à trouver l'expertise sur une maladie particulière en Europe et au-delà de ses frontières, et produire les données nécessaires pour soutenir les actions politiques ;
- Développer et soutenir Orphanet en tant que base de connaissances de référence sur les maladies rares, en établissant et en consolidant la collaboration au sein du réseau paneuropéen Orphanet et avec les réseaux de référence européens (RER) pour la production, l'amélioration et la diffusion des connaissances sur les maladies rares. Cela permettra la création d'un écosystème d'expertise cohérent pour les maladies rares en Europe.

La pérennité d'Orphanet et le Groupe de pilotage sur la promotion de la santé, la prévention des maladies et la gestion des maladies non transmissibles

Afin d'aider les pays à atteindre les objectifs internationaux en matière de santé, la Commission européenne a mis en place en 2019 un [Groupe de pilotage sur la promotion de la santé, la prévention des maladies et la gestion des maladies non transmissibles](#) (ou SGPP pour *Steering Group on Promotion and Prevention*). Le groupe de pilotage prend position sur les actions prioritaires à mettre en œuvre dans tous les domaines de la promotion de la santé et de la prévention des maladies non transmissibles, y compris les maladies rares. La DG Santé tente de pérenniser les premiers acquis dans le domaine des maladies rares, réalisés dans le cadre du 3^{ème} Programme de santé de l'Union européenne. En tant que réalisation marquante de ce 3^{ème} programme, ayant bénéficié de son soutien pendant plusieurs années, Orphanet a vu sa nomenclature reconnue meilleure pratique dans le domaine. C'est pourquoi la pérennité du réseau Orphanet a été au centre des discussions lors des réunions du SGPP dont l'avis sur la stratégie pour un avenir durable du réseau Orphanet a de nouveau été sollicité.

En 2019, dans le cadre des activités visant à renforcer la position d'Orphanet sur le plan européen et de le pérenniser, un document explicatif sur les activités à valeur ajoutée d'Orphanet au sein de l'UE, notamment en relation avec les RER, a été adressé à différentes Directions, ce qui a donné lieu à une réunion avec la direction en lien avec les RER, le réseau eHealth et la DG Connect. En bénéficiant du soutien d'EURORDIS, Orphanet a sollicité l'aide des alliances nationales pour son plaidoyer en faveur de la pérennisation d'Orphanet. En 2019, le comité opérationnel d'Orphanet a proposé au Conseil d'administration d'Orphanet de mettre en place une « task force » sur la durabilité afin d'assurer un suivi de ces questions et d'être en mesure de réagir de manière plus rapide et plus efficace aux évolutions au niveau européen.

À la suite de ces activités, fin 2019, un groupe de réflexion SGPP dédié aux questions de la durabilité d'Orphanet a été mis en place. Le groupe de réflexion est présidé par la représentante du Ministère français de la santé et des solidarités auprès du SGPP. Les membres du groupe de réflexion ont été désignés par les États membres respectifs à la suite d'une décision du SGPP. Actuellement 12 États Membres sont représentés, ainsi que la Norvège: l'Autriche, la Belgique, la République tchèque, la France, l'Irlande, l'Italie, la Lituanie, la Lettonie, l'Espagne et la Suède. Le groupe de réflexion a pour mandat de présenter un projet de document final au SGPP au plus tard au printemps 2020, pour approbation .

L'équipe de coordination d'Orphanet a engagé, fin 2019, un cabinet de conseil chargé d'aider Orphanet à élaborer différents scénarios pour un avenir durable, ainsi qu'un plan d'affaires pour Orphanet.

Collaboration avec les réseaux européens de référence (RER)

Afin d'améliorer la production et la diffusion des connaissances sur les maladies rares, Orphanet a développé et formalisé une collaboration avec les réseaux européens de référence (RER) pour les maladies rares, en vue d'optimiser le réservoir d'expertise au sein des RER. Cet effort commun vise à améliorer la vie des patients atteints de maladies rares tout en améliorant les connaissances et assurant l'égalité d'accès à l'expertise. Le site web d'Orphanet assure une diffusion à grande échelle de réalisations des RER, principalement des recommandations pour la pratique clinique, et permet à chaque citoyen européen de trouver les ressources proposées par les RER.

La coordination d'activités complémentaires est la tâche essentielle de l'actuelle subvention directe de la CE en faveur d'Orphanet, qui s'inscrit dans la continuité de l'action commune des états membres de l'Union européenne pour les maladies rares (RD-Action). Ces activités sont axées sur l'amélioration et la mise à jour de la nomenclature standard Orphanet des maladies rares (ORPHAcodes), les indexations scientifiques, ainsi que la production et la diffusion de contenus textuels sur les maladies rares, y compris des résumés élaborés par Orphanet en collaboration avec les ERN. En outre, Orphanet et les ERN conjuguent leurs efforts en vue d'assurer l'accès des parties prenantes à un répertoire des activités de soins de santé, d'aide aux patients et de recherche en lien avec la RD dans les États membres, en particulier aux activités des RER. Enfin, grâce à une rubrique spécialement dédiée, le bulletin bimensuel d'Orphanet intitulé OrphaNews International, offre une vitrine aux activités des RER.

Afin de garantir une nomenclature et des classifications qui reflètent les connaissances scientifiques et cliniques les plus récentes, l'expertise d'Orphanet en matière de normalisation des informations cliniques a été associée à l'expertise des RER en matière scientifique et des maladies rares. Ce travail permet aux parties prenantes d'utiliser un langage partagé et harmonisé en tant que point de départ pour améliorer l'identification des patients et faciliter l'accès au diagnostic et aux soins, et ainsi mieux structurer et optimiser les données sur les maladies rares et améliorer l'interopérabilité entre les systèmes d'information en santé et les données de la recherche. Plusieurs groupes de maladies ont été révisés et finalisés à ce jour, notamment les classifications Orphanet des maladies oculaires rares (ERN-EYE), le lymphœdème primaire (VASCERN), ainsi que des maladies rénales rares (ERKNet). Par ailleurs, d'autres collaborations avec des ERN sont en cours, notamment, ERN BOND, ERN CRANIO, ERN Skin, MetabERN, EpiCARE, TransplantChild et eUROGEN.

De plus, Orphanet a mis en place la production de manière coordonnée, en collaboration avec ERKnet, ITHACA et EpiCare, et d'autres parties prenantes qui suivront, des informations destinées aux médecins et aux patients.

Au niveau national, les États membres bénéficient du soutien du projet RD-Code cofinancé par la CE leur permettant d'améliorer la collecte d'informations sur les maladies rares à travers la mise en œuvre des codes ORPHA et d'établir un lien direct avec les RER en prévision de la future utilisation par ces derniers des ORPHAcodes dans leur système de prise en charge clinique des patients (CPMS pour *clinical patient management system*). Un service d'assistance à l'implémentation des codes ORPHA est

désormais en place dont la mission consiste à répondre aux questions relatives à la nomenclature Orphanet et à implémenter les codes ORPHA dans les systèmes d'information en santé. Ceci est particulièrement important pour les hôpitaux (HCP pour [Healthcare Providers](#)) qui font partie des RER.

Comité Opérationnel d'Orphanet (OOC)

Ce comité, interne au réseau Orphanet, est chargé d'établir une stratégie pour s'assurer que la « culture » d'Orphanet est bien définie et assimilée par tous les membres du consortium. Il est également chargé d'élaborer une stratégie bidirectionnelle efficace en matière de communication. Jusqu'à présent, le Comité a axé ses efforts sur le positionnement national d'Orphanet afin d'assurer la pérennité du réseau.

Publication : Nouvelle estimation du nombre de cas des maladies rares dans le monde à un moment donné

Un [article](#) publié dans le *European Journal of Human Genetics* en septembre 2019, et cosigné par Orphanet, Orphanet Irlande et EURORDIS, présente une analyse des données sur la prévalence, extraites de la base de données Orphanet, selon lesquelles le nombre de personnes vivant avec des maladies rares serait estimé entre 263 et 446 millions à travers le monde. Cette analyse repose sur les données épidémiologiques de la base de données Orphanet accessibles au public sur 67,6 % des maladies rares pour lesquelles la prévalence est disponible, selon la définition européenne de maladie rare, et ne tient pas compte des cas rares de cancers, de maladies infectieuses et des intoxications, mieux définis par l'incidence.

L'analyse de cet ensemble de données estime la prévalence ponctuelle mondiale des maladies rares entre 3,5 à 5,9 %. Le document souligne les implications politiques de ces estimations. En effet, il fait écho au discours de la communauté des maladies rares, lesquelles, selon cette dernière, touchent des millions de personnes et constituent donc une priorité en matière de santé mondiale. Les futures recherches sur les registres et la mise en œuvre du codage des maladies rares, notamment par le biais de la mise en place des codes ORPHA dans les systèmes de santé permettront d'affiner ces estimations.

Deuxième événement majeur du comité d'ONG pour les maladies rares

Le 21 février 2019, au siège des Nations unies (ONU) à New York, s'est tenu le deuxième événement majeur du Comité des ONG pour les maladies rares. L'événement, organisé par Rare Diseases International, EURORDIS et Ågrenska, s'est déroulé sous le parrainage de la Mission permanente de l'Estonie auprès des Nations unies, et sous les auspices de 13 autres missions permanentes (Belgique, Brésil, Chypre, France, Japon, Koweït, Luxembourg, Malte, Roumanie, Serbie, Espagne, Suède, Thaïlande et Émirats arabes unis), avec des intervenants de l'Organisation mondiale de la santé. La réunion du Comité avait pour objectif de lancer un appel à l'intégration des maladies rares dans la prochaine déclaration politique marquante de l'ONU sur la couverture sanitaire universelle (CSU), adoptée lors de la toute première réunion de haut niveau de l'ONU sur la CSU dans le cadre de l'Assemblée générale de l'ONU en septembre 2019, et dans une résolution de l'ONU sur les maladies rares. Ana Rath, directrice d'Orphanet, a partagé avec l'auditoire les résultats de la publication basée sur les données d'Orphanet et co-écrite par Orphanet et EURORDIS concernant la prévalence des maladies rares dans le monde, et a présenté la nomenclature Orphanet lors d'une présentation intitulée : « Giving existence to people living with a rare disease in health systems » (Faire exister les personnes vivant avec une maladie rare dans les systèmes de santé).

RD-CODE : soutenir la mise en œuvre des codes ORPHA dans les systèmes d'information de santé

Cofinancé par le troisième programme de santé, le RD-CODE (www.rd-code.eu/) a débuté en janvier 2019 et se terminera en juin 2021. L'objectif de ce projet est d'aider les États membres à améliorer la collecte d'informations sur les maladies rares par le biais de la mise en œuvre des codes ORPHA. Le processus sera guidé par la « Procédure standard et guide pour le codage à l'aide des codesOrpha » et le « Manuel de spécification et de mise en œuvre du fichier maître », tous deux élaborés dans le cadre de la précédente action conjointe sur les maladies rares RD-ACTION (2015-2018).

L'objectif du projet RD-CODE est de promouvoir l'utilisation de la nomenclature Orphanet et de la mettre en œuvre dans les systèmes de codage de routine, afin d'assurer par la suite un partage normalisé et cohérent des informations au niveau européen. En commençant par les pays qui, pour le moment, n'utilisent pas de manière systématique la codage ORPHA, mais se sont activement engagés à le faire, ce projet servira d'exemple de mise en œuvre en situation, destiné à guider d'autres pays à l'avenir.

Les documents de référence, à savoir, la « Procédure standard et guide pour le codage à l'aide des codesOrpha» et le « Manuel de spécification et de mise en œuvre du fichier maître » développés dans le cadre de la précédente action conjointe sur les maladies rares RD-ACTION (2015-2018), sont mis à jour en fonction des besoins du domaine et sont en accès libre sur le site web du projet. En outre, des recommandations sur la manière de coder les patients atteints de maladies rares sans diagnostic dans les systèmes d'information sur la santé seront fournies dans le cadre du projet, afin de rendre visibles tous les patients atteints d'une maladie rare.

Par ailleurs, un lien direct avec les RER est établi en prévision d'une utilisation ultérieure des codes ORPHA dans leur système de gestion des patients cliniques (CPMS). Un service d'assistance à l'implémentation des codes ORPHA est désormais en place dont la mission consiste à répondre aux questions relatives à la nomenclature Orphanet et à mettre en œuvre des ORPHAcodes dans les systèmes d'information de santé. Cela est particulièrement important pour les hôpitaux (HCP pour *Healthcare Providers*) qui font partie des ERN.

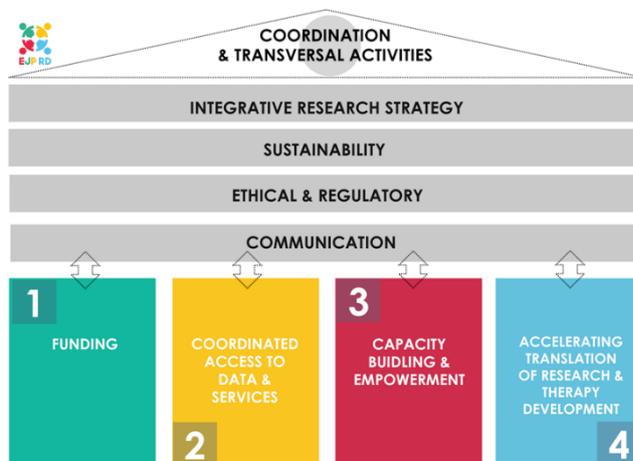
Orphadata devient une ressource de données de référence ELIXIR



Au début de 2019, Orphadata a été officiellement désigné comme étant une ressource de données de référence ELIXIR (ELIXIR Core Resource). Ces ressources sont un ensemble de données européennes d'une importance fondamentale pour la communauté des sciences de la vie au sens large, et pour la préservation à long terme des données biologiques. Ces ressources qui font autorité dans leur domaine d'expertise, sont accessibles à travers les services de plateformes de données et de bases de connaissances. Orphadata a été ajouté à cette liste de ressources à l'issue d'une étude détaillée menée par un panel d'examineurs indépendants faisant suite à la décision d'Orphanet d'adopter une licence plus ouverte pour sa base de connaissances, compatible avec les principes de la science ouverte (la licence Creative Commons BY-4.0). Les bases de connaissances dont Orphanet fait désormais partie, désignées comme Ressources de référence, fonctionnent comme des autorités conceptuelles ayant un rôle clairement défini dans la normalisation de concepts en constante évolution.

Orphanet jouera ce rôle pour les maladies rares au sein de la communauté scientifique. Les **Core Data Resources** sont également au cœur de la stratégie de durabilité à long terme d'ELIXIR en tant qu'infrastructure européenne d'information et de données sur les sciences de la vie. ELIXIR vise à garantir la disponibilité à long terme de ces ressources et une gestion de leurs cycles de vie et à répondre aux besoins en matière de sciences de la vie, y compris de recherche biologique.

Programme européen conjoint sur les maladies rares (EJP RD)



Le programme européen conjoint sur les maladies rares (EJP RD pour European Joint Programme on Rare Diseases) <http://www.ejprardiseases.org/> rassemble plus de 130 institutions originaires de 35 pays : il s'agit de créer un écosystème complet et durable permettant de créer un cercle vertueux entre la recherche, les soins et l'innovation médicale en vue d'améliorer l'impact, la réutilisation et le financement de la recherche sur les maladies rares.

Les actions d'EJP RD sont articulées autour de quatre piliers majeurs et s'accompagnent d'activités transversales, coordonnées au niveau central :

- Financement
- Accès coordonné aux données et aux services
- Renforcement des capacités et autonomisation
- Accélération de la recherche et du développement des thérapies.

En sa qualité de partenaire, Orphanet co-coordonne le pilier 2 de l'EJP. Son rôle consistera à développer le recueil et la mise à disposition de données et de ressources en matière de recherche et d'assurer une formation à la nomenclature Orphanet et à l'ontologie ORDO, prévue pour 2020.

SOLVE-RD: Un projet Horizon 2020 pour diagnostiquer les maladies rares non diagnostiquées

Ayant bénéficié à hauteur de 15 millions d'euros du programme Horizon 2020 de la Commission européenne, le consortium Solve-RD (www.solve-rd.eu), coordonné par l'université de Tübingen, œuvre depuis 2018, main dans la main avec les nouveaux réseaux européens de référence (RER) sur les maladies rares, à l'amélioration du diagnostic des maladies rares. L'équipe de coordination d'Orphanet y coordonne le groupe de travail chargé de collecter des données génétiques et phénotypiques standardisées concernant les cas de maladies rares non diagnostiquées à partir des cohortes des RER, et de développer une ontologie des cas non diagnostiqués (RDCO) qui utilise l'ontologie des maladies rares d'Orphanet (ORDO) et le module ontologique HPO-ORDO (HOOM) afin de formuler de nouvelles hypothèses de diagnostic. Le projet a démarré en 2018 et l'équipe coordonnée par Orphanet a consacré les deux premières années du projet à développer l'ontologie de cas de maladies rares RDCO et à élaborer des algorithmes de similarité afin de contribuer aux objectifs ambitieux du projet.

Lancement de l'étude prospective Rare 2030 pour préparer une future politique européenne en matière de maladies rares

[Rare2030](#) est un nouveau projet pilote européen de deux ans, lancé début 2019, commandé par le Parlement européen, visant à mener une réflexion sur la politique des maladies rares en Europe au cours des dix prochaines années et au-delà de cette période. Depuis l'adoption de la recommandation du Conseil relative à une action européenne dans le domaine des maladies rares en 2009, l'Union européenne a accompli des progrès considérables afin d'améliorer la vie des personnes atteintes de maladies rares. Le projet Rare 2030 animera une réflexion sur la politique en matière de maladies rares en Europe au cours des dix prochaines années et au-delà de cet horizon. Le projet, coordonné par EURORDIS, et dont Orphanet- INSERM US14 est partenaire, a été lancé en janvier 2019 à Bruxelles. Son objectif consiste à rassembler les contributions d'un large groupe de patients, de praticiens et de principaux leaders d'opinion afin de formuler des recommandations politiques permettant d'assurer un meilleur avenir aux personnes vivant avec une maladie rare en Europe. Afin de formuler lesdites recommandations, une analyse documentaire approfondie a été menée en 2019 ayant pour objectif de constituer une base de connaissances, en utilisant des sources telles qu'OrphaNews et la base de données Orphanet, et ainsi identifier les tendances et les moteurs de changement qui influencent l'avenir des maladies rares tout en permettant d'élaborer les options politiques. Orphanet a été l'un des principaux partenaires dans ce travail. Cette base de connaissances a alimenté un dialogue structuré entre les parties prenantes afin d'identifier les tendances et les moteurs de changement les plus pertinents pour les recommandations politiques. Un certain nombre de scénarios alternatifs plausibles concernant l'état de la santé et des soins pour les personnes vivant avec une maladie rare en 2030 et au-delà de cette date ont été élaborés en 2020 sur la base des tendances et des vecteurs les plus pertinents. Ces différents scénarios et leurs conséquences font l'objet du débat entre principales parties prenantes qui s'efforcent de parvenir à un consensus à leur sujet. Au cours de la dernière étape du projet (fin 2020), les patients, le public et les experts aux niveaux européen et national proposeront des options politiques susceptibles d'ouvrir la voie aux futurs scénarios retenus. Les recommandations politiques finales seront présentées au Parlement européen au début de l'année 2021.

Amélioration de la qualité, de la transparence et de la traçabilité

- Outre les SOP (pour *Standard Operating Procedures*) à caractère général, disponibles en ligne depuis 2013 et mises à jour annuellement, les procédures énumérées ci-après ont été mises en ligne en 2019 :

Procédures générales

- [Procédures opérationnelles standard d'Orphanet](#)
- [Règlement intérieur du Conseil consultatif international](#)
- [Règles de procédure du Conseil consultatif d'Orphanet sur la génétique](#)

Procédures relatives à la nomenclature

- [Nomenclature Orphanet et classification des maladies rares](#)

- [Règles d'alignement avec la CIM-10 pour les maladies rares](#)
- [Règles de dénomination pour la nomenclature des maladies rares en anglais](#)
Ce document a été traduit en [Polonais](#) (2017) et [Espagnol](#) (2018) et [Allemand](#) (2019) et [Japonais](#) (2019)
- [Production de la nomenclature dans la langue nationale](#)
- [Règles de linéarisation pour les classifications Orphanet](#)

Procédures concernant la collecte d'informations relatives aux maladies rares

1) Informations scientifiques

- [Création et mise à jour de](#) résumés de maladies pour l'encyclopédie Orphanet destinée aux professionnels
- [Inventaire Orphanet des gènes liés aux maladies rares](#)
- [Collecte de données épidémiologiques dans Orphanet](#)

2) Ressources expertes

- [Glossaire et représentation des termes relatifs aux tests de diagnostic](#)
 - [Collecte des données et enregistrement des centres experts dans Orphanet](#)
 - [Collecte des données et enregistrement des associations de patients dans Orphanet](#)
 - [Collecte de données et enregistrement des tests de diagnostic dans Orphanet](#)
 - [Collecte des données et enregistrement des projets de recherche dans Orphanet](#)
- Orphanet a publié en 2019 une version mise à jour de son [rapport dédié dans les Cahiers d'Orphanet](#) [créditant les experts ayant contribué à la validation scientifique des données d'Orphanet](#).
 - **Application du Règlement général sur la protection des données à Orphanet:**
Le Règlement général sur la protection des données (RGPD) est entré en vigueur le 25 mai dans toute l'Europe. Ayant pour base légale les missions d'intérêt public de l'INSERM, Orphanet collecte des informations personnelles sur les professionnels déclarant leurs activités et / ou contribuant au contenu d'Orphanet en tant qu'experts. Un courrier a été envoyé à tous les professionnels de la base de données pour annoncer les développements à venir à Orphanet afin de se conformer à la réglementation tout en leur permettant de retirer leur nom et leurs données personnelles s'ils le souhaitaient. Les SOP techniques d'Orphanet ont été mises à jour pour tenir compte de la réglementation et une session de formation a été organisée pour tous les membres du réseau Orphanet, y compris les membres extra-européens, le RGPD leur étant applicable car les données sont conservées en France.
 - **La collaboration avec les réseaux européens de référence (ERNs)**, visant à améliorer la création et la diffusion de connaissances sur les maladies rares, a été entreprise en 2018, notamment dans le cadre de la subvention directe de la Commission européenne d'Orphanet, afin de maximiser l'impact de l'expertise des ERNs.

Mise à jour de la base de données Orphanet

- Information scientifique: **l'encyclopédie des maladies rares, l'inventaire et la classification des maladies rares, l'inventaire des gènes et l'inventaire des médicaments orphelins ont tous été étendus et partiellement mis à jour.**
- Le catalogue des ressources expertes : **centres experts, laboratoires médicaux, essais cliniques, projets de recherche, réseaux, registres, infrastructures, base de données des mutations, biobanques et associations de patients a été étendu et les professionnels de santé ont été sollicités pour leur mise à jour.**

Mise à jour des documents Orphanet

- **Les Cahiers d'Orphanet ont été mis à jour:** Liste des maladies rares, prévalence des maladies rares, liste des médicaments orphelins, registres, liste des infrastructures de recherche utiles pour les maladies rares en Europe, Rapports d'Activité Orphanet, liste des experts ayant contribué à la base de données, enquêtes de satisfaction et rapport *Vivre avec une maladie rare en France*. La liste des maladies rares a été produite pour la première fois en polonais et tchèque. **Le rapport d'activité 2018 d'Orphanet a été traduit en français. Une brochure présentant les activités d'Orphanet et ses derniers développements a également été réalisée en anglais.**
- **L'enquête de satisfaction annuelle Orphanet a été mise à jour en 2018 afin d'améliorer la manière dont nous collectons les commentaires des utilisateurs. Une première enquête générale a été lancée au début de 2019, suivi d'une série de mini-enquêtes envoyées aux personnes intéressées afin de recueillir des commentaires détaillés sur des produits spécifiques. Cette campagne a été menée à nouveau au début de l'année 2020.**
-

Orphadata

- **Le [catalogue Orphadata](#) a été mis à jour.**

Satisfaction des utilisateurs

- **Les utilisateurs sont satisfaits des services proposés par Orphanet:** dans l'enquête de satisfaction de 2019, 97 % des répondants ont déclaré qu'ils étaient très satisfaits ou satisfaits par Orphanet, une amélioration de 4% par rapport à l'année précédente.
- **10,4 millions de documents PDF ont été téléchargés en 2019.**
- **Plus que 19 millions de personnes provenant de 236 pays ont visité le site Orphanet en 2019.**

- **Un réseau** de 41 pays
- Un site en accès libre disponible en **8 langues**
- **46 million pages** visionnées en 2019
- **10.4 million** documents téléchargés en 2018
- Orphanet & ORDO - **IRDiRC Recognized Resources** and **HVP Recommended Systems**
- **Orphadata – ELIXIR Core Data Resource**



Diseases

- 6,156** **maladies rares à identifiants uniques: ORPHA codes**
- 5,544** **gènes pour 3,856 maladies rares**
- 3,842** **maladies annotées avec les termes HPO**
- 5, 804** **maladies annotées de données de prevalence/incidence**

Résumées des maladies rares dans 13 langues*

5,899	<u>anglais</u>
4,072	<u>français</u>
5,091	<u>espagnol</u>
3,825	<u>italien</u>
3,301	<u>allemand</u>
3,773	<u>néerlandais</u>
1,163	<u>portugais</u>
1,252	<u>polonais</u>
421	<u>grecque</u>
245	<u>russe</u>
166	<u>finlandais</u>
113	<u>japonais</u>
103	<u>slovaque</u>

* Données de février 2020

Catalogue des ressources experts du réseau

27,337	<u>professionnels</u>
8,508	<u>centres experts</u>
2,669	<u>organisations de patients</u>
1,654	<u>laboratoires médicaux</u>
45,274	<u>tests diagnostiques</u>
3,926	<u>projets de recherche en cours</u>
3,385	<u>essais cliniques en cours</u>
785	<u>registres de patients</u>
266	<u>Bases de données des mutations</u>
168	<u>biobanques</u>

Données de janvier 2020 sauf contreindication.

Figure 1. Orphanet en chiffres (Janvier 2020)



2. Le réseau Orphanet

1.1. Subvention directe du réseau Orphanetwork

Compte tenu de la quantité substantielle de données rassemblées qui constituent non seulement un levier essentiel pour les projets scientifiques et les politiques en matière de maladies rares en Europe, mais aussi pour accroître la sensibilisation et la diffusion des connaissances sur les maladies rares, Orphanet est devenu le pilier de soutien pour la communauté des maladies rares. Le nom d'Orphanet est mentionné dans les principaux documents de l'Union européenne sur les maladies rares (par exemple, la communication de la Commission intitulée « Maladies rares : Les défis de l'Europe » du 11 novembre 2008 et la recommandation du Conseil relative à une action dans le domaine des maladies rares du 8 juin 2009), comme étant une source d'informations les plus récentes sur les maladies rares au sein de l'UE, et un élément essentiel de tout plan/stratégie nationale sur les maladies rares, que chaque État membre a été encouragé à élaborer avant la fin 2013. Orphanet est également référencé comme un outil essentiel d'information sur les maladies rares dans la directive de 2011, relative à l'application des droits des patients en matière de soins de santé transfrontaliers.

Les objectifs du projet sont les suivants :

- Mettre à disposition à la communauté de maladies rares des outils d'interopérabilité, notamment autour d'un inventaire des maladies rares, pour permettre une interopérabilité sémantique entre pays et entre domaines (santé, recherche) ;
- Mettre à disposition une information de qualité sur les maladies rares, notamment par le biais d'une encyclopédie en plusieurs langues ;
- Mettre à disposition un répertoire de services d'experts afin d'aider les patients, les médecins et les parties prenantes à trouver l'expertise sur une maladie particulière en Europe et au-delà de ses frontières, et produire les données nécessaires pour soutenir les actions politiques ;
- Développer et soutenir Orphanet en tant que base de connaissances de référence sur les maladies rares, en établissant et en consolidant la collaboration au sein du réseau paneuropéen Orphanet et avec les réseaux de référence européens (RER) pour la production, l'amélioration et la diffusion des connaissances sur les maladies rares. Cela permettra la création d'un écosystème d'expertise cohérent pour les maladies rares en Europe.

Le principal résultat attendu de ce projet était de consolider Orphanet en tant que base de données européenne pour les maladies rares, l'aider à occuper une position de référence internationale pour les informations et les données sur les maladies rares dans un écosystème de maladies rares stable, issu d'une coopération entre Orphanet et les réseaux de référence européens.

2.1. Gouvernance d'Orphanet

Afin d'assurer une gouvernance optimale et une gestion efficace de son travail, la [gouvernance d'Orphanet](#) est organisée en trois différents comités :

- Le [Conseil d'administration](#), composé de l'ensemble des coordinateurs pays, est en charge d'identifier les opportunités de financement, de valider la stratégie globale du projet et de guider celui-ci pour qu'il fournisse un service optimal aux utilisateurs, et décider de l'inclusion de nouvelles équipes enfin d'assurer la continuité du projet.
- Le [Comité opérationnel d'Orphanet](#) est un comité consultatif interne mis en place en 2018 et chargé de proposer une stratégie permettant de consolider la "culture" d'Orphanet parmi tous les membres du consortium et d'assurer une communication plus efficace au sein du réseau. Cela contribue à atteindre les trois axes stratégiques convenus par le conseil d'administration afin d'établir Orphanet en tant que base de données européenne de référence (consolider la position d'Orphanet ; pérenniser Orphanet ; améliorer la qualité, la transparence et la traçabilité de la production de données).

Comités externes:

- Le [Comité consultatif international](#), composé d'experts internationaux, représentant différentes parties prenantes, est chargé de conseiller le Conseil d'Administration sur la stratégie générale du projet.
- Le [Comité consultatif en génétique](#), composé de généticiens, est chargé de conseiller Orphanet sur des questions liées à la base de données des gènes et à la base de données des tests génétiques et des laboratoires.

Ces comités discutent en profondeur de l'évolution du projet, garantissant ainsi sa cohérence et son évolution au regard des développements technologiques et des besoins des utilisateurs finaux, ainsi que sa durabilité.

En 2018, les pays membres d'Orphanet ont signé un nouvel accord de réseau. Les signataires initiaux étaient 33 institutions de 32 pays: Arménie, Autriche, Belgique, Bulgarie, Canada, Croatie, République Tchèque, Estonie, Finlande, France, Allemagne, Géorgie, Hongrie, Irlande, Israël, Italie, Lettonie, Lituanie, Pays-Bas, Norvège, Pologne, Roumanie, Serbie, Slovénie, Slovaquie; Espagne, Suède, Suisse, Royaume-Uni, Géorgie, Malte et Japon. En 2019, 3 pays supplémentaires ont rejoint le réseau : Luxembourg, Macédoine du Nord et Turquie. Cinq pays complètent le réseau en tant que points de contact: Chypre, le Maroc, la Tunisie, l'Argentine et l'Australie.

L'accord officialise l'existence du réseau «en tant que tel» et indépendamment des conventions de subvention de la Commission européenne, en créant, avec la reconnaissance du « monopole de fait » d'Orphanet par la Commission européenne, un positionnement clair pour le réseau.

2.2. Expansion du consortium

Depuis sa création, la qualité des données fournies par Orphanet lui a permis de se construire une solide réputation et ainsi d'évoluer vers un réseau européen s'étendant progressivement à 35 pays (en 2019) et 5 points de contact. En 2011, Orphanet s'est tourné vers l'Ouest pour inclure le Canada. Le réseau s'est étendu vers l'Australasie, avec l'inclusion de l'Australie occidentale en 2012. La Géorgie et la Tunisie ont rejoint le consortium en 2014, suivies par l'Argentine en 2015. Le Japon a officiellement rejoint Orphanet en 2017, Le Luxembourg, la Macédoine du Nord et la Turquie les ont rejoint en 2019. La Russie adhérera en 2020, et une collaboration est en cours pour explorer la possibilité de créer une équipe Orphanet - Chine.

Se référer au graphique organisationnel à la fin de ce document pour de plus amples informations concernant les Institutions participantes et les équipes membres.

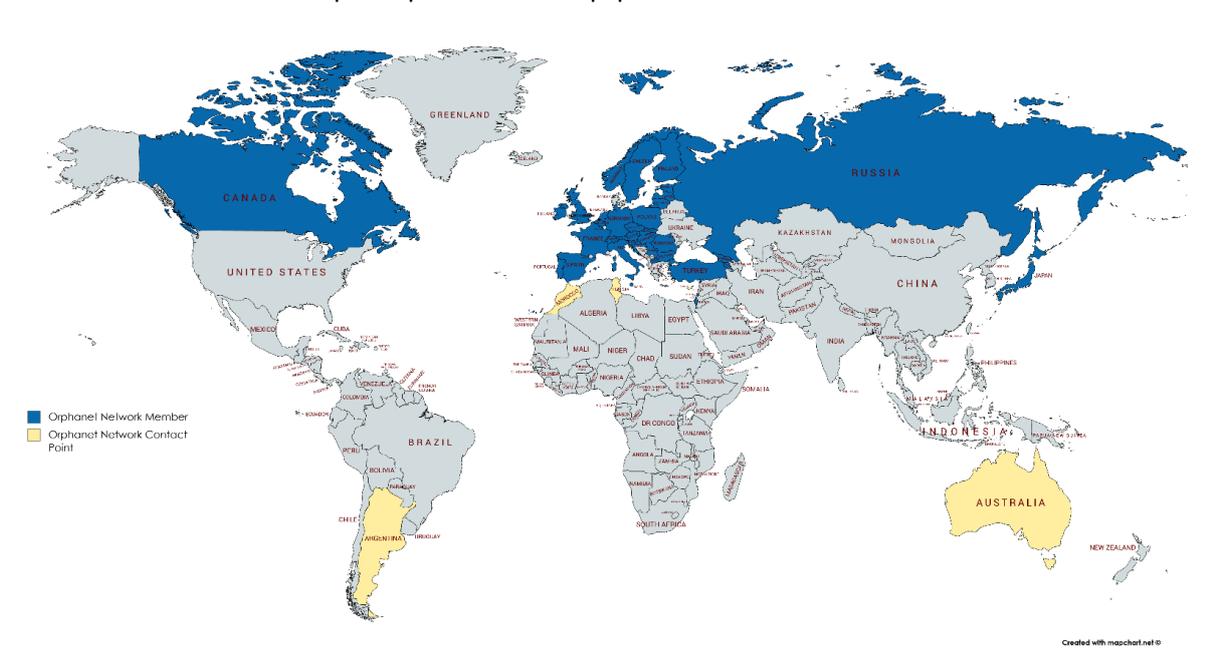


Figure 2. Membres du réseau Orphanet (décembre 2019).

2.3. Membres d'Orphanet et périmètre de leur activité

2.3.1. ÉQUIPE COORDINATRICE

L'Inserm (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale), qui coordonne Orphanet depuis 1997, accueille l'équipe de coordination d'Orphanet. L'équipe INSERM est localisée à l'unité de service 14.

L'équipe coordinatrice est responsable de la coordination des activités du réseau, de l'infrastructure matérielle et logicielle du projet, de la base de données sur les maladies rares (incluant la nomenclature en anglais, les classifications, l'ontologie, les relations gène-maladie, des annotations scientifiques), du système de management de la qualité et de la qualité des données (incluant le contrôle qualité et la

coordination du catalogue des ressources expertes dans les pays participants), de la production de l'encyclopédie, du transfert technologique et du développement commercial, des partenariats, de la stratégie globale de communication, ainsi que de la formation de tous les membres du réseau.

L'équipe coordinatrice est également en charge de mettre à jour la base de données sur les médicaments en développement, depuis le stade de leur désignation orpheline jusqu'à l'autorisation de mise sur le marché.

Une réorganisation de la distribution des activités est en cours afin de permettre à des membres du réseau Orphanet d'endosser certaines responsabilités vis-à-vis des activités principales de la base de données (à commencer par la production de l'encyclopédie, plusieurs pays ayant contribué à la rédaction médicale et actuellement différents pays du réseau assurent la validation médicale de l'encyclopédie) en plus des activités de recueil et de traduction décrites dans le paragraphe 2.3.2.

2.3.2. MEMBRES

La mise en place d'un catalogue des ressources expertes ne peut être assurée que par la consolidation des données recueillies au niveau de chaque pays partenaire. L'identification des ressources expertes exige une très bonne connaissance des structures nationales de recherche et des dispositifs de soins ainsi que de leur organisation. Tous les coordinateurs nationaux sont basés dans des institutions de haut niveau offrant aux documentalistes scientifiques un environnement de travail adéquat en termes de ressources documentaires, de secrétariat et d'accès au réseau.

Les membres partenaires sont responsables de la collecte, de la validation et de la soumission des données sur les centres experts, les associations de patients, les laboratoires médicaux, les centres experts, les projets de recherche, les essais cliniques, les registres, les infrastructures, et les réseaux.

La traduction du contenu d'Orphanet dans la langue nationale est également gérée par les équipes nationales lorsqu'elles disposent d'un budget suffisant. A la fin de l'année 2018, la Belgique, la France, l'Allemagne, l'Italie, l'Espagne, la Pologne et le Portugal ont entrepris la traduction intégrale de la base de données et du contenu du site dans leurs langues nationales respectives. La nomenclature Orphanet est à ce jour traduite dans les huit langues du site, ainsi qu'en tchèque. La traduction de la nomenclature et des résumés en japonais est en cours. En 2018, le site web a été traduit progressivement en polonais et une version d'Orphanet a ainsi été lancée en polonais.

La gestion du site web national et des points d'entrée vers le portail Orphanet dans chaque pays est également opérée par chaque équipe nationale dans sa langue respective, ainsi que la communication nationale et internationale et la diffusion des activités de l'équipe nationale et les réalisations du réseau.

Depuis le début de RD-ACTION, les équipes nationales peuvent également participer aux activités de la base de données si les ressources sont disponibles. L'équipe d'Orphanet Irlande a contribué aux développements informatiques entrepris en 2018, ainsi qu'à la production de l'encyclopédie, à l'instar d'Orphanet Suède. Orphanet Slovaquie et Orphanet Lituanie ont également contribué à la validation médicale de l'encyclopédie.

2.3.3. POINTS DE CONTACT ORPHANET

Tous les points de contact nationaux sont basés dans des institutions de haut niveau. Cependant, en l'absence de financement dédié aux activités d'Orphanet, il n'y a pas de collecte de données active sur les ressources expertes. Les points de contact mènent des activités de communication et de diffusion, notamment pour sensibiliser le public aux maladies rares et à Orphanet, dans leur pays.

3. Orphanet: Produits et services

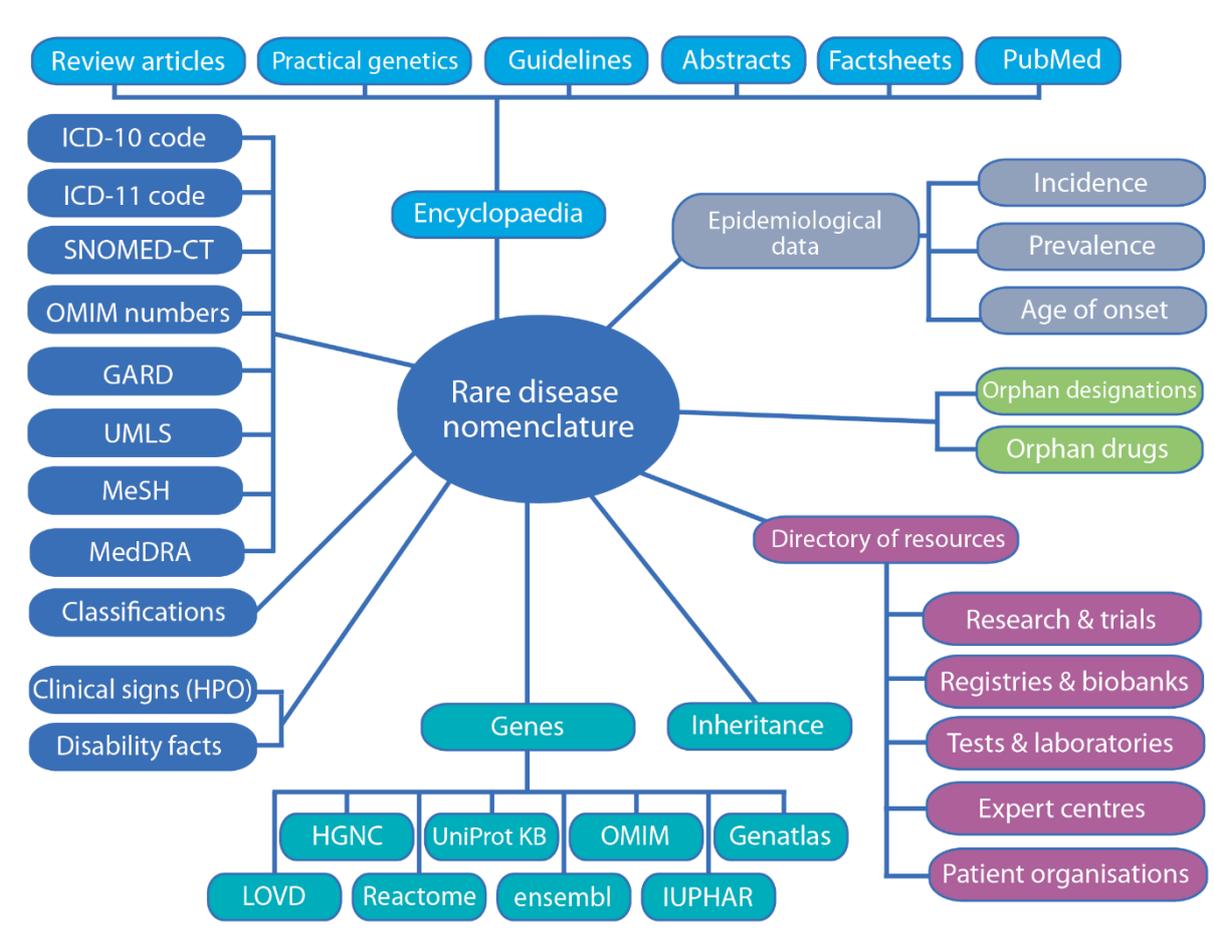


Figure 3. La base de données Orphanet

La base de connaissances Orphanet est une collection organisée et dynamique d'informations et de données sur les maladies rares et les médicaments orphelins. Les données à valeur ajoutée provenant de sources multiples sont collectés, révisés, annotés manuellement et intégrés à d'autres données par leurs curateurs et validés par des experts selon des procédures formalisées publiées en ligne. Une liste d'experts relecteurs ayant contribué au contenu scientifique est présentée chaque année dans un [rapport Orphanet dédié](#).

Les entrées de la base de données des maladies d'Orphanet correspondent aux maladies rares (définies par une prévalence inférieure à 1/2000 en Europe), et formes rares de maladies courantes.

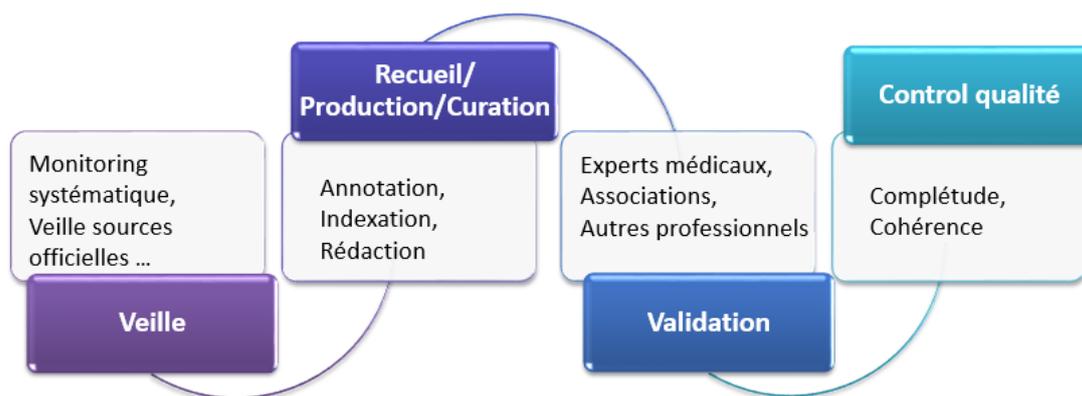


Figure 4. Méthodologie de la production des données Orphanet

La mise à jour du contenu scientifique de la base de données est réalisée grâce à une méthodologie en quatre étapes (Figure 4), qui consiste en une veille des sources d'information permettant la collecte et la production de données via l'identification de nouveaux syndromes, gènes ou traitements, ainsi que la mise à jour des classifications des maladies, la production de différents textes (encyclopédie, recommandations, etc.), et la mise à jour de la mise à jour du catalogue des ressources expertes des pays participants.

Toutes les équipes composant le réseau Orphanet sont responsables de la collecte, de la validation et de la soumission des données des ressources expertes de chaque pays. En vue de publier des données pertinentes et exactes (complètes, valides et en cohérence avec d'autres données de la base), une étape de validation et de contrôle de la qualité des données est réalisée par l'équipe coordinatrice, et des mises à jour régulières sont effectuées avec les équipes des autres pays via un intranet.

De plus, des services additionnels et de nouvelles collaborations, notamment récemment avec les réseaux européens de référence pour les maladies rares, sont développés régulièrement afin de prévenir la dispersion de l'information et de répondre aux besoins spécifiques des différentes parties prenantes.

3.1. Contenu d'Orphanet: Inventaire des maladies rares

Orphanet propose un [inventaire complet des maladies rares](#) classifiées selon un système polyhiérarchique. A l'heure où la production de nouvelles connaissances s'accélère, l'inventaire des maladies rares et le système de classification d'Orphanet sont maintenus grâce à des mises à jour et des ajouts réguliers de maladies basés sur des publications dans des journaux à comité de lecture et des conseils d'expert (incluant les ERNs). Ce système extensif et évolutif repose sur des classifications organisées selon la spécialité médicale et/ou chirurgicale qui prend en charge les aspects spécifiques de chaque maladie rare au sein du système de soins. Les maladies ont été classifiées dans chaque spécialité en fonction de critères cliniques ou étiologiques, selon qu'il y ait une pertinence diagnostique ou thérapeutique. La classification Orphanet offre le niveau de granularité (Figure 5) nécessaires aux professionnels de santé de différentes spécialités, que ce soit des catégories (ex. : maladie

neurologique rare), des groupes cliniques (ex. : ataxies rares), des maladies (ex. : maladie de Machado-Joseph) et des sous-types (ex. : maladie de Machado-Joseph de type 1).

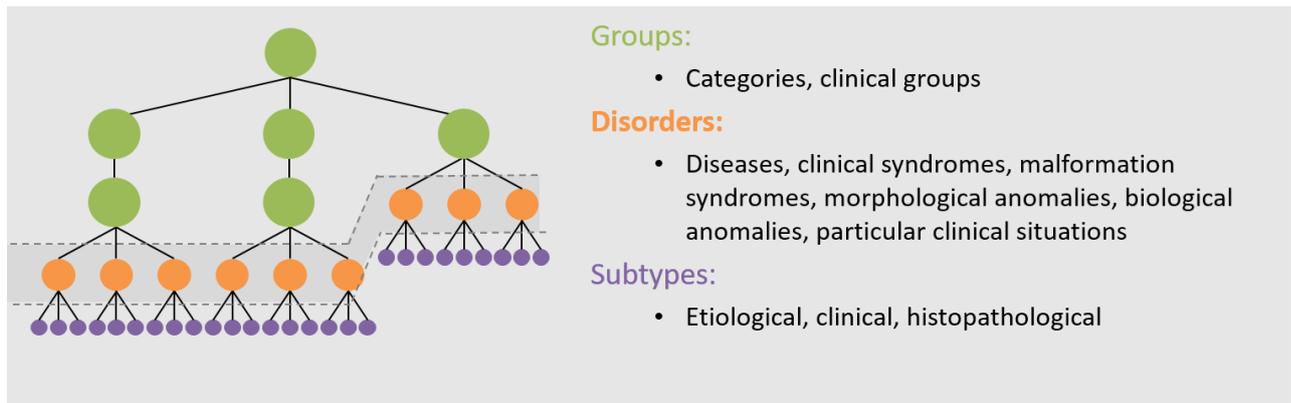


Figure 5. Schéma de la nomenclature et des classifications Orphanet

Depuis 2014, chaque entité de la nomenclature se voit attribuer une de ces catégories, ce qui permet des informations plus précises sur leur typologie et leur nombre exact. De plus, pour les maladies désormais reconnues comme faisant partie d'une autre maladie, Orphanet redirige les utilisateurs vers la maladie qui est acceptée selon la littérature récente. En 2019, la base de données sur les maladies contient 9 299 entités¹ cliniques et leurs synonymes (y compris 6 156 maladies rares²). La nomenclature et les classifications peuvent être visualisées directement sur le [site Web d'Orphanet](#) et / ou extraites d'Orphadata aux [formats XML et JSON](#). Une version annuelle de la nomenclature est publiée pour le codage de routine dans les systèmes d'information de santé, dans le cadre d'un pack de nomenclature pour la mise en œuvre, développé dans le cadre du projet RD-CODE. Dans ce pack, Orphanet fournit un ensemble de fichiers au format XML, comprenant le fichier de nomenclature Orphanet, le fichier de correspondance ICD-10 Orphanet, un répertoire contenant les classifications Orphanet, et un PDF décrivant en détail tous les fichiers inclus dans le pack de nomenclature Orphanet pour le codage.

La nomenclature Orphanet s'aligne avec d'autres terminologies de façon à fournir un support solide pour l'interopérabilité sémantique entre des systèmes différents. Les maladies rares sont alignées avec les codes de la CIM-10 (ICD-10, voir Tableau 1). Ce procédé suit un ensemble de règles, selon si les maladies rares sont mentionnées ou non dans la liste tabulaire ou dans l'index CIM-10. Des règles d'attribution d'un code CIM-10 sont définies pour les maladies qui ne sont pas listées dans la CIM. De plus amples détails sur ce procédé peuvent être consultés dans la procédure Orphanet des [règles de codage CIM-10 \(ICD-10\) pour les maladies rares](#). L'alignement avec la CIM-10 est produit manuellement. Les alignements sur les codes de la CIM-11 seront publiés en 2019.

¹ Maladies, syndromes malformatifs, anomalies morphologiques, anomalies biologiques, syndromes cliniques, situation clinique particulière dans une maladie ou un syndrome, groupe de phénomènes, sous-types étiologiques, sous-types cliniques, sous-types histopathologiques.

² Maladies, syndromes malformatifs, anomalies morphologiques, anomalies biologiques, syndromes cliniques, situation clinique particulière dans une maladie ou un syndrome.

Codes	Numéros ORPHA alignés
CIM-10	6 847

Tableau 1. Nombre de maladies, groupes de maladies ou sous-types alignés avec les codes de la CIM-10 (ICD-10) (Janvier 2020)

Les maladies sont associées à un ou plusieurs numéros OMIM (voir Tableau 2). Les alignements exacts entre la nomenclature ORPHA et d'autres terminologies (UMLS, MeSH et MedDRA) sont disponibles en ligne (voir Tableau 2). Les mises à jour suivent celles de l'UMLS. Les mappings vers la SNOMED-CT sont produits en collaboration avec SNOMED International et seront disponibles en 2020 auprès de SNOMED International et via Orphadata. Ils sont réalisés de manière semi-automatique et sont validés manuellement.

Tous les alignements de la nomenclature Orphanet à la terminologie cible sont qualifiés (exact, plus précis à plus vaste, plus vaste à plus précis) et l'information sur le statut de validation est disponible. Des annotations additionnelles sont effectuées pour les termes CIM-10 : code spécifique, terme d'inclusion ou terme d'index, code attribué par Orphanet, avec indication du statut de validation.

Terminologies/ressources	Maladies indexés, groupes de maladies et sous-types
UMLS*	4,745
MeSH*	1,731
SNOMED CT*	5,702
MedDRA	1,148
OMIM**	4,609
GARD	3,756

Tableau 2. Nombre de maladies (groupes de maladies, maladies et sous-types) indexées par terminologie (Janvier 2020) *Mappings exacts seulement**Tous les mappings

La nomenclature Orphanet est annotée avec leurs traits phénotypiques. Depuis 2015, les maladies Orphanet sont annotées avec l'ontologie des phénotypes humains (*Human Phenotype Ontology*), une terminologie standardisée et contrôlée appliquée aux anomalies phénotypiques dans les maladies humaines, reconnue comme la référence dans le domaine et désignée comme une Ressource Reconnue par IRDiRC. Chaque terme phénotypique est associé avec la fréquence d'occurrence (obligatoire, très fréquent, fréquent, occasionnel, très rare, exclu) et selon si le terme HPO est un critère diagnostique majeur ou un signe pathognomonique de la maladie rare. En conséquence de ce travail, 3 842³ maladies sont annotées de termes HPO. D'autres annotations HPO sont actuellement en production. Basé sur ces annotations, des partenariats ont été développés pour fournir des outils d'assistance optimisée pour le diagnostic.

Orphanet fournit des informations sur l'épidémiologie et l'histoire naturelle de chaque maladie rare.

Les modes de transmission héréditaire et les catégories d'âge d'apparition ont été affinés pour une meilleure exactitude de l'information (Tableau 3). Des données de prévalence ponctuelle, d'incidence annuelle, de prévalence à la naissance et de prévalence vie-entière sont à présent documentées en

³ En janvier 2018.

complément des intervalles de prévalence déjà disponibles (pour l'Europe, les États-Unis et au niveau mondial) (Tableau 4). Les données minimales, maximales et moyennes sont documentées pour chaque item en fonction de la zone géographique, lorsque l'information est disponible. Le nombre de cas ou de familles rapporté dans la littérature est aussi indiqué pour les maladies très rares. Les sources et le statut de validation sont précisés pour toutes les données. Ces nouvelles données épidémiologiques sont disponibles pour plus de 5 800 entrées (groupes de maladies, maladies et sous-types) et constituent une source d'information unique et globale dont le but est d'être utile à tous les utilisateurs concernés, à savoir les décideurs politiques, la communauté de chercheurs et l'industrie pharmaceutique impliquée dans le développement de médicaments orphelins. Elles sont disponibles pour le téléchargement sur www.orphadata.org.

Donnée sur l'histoire naturelle	Nombre de groupes de maladies, de maladies et de sous-types
Âge moyen d'apparition	6, 198
Mode de transmission	5 303

Tableau 3. Nombre de maladies (groupes de maladies, maladies et sous-types) par donnée sur leur histoire naturelle (janvier 2020)

Donnée épidémiologique	Nombre de groupes de maladies, de maladies et de sous-types
Prévalence ponctuelle	5 804
Prévalence à la naissance	517
Prévalence vie-entière	46
Incidence annuelle	582

Tableau 4 Nombre de maladies (groups de maladies, maladies et sous-types) par donnée épidémiologique (janvier 2020)

Orphanet fournit également des informations sur les limitations d'activités/restrictions de participation (conséquences fonctionnelles) décrites dans les maladies rares à l'aide du thésaurus du fonctionnement Orphanet, dérivé et adapté de la Classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé – version pour enfants et adolescents (ICF-CY, OMS 2007). Les informations fournies sont évaluées sur l'ensemble des patients affectés par la maladie, recevant des soins et une gestion standard (prise en charge spécifique et/ou symptomatique, prévention et prophylaxie, dispositifs et aides, soins et assistance). Les conséquences fonctionnelles sont organisées en fonction de leur fréquence dans la population de patients. Chaque conséquence fonctionnelle est enregistrée avec : la fréquence dans la population de patients, la temporalité, le degré de gravité, la perte de capacité le cas échéant, définie par la perte progressive et définitive d'une compétence ou la participation au cours de l'évolution de la maladie. Il existe actuellement 493 entités cliniques annotées avec leurs conséquences fonctionnelles.

3.1.1. FONCTIONS ADDITIONNELLES EN 2019

Un processus d'évolution du modèle de nomenclature Orphanet a débuté en 2019 afin de répondre au mieux aux besoins des utilisateurs, notamment en ce qui concerne le codage.

3.2. Contenu d'Orphanet : Inventaire des gènes

[Les gènes impliqués dans les maladies rares](#) sont référencés dans la base de données et mis à jour régulièrement en fonction des nouvelles publications scientifiques. Les gènes sont associés à une ou plusieurs maladies, à un ou plusieurs tests génétiques, bases de données de mutations et/ou projets de recherche. Les données qui sont enregistrées comprennent : une indexation avec le nom principal et le symbole du gène (d'après HGNC), ses synonymes et ses références HGNC, UniProtKB, Genatlas et OMIM (pour un référencement croisé avec ces sites). De plus, les gènes sont référencés avec Ensembl (une base de données de l'EMBL-EBI qui maintient l'annotation automatique de certains génomes eucaryotes), Reactome (une base de données de l'EBI sur les mécanismes physiologiques en accès libre, open-source et évaluée par des experts) et les bases de données IUPHAR/BPS Guide de pharmacologie. La relation entre un gène et une maladie est qualifiée manuellement en fonction du rôle joué par le gène dans la pathogenèse de la maladie : gène causal, modificateur (mutations germinales ou somatiques), facteur principal de susceptibilité ou impliqué dans la variabilité du phénotype (pour les anomalies chromosomiques). Les gènes candidats sont aussi inclus, mais seulement lorsqu'ils sont testés en contexte clinique. Ces annotations représentent un service unique et à valeur ajoutée pour la recherche diagnostique et thérapeutique. Pour les mutations germinales causant une maladie, l'information sur le gain ou la perte de fonction liée à une protéine est aussi disponible. L'inventaire fournit également des informations sur la typologie du gène (gène avec produit protéique, ARN non-codant, locus associé à une maladie), sa localisation chromosomique et tous ses anciens symboles et synonymes. Les gènes candidats sont également inclus, mais uniquement lorsqu'ils sont testés dans un établissement clinique. Ces annotations représentent un service à valeur ajoutée unique pour la recherche diagnostique et thérapeutique.

3.3. Contenu d'Orphanet : Encyclopédie Orphanet

Trois encyclopédies distinctes sont publiées sur le site Orphanet : une encyclopédie pour les professionnels de santé, une autre pour le public général et une encyclopédie portant sur les situations de handicap associées aux maladies rares.

3.3.1. ENCYCLOPEDIE PROFESSIONNELLE

- **Les résumés**

L'information textuelle sur une maladie peut se présenter sous la forme d'une définition, d'un résumé ou d'un texte généré de manière automatique (la base de données comprend 6 841 maladies, groupes de maladies ou sous-groupes avec un de ce type de textes) en fin d'année 2019.

Les textes Orphanet (à l'exception des textes générés automatiquement) sont des textes uniques et rédigés en anglais par des rédacteurs scientifiques membres de l'équipe éditoriale et validés par un validateur médical. Les rédacteurs élaborent aussi une définition de chaque maladie rare et la soumet à une validation médicale. Les résumés sont ensuite validés par un expert invité de renommée mondiale. Ils contiennent jusqu'à 10 sections : Définition de la maladie – Epidémiologie – Description clinique – Etiologie – Méthode(s) diagnostique(s) – Diagnostic(s) différentiel(s) – Diagnostic prénatal (si pertinent) – Conseil génétique (si pertinent) – Prise en charge et traitement – Pronostic. Des résumés étaient disponibles en ligne pour 5 836 maladies en fin d'année 2019.

Ils sont traduits dans les sept autres langues du site internet (français, italien, espagnol, allemand, polonais, portugais et néerlandais). De plus, 166 résumés sont traduits en finnois, 879 en polonais, 95 en slovaque, 255 en russe et 422 en grec. Ils sont disponibles sous forme de fichier PDFs (« Résumé ») via le bas de la page correspondant à la maladie. Pour 1 005 autres entrées de l'inventaire des maladies, l'information textuelle est fournie via des textes générés de manière automatique (pour les maladies enregistrées comme groupes de maladies, les entrées dépréciées, les sous-types de maladies, les situations cliniques particulières pour lesquelles il existe une désignation orpheline et les maladies pour lesquelles il existe un test pharmacogénétique).

- **Fiches Orphanet Urgences**

Les fiches Orphanet Urgences s'adressent aux praticiens de l'urgence pré-hospitalière (une section dédiée est mise à leur disposition) ainsi qu'aux services d'urgences hospitaliers. Ces recommandations synthétiques et pratiques sont élaborées conjointement avec les centres de référence français pour les maladies rares et les associations de patients, et sont soumises à un comité de lecture composé de médecins urgentistes membres de sociétés savantes (SFMU en France) : au début de l'année 2020, 103 fiches de recommandations d'urgence en français sont disponibles en ligne. Elles sont en cours de traduction dans les six langues suivantes : anglais , allemand, italien, portugais, espagnol et polonais. 42 fiches de recommandations d'urgence sont disponibles en anglais(y inclus les recommandations du BIMDG), 46 en italien, 24 en allemand, 45 en espagnol, 17 en portugais et 16 en polonais.

Les fiches Orphanet Urgences ont été consultées 593 854 fois en 2019.

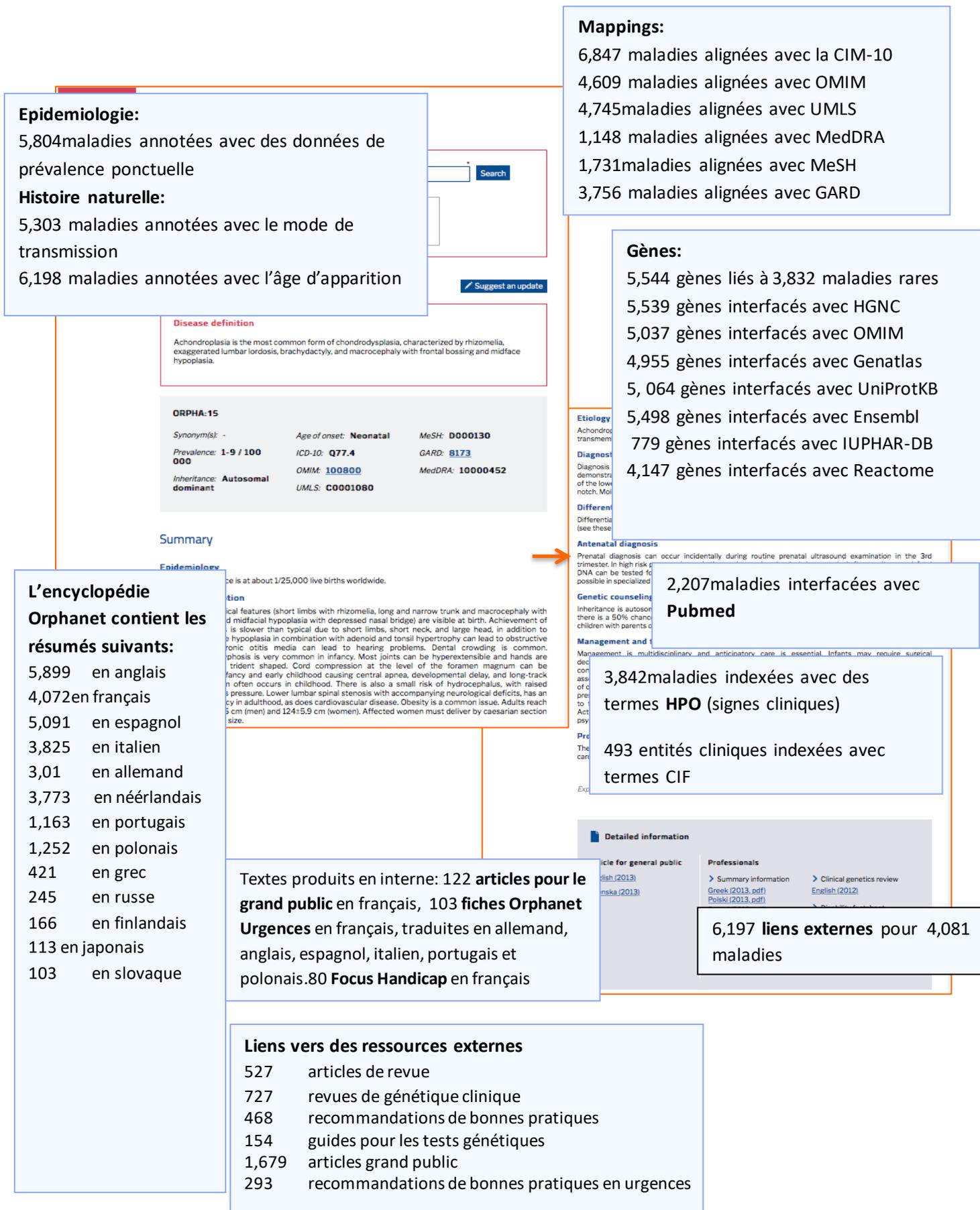


Figure 6. Contenu de la base de données (janvier 2020)

3.3.2. ENCYCLOPEDIE GRAND PUBLIC

L'encyclopédie grand public était initialement un projet français destiné à fournir une information complète, fiable et actualisée aux patients et à leurs proches sur les maladies les affectant. Depuis 2011, les textes de cette encyclopédie ont été enrichis avec des paragraphes sur les conséquences fonctionnelles des maladies rares, y compris les situations de handicap résultant de la maladie, les mesures médicales et médico-sociales visant à les prévenir ou à les limiter et les répercussions de ces situations sur la vie quotidienne.

121 textes en français produits par Orphanet sont disponibles en ligne. 10 ont été traduits en espagnol. En 2016, faute de fonds dédiés, la production de l'encyclopédie grand public interne d'Orphanet a été interrompue. Orphanet diffuse toutefois des textes de grande qualité destinés au grand public et produits par des tiers (voir la section 3.3.5).

3.3.3 ENCYCLOPEDIE ORPHANET DU HANDICAP

Dans le cadre de la collaboration entre la Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie (CNSA) et l'Inserm, depuis 2013, Orphanet fournit une collection de textes appelée « **Focus Handicap** » dans l'encyclopédie Orphanet du Handicap, consacrée aux situations de handicap associées à chaque maladie rare. Cette collection s'adresse aux professionnels du domaine ainsi qu'aux malades et à leurs familles. Ces textes ont été conçus en vue de mieux comprendre et d'évaluer les besoins des personnes touchées par un handicap imputable à une maladie rare, et de favoriser ainsi une orientation et une prise en charge adaptées aussi bien dans le système national de santé que dans le système d'accompagnement médico-social.

Chaque fiche contient une description de la maladie (adaptée du texte correspondant dans l'encyclopédie Orphanet professionnelle) ainsi qu'un focus sur les mesures associées au handicap et les conséquences sur la vie quotidienne (repris du texte de l'encyclopédie Orphanet Grand Public). Depuis 2016, ces textes sont produits en tant que textes seuls, indépendamment de l'encyclopédie Grand Public.

Ces fiches sont disponibles sur le site Orphanet via le lien « Focus Handicap » situé à la fin de la page décrivant la maladie concernée, et également via les onglets « Encyclopédie pour professionnels » et « Handicap ». 81 de ces textes sont disponibles en ligne en fin d'année 2019 et sont également disponibles dans l'application Orpha Guides. Ils ont été téléchargés environ 235,477 fois en 2019 (Figure). Cela représente une augmentation de 236% par rapport aux 68,900 téléchargements en 2018. La traduction en espagnol de ces textes a débuté en juin 2016, avec 35 traduits à la fin de 2019.

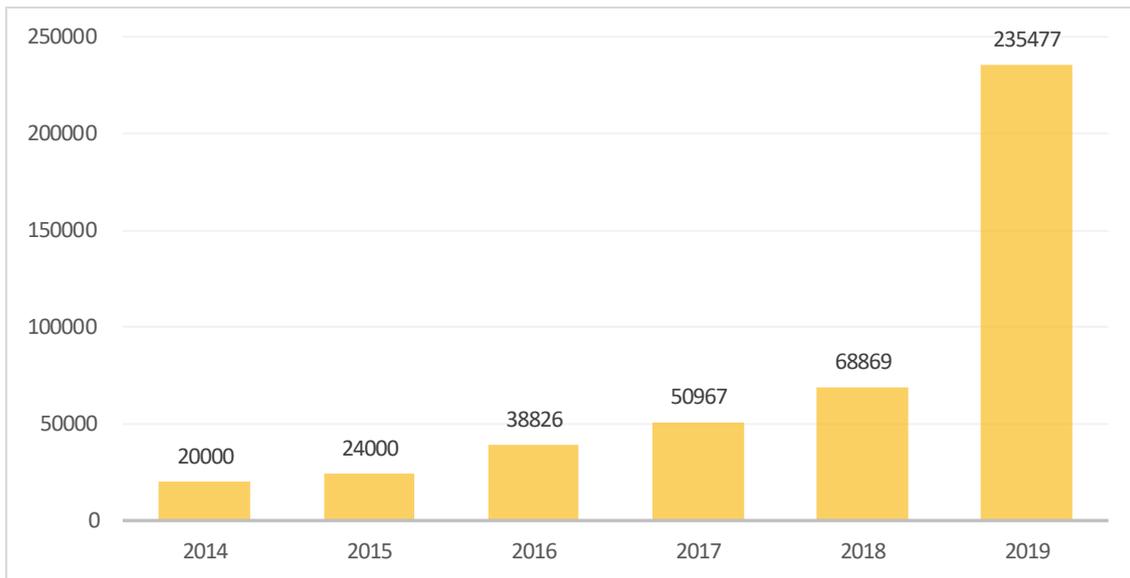


Figure 7. Evolution du nombre de téléchargements des Focus Handicap par année depuis 2014

3.3.4. CRITERES DIAGNOSTIQUES

Des informations sur les critères diagnostiques sont présentées dans 26 documents synthétiques conçus pour éviter les erreurs de diagnostic répétées et faciliter une prise en charge thérapeutique précoce. Ces critères, reconnus par des experts du domaine, sont extraites de revues scientifiques à comité de lecture, et la référence à l'article original est fournie en haut de la page.

3.3.5. LIENS VERS DES RESSOURCES EXTERNES

Dans le but de diffuser des articles de haute qualité sur son site, Orphanet identifie et évalue des articles produits par des journaux à comités de lecture et par des sociétés savantes dans les langues du consortium Orphanet. Les articles sont évalués selon un ensemble de critères de qualité. Une demande d'autorisation est faite auprès du détenteur du copyright pour l'accès au texte intégral. Les nombres de liens externes par catégorie sont présentés dans le Tableau 5.

On peut distinguer sept catégories de textes produits en externe et accessibles à partir du site Orphanet :

- **Articles de synthèse**

527 articles (parmi lesquels 241 ont été publiés dans l'*Orphanet Journal of Rare Diseases*) sont disponibles sur le site au début de l'année 2020.

- **Articles de revue de génétique clinique**

Ces articles contiennent des descriptions de maladies validées par des experts et qui mettent en relief les aspects génétiques ayant une implication dans le diagnostic, la prise en charge et le conseil génétique des patients et des familles touchées par des pathologies héréditaires spécifiques. La collection de revues de génétiques cliniques comprend 727 articles de *GeneReviews* (début 2020).

- **Recommandations pour la pratique clinique**

Ces fiches sont des recommandations pour la prise en charge des patients émises par des organismes officiels. Il existe deux sortes de recommandations de bonnes pratiques : des recommandations en anesthésie et des recommandations pour la pratique clinique. Elles sont toutes deux produites par des sociétés savantes ou des réseaux d'experts et publiées soit dans des revues scientifiques soit sur les sites web des organismes de santé ou de sociétés savantes. Une méthodologie d'évaluation a été développée pour réviser les recommandations selon l'instrument AGREEII, afin de disséminer uniquement les recommandations les plus pertinentes, après l'obtention de la permission du détenteur du copyright⁴. Le site Orphanet donne accès à 468 recommandations de bonnes pratiques (début 2020).

- **Guides pour les tests génétiques**

Cette collection comprend des recommandations concises ayant pour objectif de disséminer les bonnes pratiques dans la réalisation de tests génétiques. Elles incluent les *Gene Cards* (publiées dans l'*European Journal of Human Genetics*). 154 recommandations étaient disponibles via le site début 2020.

- **Articles grand public**

Une sélection de textes destinés au grand public dans toutes les langues, produits en externe par des centres experts ou des associations de patients (en conformité avec une méthodologie fiable) est diffusée sur le site. 1 679 articles étaient disponibles via le site début 2020. La distribution par langue est présentée dans le Tableau 5.

- **Articles de pratique génétique**

Ces articles sont coproduits par Orphanet et le *European Journal of Human Genetics* (EJHG), journal officiel de la Société européenne de génétique humaine.³⁸ articles librement accessibles sont publiés dans le EJHG (*Nature Publishing Group*) et sont accessibles via Orphanet.

- **Recommandations de bonnes pratiques en urgence**

Orphanet a établi une collaboration avec le *Inherited Metabolic Disease Group* (BIMDG) afin de fournir des liens vers les fiches urgences qu'ils produisent.

- **Fiches d'information sur le handicap**

2 fiches d'information sur le handicap sont disponibles en danois et sont produites par Sjaeldenborger, l'alliance danoise des maladies rares.

⁴ *Clinical Practice Guidelines for Rare Diseases: The Orphanet Database*, Sonia Pavan , Kathrin Rommel, María Elena Mateo Marquina, Sophie Höhn, Valérie Lanneau, Ana Rath, PLOS One, Published: January 18, 2017, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170365>
Rapport d'Activité 2019 – Orphanet

	Articles grand public	Articles de synthèse	Recommandations de bonne pratique	Guides pour les tests génétiques	Revue de génétique clinique
Croate	28	-	-	-	-
Tchèque	29	-	-	-	-
Néerlandais	28	-	2	-	-
Anglais	232	423**	135	151	727
Finlandais	14	-	-	-	-
Français	217*	30	142	1	-
Allemand	123	27	155	2	-
Grec	36	-	-	-	-
Hungrois	27	-	1	-	-
Italien	57	34	1	-	-
Polonais	33	-	-	-	-
Portugais	34	-	1	-	-
Romain	33	-	-	-	-
Russe	37	-	1	-	-
Slovaque	26	-	-	-	-
Espagnol	72	12	29	-	-
Suédois	311	-	-	-	-

**incluant 241 articles de l'Orphanet Journal of Rare Diseases

*n'incluant pas les articles produits par Orphanet

Tableau 5. Nombre total de contenus externes d'Orphanet (février 2020): type de texte par langue

3.4. Contenu d'Orphanet : Catalogue Orphanet des ressources expertes

Orphanet fournit un catalogue des ressources suivantes :

- Centres experts/centres de conseil génétique et réseaux de centres experts
- Laboratoires médicaux et tests diagnostiques
- Associations de patients et alliances
- Registres de patients
- Bases de données de mutations
- Biobanques
- Projets de recherche en cours
- Essais cliniques
- Infrastructures de recherche

Les données sont recueillies auprès de sources officielles nationales, ou pro-activement auprès des sources non-officielles par des documentalistes scientifiques dans chaque pays du consortium Orphanet. Les données sont soumises à un processus de validation avant publication et font l'objet d'un contrôle qualité. Le but de ce processus par étapes est de générer des données exactes, robustes et de haute qualité : complètes, valides, cohérentes, uniques et en harmonie avec d'autres données de la base.

Pour les données issues de sources officielles, aucune validation n'est requise avant leur publication, à l'exception du contrôle qualité des annotations à valeur ajoutée produites par Orphanet (lien avec les classifications Orphanet, caractérisation des services spécialisés). Lorsqu'elles sont recueillies auprès de sources non-officielles, les données sont soumises à un processus de validation en prépublication défini par chaque pays selon des règles établies au niveau national, et éventuellement avec les autorités de santé afin d'assurer la pertinence des données pour la communauté des maladies rares. Un deuxième cycle de validation est effectué au niveau de la coordination Orphanet afin de s'assurer que les données remplissent les critères de pertinence pour les maladies rares, pour vérifier la cohérence avec la base de données et pour une mise en relation correcte avec le système de classification des maladies. Une troisième phase de contrôle de la qualité est appliquée aux données publiées en ligne, en suivant un procédé défini au niveau national (révision annuelle par le Comité Consultatif Scientifique de chaque pays ou par des autorités compétentes). Au moins une fois par an, des professionnels sont invités à vérifier et à mettre à jour les ressources expertes dans lesquelles ils sont impliqués. Les mises à jour annuelles sont gérées soit par les équipes au niveau national, lorsqu'elles disposent d'un financement suffisant pour faire appel à un professionnel dédié, ou bien par l'équipe coordinatrice représentant l'équipe Orphanet nationale.

En 2019, les membres d'Orphanet ont collecté des données dans les 35 pays suivants :

Arménie, Autriche, Belgique, Bulgarie, Canada, Croatie, Estonie, Finlande, France, Géorgie, Hongrie, Irlande, Israël, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Macédoine du Nord, Malte, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, Roumanie, Serbie, Slovaquie, Slovénie, Espagne, Suède, Suisse, Turquie, Royaume-Uni et Japon.

Recueil des données en dehors du réseau Orphanet :

Les associations de patients dans les pays en dehors du réseau Orphanet peuvent être enregistrées dans la base de données si elles sont une alliance et/ou un membre d'EURORDIS, et si elles ont un

statut légal ou sont enregistrées dans un journal officiel. Cependant, Orphanet n'assure pas la mise à jour régulière de ces informations et un avertissement informant les utilisateurs est diffusé sur la page des ressources du site.

Les ressources liées à la recherche (projets de recherche, essais cliniques, registres de patients, biobanques et bases de données des mutations) et soutenues par des organismes de financement dans des pays en dehors du réseau Orphanet sont collectées par l'équipe coordinatrice si l'organisation de financement est [un membre du consortium IRDiRC](#). Les registres de patients en dehors du consortium Orphanet peuvent également être enregistrés s'ils remplissent des critères d'inclusion (se référer aux [procédures techniques](#) pour une liste exhaustive des critères d'inclusion).

Le catalogue des ressources expertes dans les pays du consortium Orphanet contient les informations suivantes :

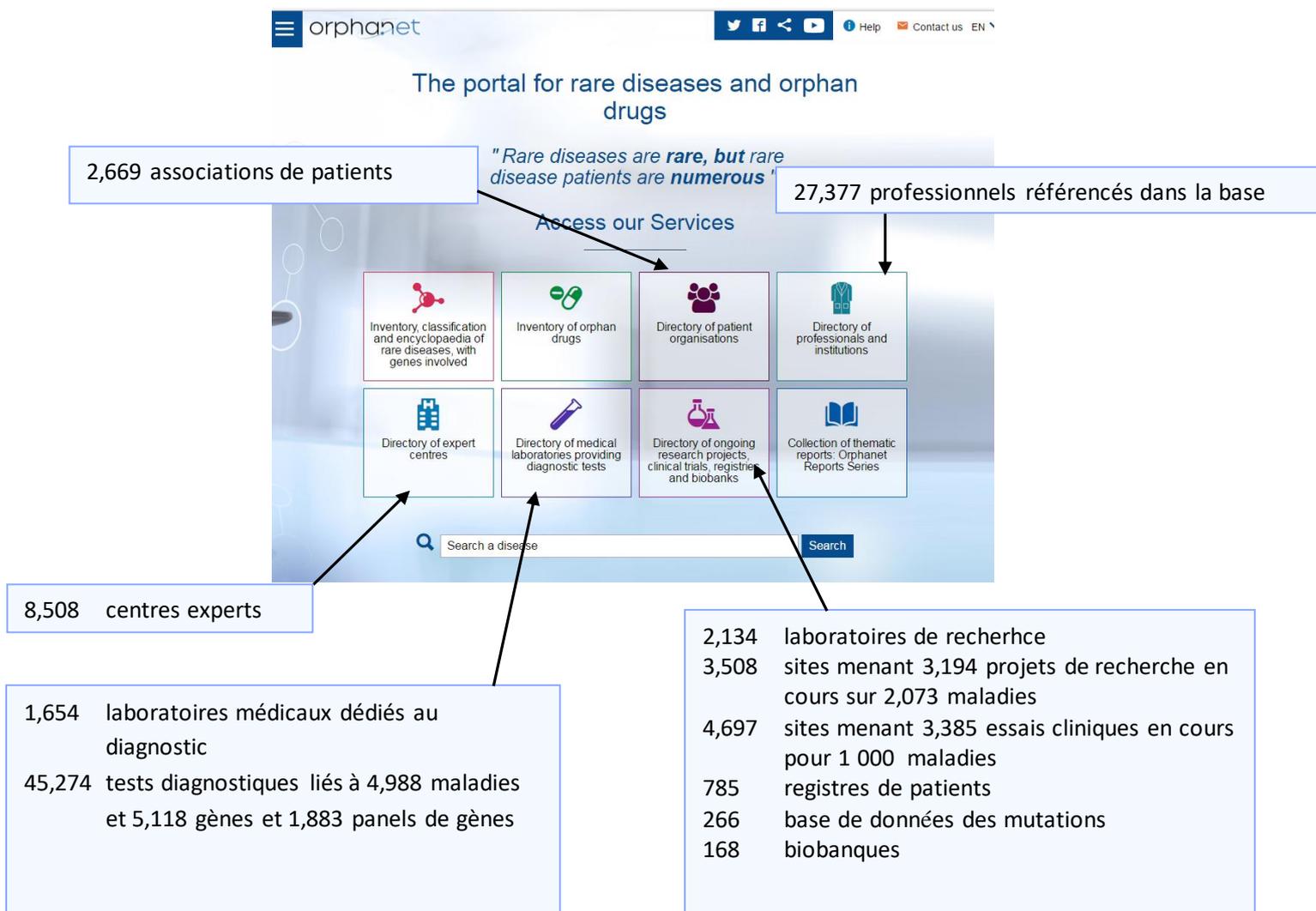


Figure 8. Catalogue des ressources expertes (janvier 2020)

3.4.1. DONNEES SUR LE MANAGEMENT DE LA QUALITE DES LABORATOIRES MEDICAUX

Les laboratoires médicaux listés dans Orphanet sont ceux qui offrent des tests pour le diagnostic d'une maladie rare ou d'un groupe de maladies rares, et qui réalisent des tests génétiques quelle

que soit la prévalence de la maladie concernée. Orphanet fournit des informations sur le management de la qualité pour les laboratoires médicaux et les tests diagnostiques. Ces laboratoires médicaux peuvent être accrédités et ceci met en jeu une procédure par laquelle une autorité compétente reconnaît officiellement qu'un organisme ou une personne est habilité(e) à assumer une tâche spécifique (*ISO 9000:2000 Quality management systems – fundamentals and vocabulary*). Par ailleurs, les laboratoires médicaux peuvent être soumis à une évaluation externe de la qualité (EEQ ou EQA – *External Quality Assessment*) via laquelle un ensemble de réactifs et de techniques sont évalués par une source extérieure, et les résultats du laboratoire testé sont comparés à ceux d'un laboratoire de référence approuvé (OMS). Cela permet à un laboratoire de comparer sa performance pour un test individuel ou une technique à celle d'autres laboratoires.

Les informations sur la participation aux EEQ sont fournies chaque année par le *Cystic Fibrosis Network*, le *Cytogenetic European Quality Assessment Service* (CEQAS) et le *European Molecular Genetics Quality Network* (EMQN), avec le consentement des laboratoires concernés. Pour les autres organismes d'évaluation EEQ, les informations sur la participation peuvent être fournies par le laboratoire lui-même.

3.4.2. FONCTIONNALITES ADDITIONNELLES EN 2019

Depuis 2019, les associations de patients qui sont répertoriées sur le site d'Orphanet sont accompagnées du nom de l'alliance ou de fédération dont elles font partie. Le logo apparaît désormais sur les pages des centres experts appartenant à un RER.

3.5. Contenu d'Orphanet : Inventaire des médicaments orphelins et des désignations orphelines

La liste des désignations orphelines et des médicaments orphelins comprend toutes les substances ayant reçu une désignation orpheline pour une maladie considérée comme rare en Europe, qu'elles aient ou non été développées en spécialité avec une AMM par la suite. La base de données Orphanet inclut également des médicaments sans désignation orpheline mais ayant obtenu une AMM délivrée par l'EMA (European Medicines Agency - procédure centralisée) avec une indication spécifique pour une maladie rare. Certains médicaments (substance et/ou nom commercial) sont également inclus dans la base de données Orphanet parce qu'ils ont été testés au cours d'un essai clinique sur une maladie rare, mais sans ce statut réglementaire.

Les médicaments ayant un statut réglementaire en Europe sont répertoriés à partir des rapports publiés par les deux comités de l'EMA : le COMP (Committee for Orphan Medicinal Products) et le CHMP (Committee for Medicinal Products for Human use). Orphanet recueille également des informations sur les médicaments désignés comme orphelins par la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis.

La liste des médicaments orphelins est publiée sur le site d'Orphanet dans l'onglet « Médicaments Orphelins » et les données sont également publiées dans un Cahier d'Orphanet (*Listes des médicaments pour les maladies rares en Europe*) mis à jour tous les trois mois.

La base de données des substances et des médicaments orphelins contient les informations suivantes (fin 2018) :

En Europe:

- **2 126** désignations orphelines appliquées à **1 583** substances et couvrant **655** maladies
- **334** autorisations de mise sur le marché (dont **104** ayant déjà une désignation orpheline et **230** sans désignation orpheline préalable), couvrant **313** maladies

Aux Etats-Unis :

- **806** désignations orphelines appliquées à **644** substances et couvrant **445** maladies
- **428** autorisations de mise sur le marché (dont **419** ayant déjà une désignation orpheline et **9** sans désignation orpheline préalable), couvrant **389** maladies

3.6. Produits d'Orphanet : les Cahiers Orphanet

Les Cahiers d'Orphanet consistent en une série de documents fournissant une synthèse de données sur des thématiques en relation avec toutes les maladies rares. De nouveaux rapports sont mis en ligne régulièrement et mis à jour de manière périodique. Ces textes sont publiés sous la forme de documents PDF accessibles depuis la page d'accueil et depuis chacune des autres pages du site Orphanet. Les nouvelles versions de ces publications sont annoncées dans OrphaNews. Orphanet donne également accès à ses procédures de collecte et de conservation des données dans le cadre de son système de gestion de la qualité.

Les Cahiers d'Orphanet et les procédures sont téléchargés massivement : en 2019, plus de 430000 Cahiers ont été téléchargés (Tableau 6).

	Anglais	Français	Allemand	Espagnol	Italien	Néerlandais	Polonais	Portugais
Liste des maladies rares par ordre alphabétique	30 146	77 420	23 676	17 171	39 434	8 034	43 580	10 011
Prévalence des maladies rares par ordre alphabétique	24 431	3 685	6 229	2 030	2 039	397	NA	1000
Liste des médicaments orphelins en Europe	15758	1838	1181	1235	1277	278	NA	376
Maladies par prévalence décroissante ou par nombre de cas	5 625	5 629	3 450	6 639	5 375	446	NA	1 972
Registres pour les maladies rares en Europe	8 870	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Orphanet règles de codage CIM-10	5 354	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Règles de linéarisation Orphanet	911	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Infrastructures de recherche sur les maladies rares en Europe	1 596	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Vivre avec une maladie rare en France	NA	37 301	NA	NA	NA	NA	NA	NA

(N.D. = Cahier non disponible dans cette langue)

Tableau 6. Nombre de téléchargements d'une sélection de Cahiers d'Orphanet en 2019 selon la langue

3.7. Infrastructure informatique d'Orphanet

L'ensemble de l'infrastructure informatique est sous la responsabilité de l'Inserm. Les serveurs de production sont hébergés dans l'un des plus grands centres publics de données en France, le CINES (Centre Informatique National de l'Enseignement Supérieur). Afin d'assurer la sécurité de la structure, les serveurs de développement sont hébergés dans d'autres locaux de l'Inserm à proximité du CINES et connectés à ce dernier via la fibre optique. Ceci permet une excellente connectivité entre les serveurs de production, les serveurs de développement et les environnements de sauvegarde des données. L'architecture des serveurs est représentée dans la Figure .

Aucun problème majeur n'a été rencontré en 2019 et le site www.orpha.net est resté disponible, malgré un nombre croissant de visiteurs, atteignant désormais 3 millions de pages vues par mois. Le temps de disponibilité mesuré par la supervision de Nagios pour www.orpha.net en 2019 était de 359 jours 19h 25m 10s 98.578%. Ce chiffre est légèrement inférieur à celui de 2018 en raison des problèmes survenus pendant les week-ends, qui ne relèvent pas de la supervision de l'administration.

Néanmoins, l'architecture globale, gérée par le Département d'informatique de l'Inserm (Inserm DSI), nécessitera davantage de mises à jour dans les mois à venir, en particulier en ce qui concerne les versions de PHP qui sont maintenant obsolètes.

Nous avons également ajouté des composants cloud externes pour améliorer les capacités d'analyse des données, en utilisant la solution ElasticSearch Cloud avec des tableaux de bord basés sur les outils de visualisation de données Kibana. Ce composant est accessible depuis le backoffice d'Orphanet pour les équipes Orphanet.

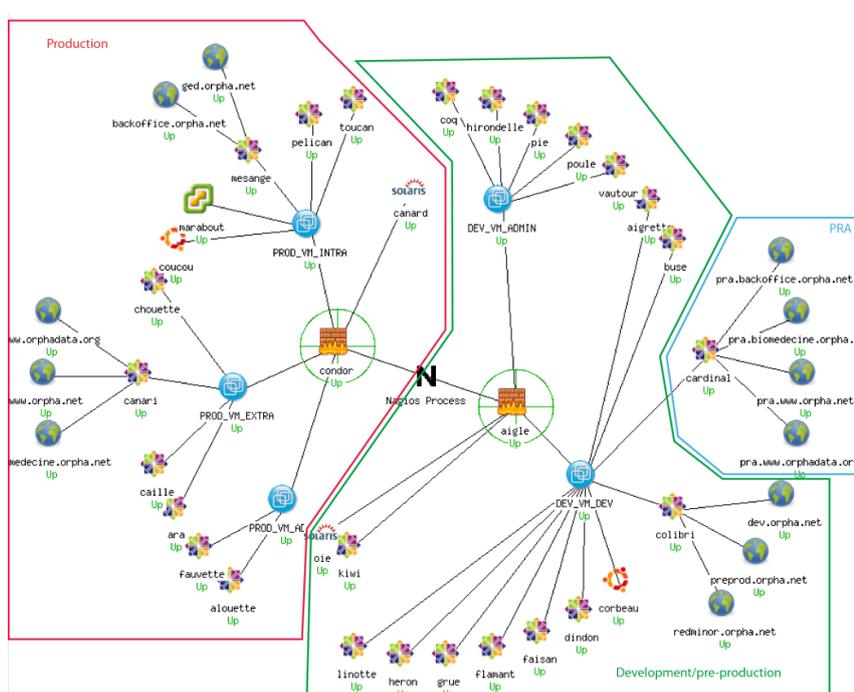


Figure 9. L'architecture informatique d'Orphanet en 2019

3.8. Services Orphanet : Site web Orphanet

Le site web d'[Orphanet](#) présente une page d'accueil conviviale et une ergonomie conçue pour faciliter l'accès aux nombreux services offerts par Orphanet et améliorer sa maniabilité. Une attention particulière a été portée à l'amélioration de l'accessibilité pour les utilisateurs déficients visuels (Figure 10). En effet, la taille de la police est augmentée et l'information est organisée en blocs faciles à repérer, avec des icônes distinctives permettant aux utilisateurs de naviguer aisément sur le site. La fonction de recherche pour les maladies se trouve au centre de la page.



Figure 10. La page d'accueil du portail Orphanet

Les professionnels et les associations de patients peuvent également soumettre ou mettre à jour des activités au catalogue des ressources expertes [via un compte sécurisé](#) : ces demandes sont étudiées manuellement par les équipes locales d'Orphanet et font l'objet d'un contrôle qualité. En outre, le site Web d'Orphanet permet aux utilisateurs d'accéder à d'autres services Orphanet: Orphadata, OrphaNews, Orphanet Report Series et d'interagir avec Orphanet, via les fonctionnalités de suggestion et de mise à jour.



Figure 11. Accès aux services Orphanet et aux services d'interaction avec l'équipe

3.8.1. REFERENCEMENT PAR LES MOTEURS DE RECHERCHE

D'après Google, la notoriété du site www.orpha.net peut être mesurée par le nombre de résultats obtenus en utilisant le nom du site comme requête, et qui s'est élevé à 2 100 000 réponses.

Les utilisateurs accèdent principalement au site www.orpha.net via les moteurs de recherche, notamment par des recherches organiques (92 % des sessions selon Google Analytics, voir Figure 6) et Google compte à lui seul pour presque 92 % des requêtes. Les recherches organiques correspondent à la liste des résultats qui apparaissent selon leur pertinence vis-à-vis des termes de recherche, en contraste avec ceux provenant de publicités. D'autres sites générant un trafic vers Orphanet à travers une référence ou une recommandation représentent 6 % des visites. Le reste des visites sont issues de voies d'accès direct et de réseaux sociaux, par exemple.

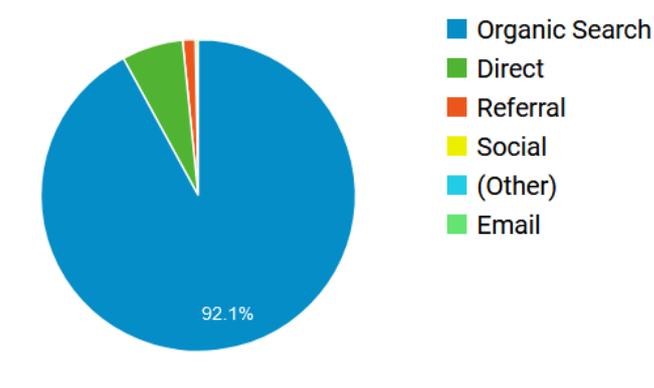


Figure 6. Distribution des sources de trafic (Source: Google Analytics, du 1er janvier 2018 au 31 décembre 2017)

La richesse de l'information disponible sur le site internet attire un nombre conséquent de visites en raison d'une large base de mots-clés (plutôt qu'un nombre limité de mots-clés prédominants). Le mot-clé principalement utilisé pour accéder au site est simplement « Orphanet ». Le référencement est de type « long tail » : plus de 85 000 mots-clés différents génèrent du trafic vers le site en 2019 selon Google Analytics.

Google Analytics permet aux utilisateurs de suivre les visites effectuées à partir d'appareils mobiles (smartphone, tablette) : ces visites représentaient 66% de toutes les visites en 2019, une augmentation par rapport aux autres années (61% en 2018, 54% en 2017, 28% en 2016, 20% en 2015 et 2014 et 23% en 2013). La dernière version d'Orphanet a un design réactif et offre ainsi une bien meilleure adaptation à tous les appareils mobiles.

3.8.2. AUDIENCE DU SITE

ORPHANET EN CHIFFRES

- 46 millions de pages visitées
- 10,4 millions de PDFs téléchargés
- Visiteurs de 236 pays

En 2019, environ 46 millions de pages ont été visualisées (14 millions de plus qu'en 2018), soit en moyenne 126 000 pages par jour (Figure 13).

L'outil Google Analytics n'inclut pas l'accès direct aux documents PDF. Cependant, les documents PDF constituent un point d'entrée important et génèrent un volume de visites constant: 10,4 millions de PDF ont été téléchargés à partir du site en 2018.

Les usagers du site proviennent de 236 pays. Les dix premiers pays sont : l'Italie, la France, le Brésil, l'Allemagne, l'Espagne, le Mexique, les États-Unis, l'Argentine, la Colombie, et la Belgique.

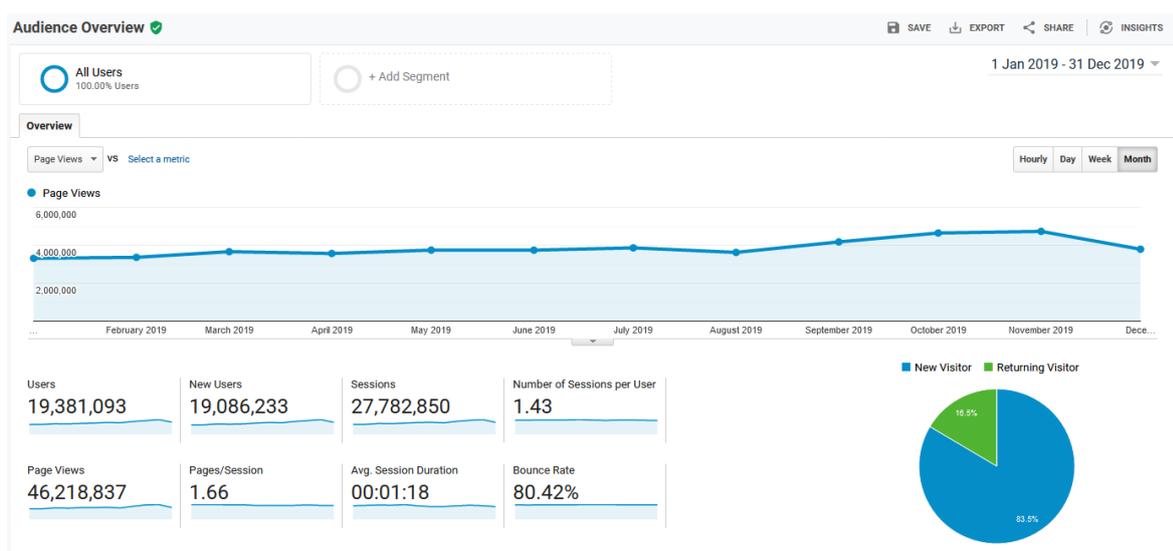


Figure 13. Consultations du site Orphanet en 2019
(Source: Google Analytics, du 1er janvier 2019 au 31 décembre 2019)

L'outil utilisé pour tracer l'audience d'Orphanet est Google Analytics. Il permet de surveiller 3 paramètres : les sessions, les utilisateurs et le nombre de pages consultées (un rapport pages consultées/visiteurs substantiel est mis en évidence). A noter que la méthode utilisée actuellement pour le décompte des utilisateurs et des sessions est susceptible de changer. En effet, en 2014, la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) a recommandé d'informer les utilisateurs sur les outils de mesure (tels que Google Analytics) employés sur le site. Un système de pop-up a été développé au cours de l'été 2014, nécessitant que les utilisateurs acceptent cette mesure. En cas de refus ou d'inaction (pas de changement de page par exemple), l'utilisateur et la session ne sont pas reconnus correctement par l'outil.

Il y a eu une augmentation du nombre de sessions d'environ 9 millions en 2019 par rapport à 2018 (Figure 16) et une augmentation du nombre d'utilisateurs (7 millions de plus qu'en 2019); le nombre

de pages par session a augmenté de 1,50 à 1.66, et la durée moyenne de la session a été réduite de 6 secondes pour la deuxième année consecutive.

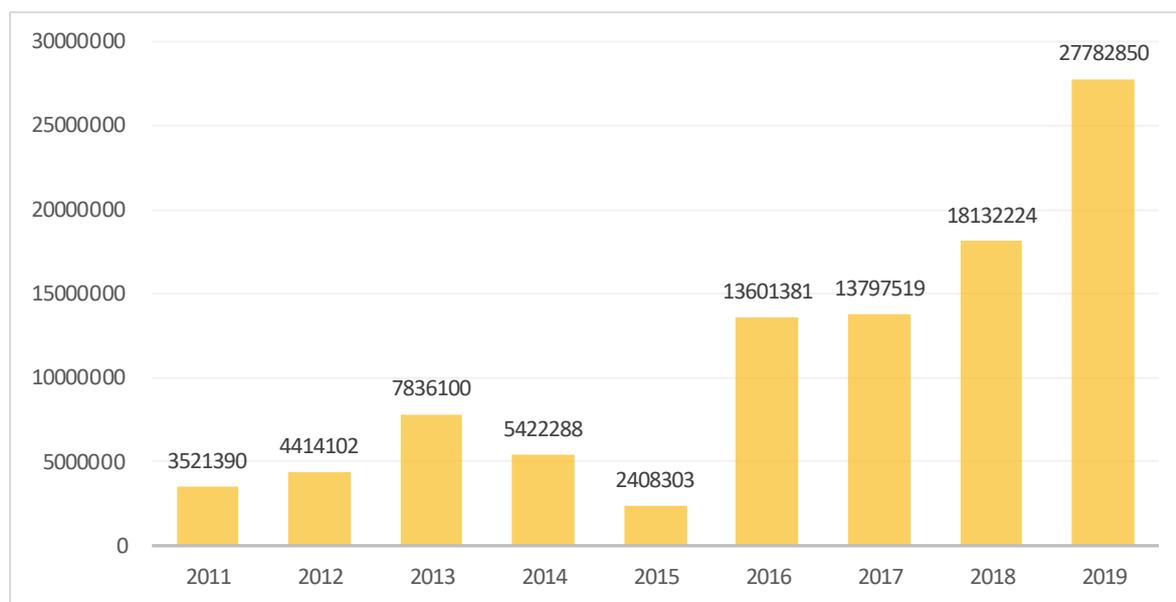


Figure 147. Évolution du nombre de sessions depuis 2011 (Source : Google Analytics)

3.8.3. LES SITES NATIONAUX D'ORPHANET

Un site national dédié à chaque pays partenaire d'Orphanet permet à celui-ci d'avoir un point d'entrée vers le site dans sa/ses langue(s) officielle(s). Les pages nationales incluent des informations sur des événements locaux et sur l'actualité, et donnent accès à des documents relatifs à la politique de chaque pays concernant les maladies rares et les médicaments orphelins. Au-delà du champ d'informations national, ces pages donnent également accès à la base de données internationale dans sept langues. Au 31 décembre 2019, 37 portails nationaux étaient en ligne. Certains de ces sites sont entièrement publiés dans la langue de leur pays respectif tandis que pour d'autres, la mise en page du site est faite en anglais alors que les textes obligatoires (informations générales) sont dans la langue nationale.

3.9. Services Orphanet : Ontologie Orphanet des maladies rares et module ontologique HPO-Orphanet

L'ontologie Orphanet des maladies rares (ORDO) est disponible sur trois sites internet : [Bioportal](#), [Orphadata](#) et [EBI Ontology Lookup Service](#).



Initialement, ORDO a été développée conjointement en 2013 par Orphanet et l'Institut de Bio-informatique Européen (EMBL-EBI) pour fournir un vocabulaire structuré sur les maladies rares, en mettant en avant les relations entre les maladies, les gènes et d'autres caractéristiques pertinentes pouvant être une ressource utile pour l'analyse informatique des maladies rares.

Le dispositif est dérivé de la base de données Orphanet. Il intègre la nosologie (classification des maladies rares), les relations (relations gène-maladie, données épidémiologiques), les connexions avec d'autres terminologies (MeSH, UMLS, MedDRA), bases de données (OMIM, UniProtKB, HGNC, Ensembl, Reactome, IUPHAR, Genatlas) ou classifications (CIM-10), des données épidémiologiques complètes, des alignements et des annotations génétiques. L'ontologie est maintenue par Orphanet et régulièrement enrichie de nouvelles données. Les classifications Orphanet peuvent être retrouvées sur le service de recherche de l'ontologie de l'EBI (OLS). ORDO est mise à jour deux fois par an et suit les recommandations OBO (Open Biomedical Ontologies) sur la politique d'obsolescence des concepts. Elle constitue l'ontologie officielle des maladies rares. La disponibilité de ces relations entre des terminologies médicales permet aux maladies rares d'être utilisées comme un pivot pour connecter différentes ontologies en biologie, en clinique ou en génétique. Cette interopérabilité permet l'association de nouveaux contenus et l'établissement de nouvelles hypothèses de recherche sur des données initialement sans rapport avec la thématique concernée. Les traductions française et espagnole d'ORDO ont été lancées en 2018 et les traductions allemande et le néerlandaise en 2019.



Orphanet fournit des annotations phénotypiques des maladies rares de la nomenclature Orphanet à l'aide de HPO. **HOOM**, le [module ontologique HPO-Orphanet](#) lancé en 2018 est un module qui qualifie l'annotation entre une entité clinique et des anomalies phénotypiques avec leur fréquence et en intégrant la notion de critère de diagnostic. Dans ORDO, une entité clinique est soit un groupe de maladies rares, soit une maladie rare, soit un sous-type de maladie. La branche « phénomènes » d'ORDO a été refactorisée faisant une importation logique d'HPO et HPO-ORDO sont été fournis comme une série de triplets au format OBAN dans lesquels les associations, la fréquence et la provenance sont modélisées. HOOM est mis à disposition sous forme de fichier OWL (Ontologies Web Languages), qui utilise OBAN, le langage utilisé pour les ontologies et HPO. HOOM offre des possibilités supplémentaires aux chercheurs, sociétés pharmaceutiques et autres personnes souhaitant analyser conjointement des associations de phénotypes de maladies rares et

courantes, ou réutiliser les ontologies intégrées dans des référentiels de variants génomiques ou des outils de correspondance (matchmaking).

En 2019, ORDO a été téléchargée 11 171 fois, une baisse de 11% par rapport à l'année précédente.

3.10. Services Orphanet : Orphadata

La notoriété grandissante d'Orphanet en tant que source de référence pour la documentation sur les maladies rares a engendré des demandes en nombre croissant pour ses données de haute qualité. Afin de répondre aux besoins d'une extraction massive de l'information, [Orphadata](#) a été créé. Orphadata a été labellisée [ELIXIR Core Data Resource](#) au début de l'année 2019.

Orphadata vise à contribuer à l'accélération de la R&D sur les maladies rares et à faciliter une adoption globalisée de la nomenclature Orphanet.



Figure 15. Capture d'écran de la plate-forme Orphadata

A travers cette plateforme, les jeux de données Orphanet ont été mis en accès direct dans un format réutilisable depuis juin 2011. Ces sets sont disponibles dans huit langues : anglais, français, allemand, italien, portugais, espagnol, néerlandais, polonais et tchèque (disponible depuis 2018). Une partie d'entre eux est disponible librement via une licence Creative Commons (CC BY 4.0 depuis

début 2019), et d'autres sont disponibles grâce à la signature d'un accord sur le transfert des données pour la recherche académique (Tableau 7) ou un contrat de licence pour les organisations ou entreprises à but lucratif (Tableau 8).

<ul style="list-style-type: none"> • Un inventaire des maladies rares aligné avec OMIM, CIM-10, MeSH, MedDRA, UMLS, GARD et avec les gènes HGNC, OMIM, UniProtKB, IUPHAR et Genatlas. Annotations sur la typologie des maladies, des gènes et des relations gène-maladie. Définitions des maladies rares au format XML et JSON.
<ul style="list-style-type: none"> • Une classification des maladies rares établie par Orphanet, basée sur la littérature et les classifications réalisées par des consensus d'experts.
<ul style="list-style-type: none"> • Données épidémiologiques relatives aux maladies rares basées sur la littérature (prévalence ponctuelle, prévalence à la naissance, prévalence et incidence tout au long de la vie, ou nombre de familles déclarées avec des intervalles respectifs par zone géographique, type d'héritage, intervalle d'âge moyen d'apparition et âge du décès)
<ul style="list-style-type: none"> • Phénotypes associés aux maladies rares (annotations utilisant les termes HPO), ainsi que leur fréquence.
<ul style="list-style-type: none"> • Linéarisation des maladies rares : dans un but analytique, chaque maladie est attribuée à une classification préférentielle (linéarisation) en la liant à la tête d'une entité de classification.
<ul style="list-style-type: none"> • Ontologie Orphanet des maladies rares (ORDO)
<ul style="list-style-type: none"> • Module ontologique HPO-ORDO (HOOM)

Tableau 7. Produits accessibles librement sur Orphadata (ELIXIR Core Data Resources)

<ul style="list-style-type: none"> • Un inventaire des médicaments orphelins à tous les stades de développement, depuis la désignation comme « orphelin » de l'EMA jusqu'à l'autorisation de mise sur le marché, et leur alignement avec les maladies.
<ul style="list-style-type: none"> • Un résumé sur chaque maladie dans sept langues (anglais, français, allemand, italien, espagnol, portugais, néerlandais, polonais)
<ul style="list-style-type: none"> • Les URL d'autres sites internet proposant des informations sur des maladies rares spécifiques.
<ul style="list-style-type: none"> • Des données d'épidémiologie sur les maladies rares basées sur la littérature (prévalence ponctuelle, prévalence à la naissance, prévalence et incidence vie-entière ou nombre de familles rapportées avec des intervalles respectifs par zone géographique, mode de transmission héréditaire, intervalles d'âges moyens d'apparition et de décès).
<ul style="list-style-type: none"> • Un répertoire de services spécialisés fournissant des informations sur des centres experts, laboratoires médicaux, tests diagnostiques, projets de recherche, essais cliniques, registres de patients, bases de données des mutations, biobanques et associations de patients dans le domaine des maladies rares, dans chaque pays du réseau Orphanet.

Tableau 8. Produits accessibles sur Orphadata après signature d'un accord de transfert des données ou d'un contrat de licence

Orphadata donne également accès au [« Pack Nomenclature »](#) : cet ensemble de données est spécifiquement destiné à être utilisé dans le cadre de la codage et fournit les informations nécessaires à la mise en œuvre des codes ORPHA dans les systèmes d'information de santé. Ces fichiers sont générés et mis à disposition une fois par an, et ce, en 9 langues, à savoir : allemand, anglais, espagnol, français, italien, néerlandais, polonais, portugais et tchèque.

Orphadata fournit une documentation qui définit et décrit les éléments du set de données et donne accès à des procédures Orphanet relatives à ces données, telles que la [Procédure d'élaboration de la nomenclature](#), la [méthodologie d'alignement des règles de codage CIM-10 pour les maladies rares](#) et la [méthodologie de linéarisation](#).

Seules les données non-nominatives sont accessibles, en accord avec les lois sur la protection des données personnelles. Le set de données est mis à jour une fois par mois. La date de la dernière mise à jour est indiquée.

En 2019, les produits Orphadata (gratuit et sur demande) ont été téléchargés plus de 120 000 fois. Cela représente une diminution de 24% par rapport à 2018 (Figure 16).

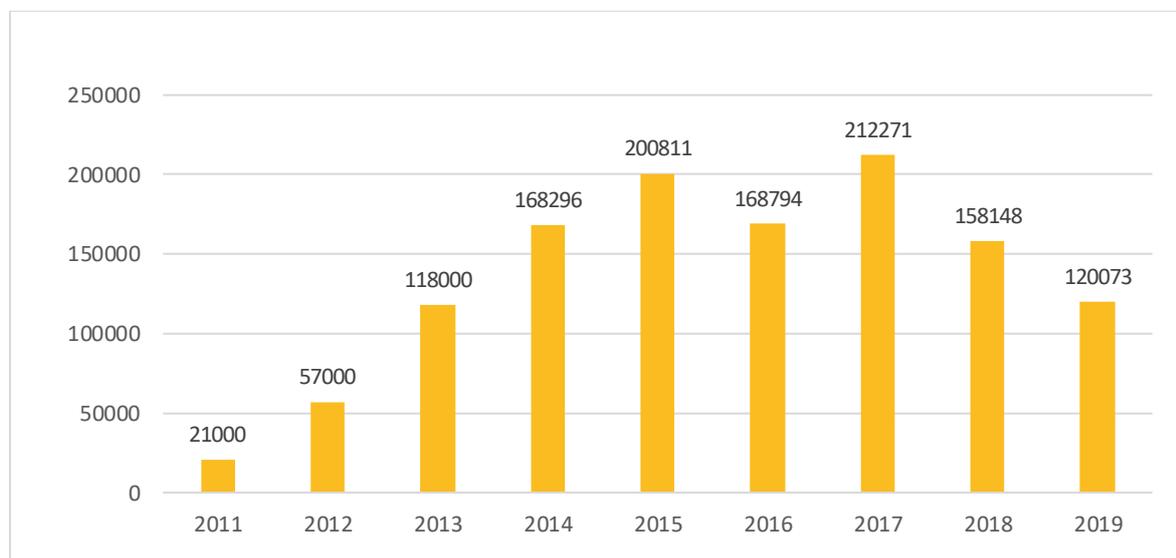


Figure 168. Nombre de téléchargements depuis le site Orphadata depuis mi-2011

Le produit d'Orphadata le plus demandé en 2010 a été le jeu de données concernant les classifications des maladies rares (Figure 9 a et 17b).

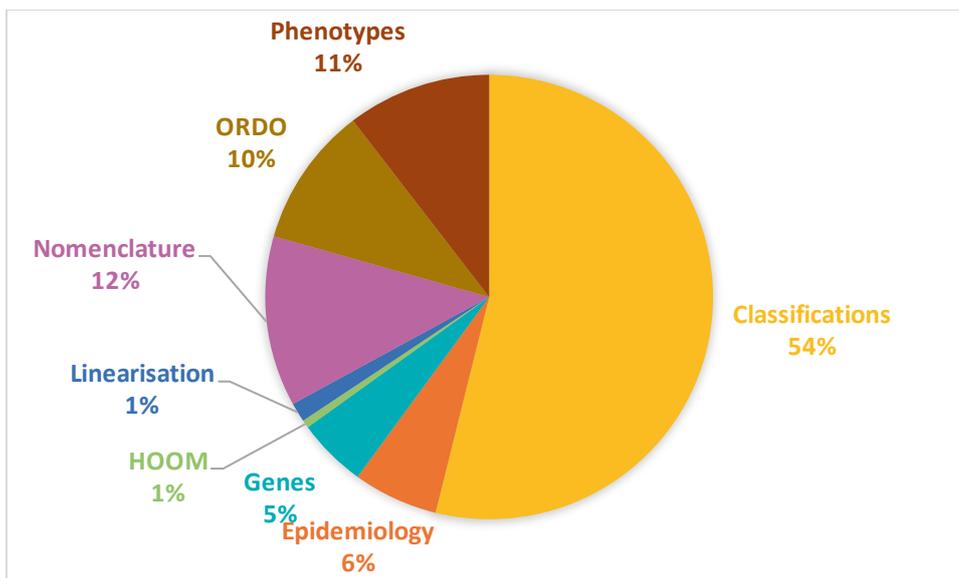


Figure 9a. Répartition des téléchargements des jeux de données Orphadata en libre accès en 2019 [110,762 téléchargements au total]

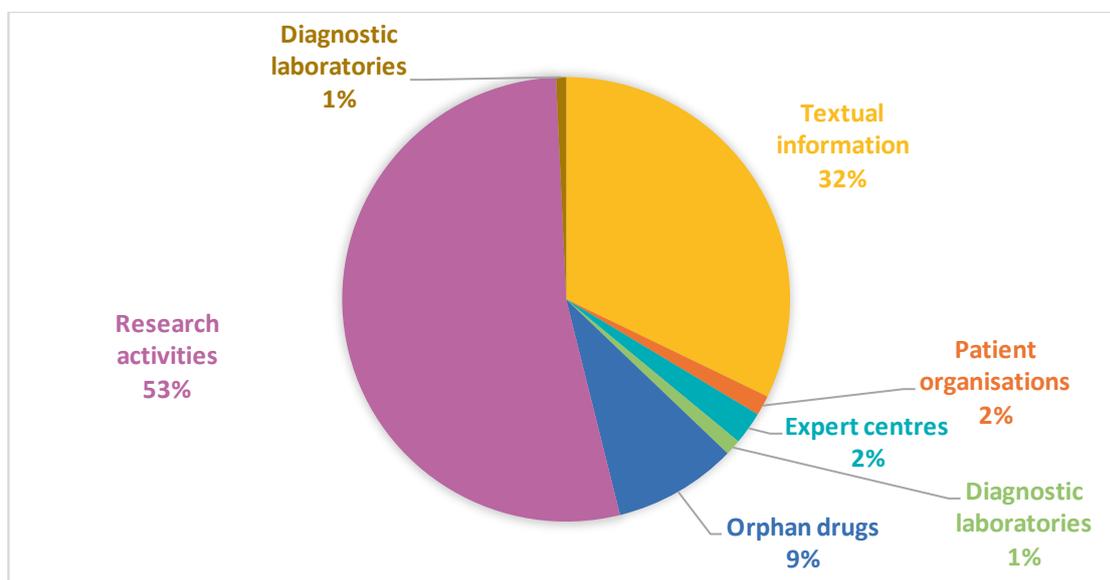


Figure 17b. Répartition des téléchargements des jeux de données Orphadata accessibles sur demande en 2019 [2,350 demandes au total]

3.10.1. FONCTIONNALITES ADDITIONNELLES EN 2019

En 2019, Orphadata a lancé un nouveau produit sur la plateforme le « [Pack Nomenclature](#) », décrit dans la partie précédente.

Les modèles XML pour les produits Orphadata et le schéma UML pour ORDO ont été publiés sur Orphadata pour la première fois en 2019. Un certain nombre de documents de communication ont également été produits afin d'expliquer aux utilisateurs le contenu de chacun des ensembles de données, ainsi que [ORDO](#) et [HOOM](#), et ainsi faciliter l'utilisation et la réutilisation des données et des outils disponibles via la plateforme.

Outre l'anglais, ORDO a été généré en allemand, néerlandais, espagnol, français, italien et polonais, pour la première fois en 2019. Cela signifie qu'ORDO est disponible dans toutes les langues Orphanet qui ont une nomenclature Orphanet en langue nationale, à l'exception du portugais et du tchèque.

3.11. Services Orphanet : la lettre d'information OrphaNews

<http://international.orphanews.org/home.html?Ltr=EuropaNewsOrphaNews> est une lettre d'information bimensuelle destinée à la communauté des maladies rares. Elle présente un aperçu général de l'actualité scientifique et politique sur les maladies rares et les médicaments orphelins. L'abonnement à cette newsletter est gratuit. Une veille bibliographique est effectuée deux fois par mois afin de mettre à jour la base de données Orphanet et de compiler les informations scientifiques et politiques à publier dans OrphaNews. La sélection des articles pour la newsletter est validée par un comité éditorial multidisciplinaire. Des éléments d'actualité sont également soumis via des points de contact dans chacun des pays membres du consortium Orphanet.

OrphaNews International est financée par la DG SANTÉ de la Commission européenne (PP-1-2-2018-Rare 2030). [OrphaNews France](#) est financée par l'Association Française contre les Myopathies (AFM), tandis qu'[OrphaNews Italie](#) est financée par Genzyme.



Figure 18. Page d'accueil d'OrphaNews

En 2019, la lettre [OrphaNews](#) en anglais comptait plus de 12 100 abonnés. [OrphaNews France](#) avait plus de 7 400 abonnés et [OrphaNews Italie](#) avait plus de 5 200 abonnés.

3.12. Services Orphanet : Applications mobiles

Orphanet dispose de deux applications mobiles.



Figure 19. Les applications mobiles Orphanet et Orpha Guides

Orphanet est une application permettant aux utilisateurs d'accéder à la liste des maladies rares, à l'information textuelle concernant chaque maladie et aux services qui lui sont associés, ainsi qu'aux recommandations d'urgence. L'application a été retirée en 2020, car elle était redondante avec le nouveau site web d'Orphanet, plus réactif.

Orpha Guides est une application en français donnant accès aux Cahiers d'Orphanet « Aides et prestations : Vivre avec une maladie rare en France », des informations sur les structures nationales, ainsi que des textes Focus Handicap décrivant les conséquences fonctionnelles des maladies rares. L'application a été retirée en 2020, car elle était redondante avec le nouveau site web d'Orphanet, plus réactif.

3.13. Orphanet Journal of Rare Diseases

Orphanet Journal of Rare Diseases (OJRD) est un journal en accès libre sur internet qui traite de tous les aspects des maladies rares et des médicaments orphelins. Il publie des articles de synthèse de haute qualité sur des maladies rares spécifiques. En outre, il peut envisager pour publication des articles sur des rapports d'essais cliniques, positifs ou négatifs, ainsi que des articles sur des questions de santé publique dans le domaine des maladies rares et des médicaments orphelins. OJRD a été indexé dans Medline à la fin de sa première année d'existence (2006) et a été sélectionné par Thomson Scientific après seulement deux ans de publication. Son facteur d'impact sur 5 ans est de 4.029. Les articles ont été téléchargés plus de 1 700 000 fois. Springer Nature, la maison d'édition qui héberge l'OJRD, a signé la déclaration de San Francisco sur l'évaluation de la recherche (DORA), qui vise à mettre fin à la pratique consistant à établir une corrélation entre le facteur d'impact d'un journal et les mérites des contributions d'un scientifique spécifique.

4. Enquête de satisfaction des usagers en 2019

L'enquête de satisfaction 2019 a été menée en une seule phase lancée en février 2020 via une fenêtre pop-up ajoutée à la première page visitée par les utilisateurs. L'enquête a été traduite dans les 8 langues du site web (c'est-à-dire, l'anglais, le français, l'espagnol, l'italien, le portugais, le néerlandais, l'allemand et le polonais) et s'affichait dans la langue de consultation via une fenêtre pop-up. L'enquête porte sur le mode de découverte d'Orphanet, le profil de l'utilisateur et son opinion sur les services proposés par Orphanet. L'enquête a pris fin à l'issue de 5 semaines d'affichage sur le site web. L'enquête a pris fin à l'issue de 5 semaines d'affichage sur le site web. Les résultats ont été analysés et présentés dans un document dédié, intitulé [Orphanet Report](#), dont les points saillants sont présentés ici.

Question 1: Dans quelle mesure êtes-vous d'accord ou non avec l'affirmation suivante ?

Cette question visait à déterminer si les utilisateurs trouvaient le site Web d'Orphanet convivial, facile à utiliser et si les informations trouvées étaient faciles à comprendre. Les répondants ont été invités à évaluer (à l'aide des symboles ++, +, -, --) à quel point :

- Il est facile de naviguer sur le site,
- Il est facile de trouver l'information,
- Il est facile de lire et de comprendre les informations trouvées.

Les répondants sollicités à se prononcer sur les trois affirmations. 6330 personnes ont répondu à cette question, par ailleurs facultative.

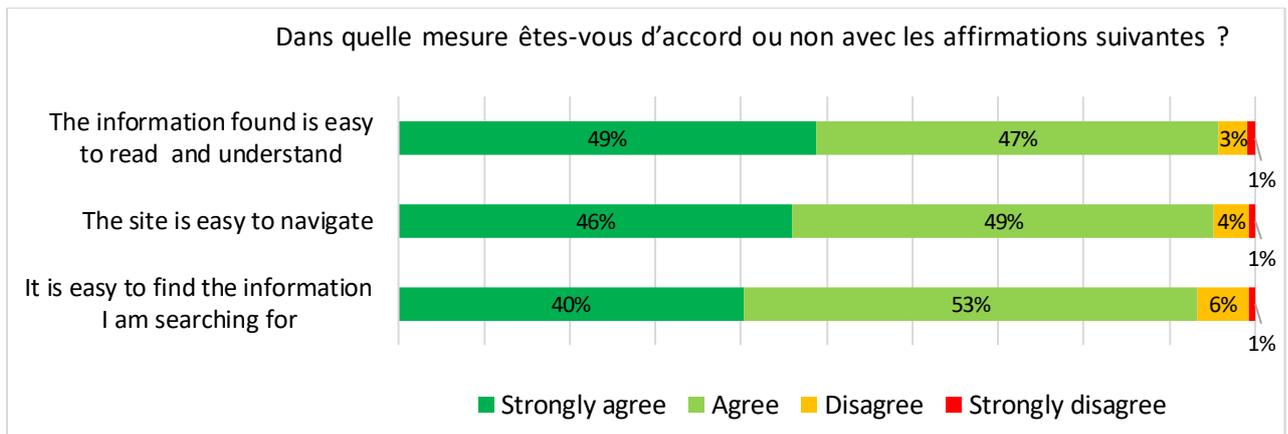


Figure 20: Répartition de l'appréciation des répondants quant à la facilité d'utilisation du site Orphanet et à la compréhension des informations trouvées (n=6330)

Ces résultats montrent que la plupart des répondants (plus de 90 %) trouvent que le site Internet d'Orphanet est convivial, que les informations sont faciles à trouver et qu'une fois trouvées, elles sont faciles à lire et à comprendre (Figure 20). Une minorité de répondants (4 à 7 %) n'est pas d'accord ou pas du tout d'accord avec ces affirmations. Ce chiffre est en augmentation depuis la dernière enquête (d'environ 2 %) mais peut s'expliquer par le fait que dans la dernière enquête nous avons proposé une catégorie intermédiaire faisant apparaître une ambivalence chez 13 à 19 % des répondants.

Question 2: Quelle note attribuez-vous aux services d'Orphanet compte tenu de l'usage que vous en faites ?

Cette question vise à déterminer l'utilité et la connaissance qu'ont les utilisateurs des différents services/produits proposés par Orphanet. Les répondants ont été invités à évaluer (à l'aide des symboles ++, +, -, --) chaque service/produit ou à préciser qu'ils ne connaissaient pas ce service/produit.

La réponse à la question était facultative et 5413 personnes y ont répondu, soit 37 % du total des répondants (le total des répondants qui sont des utilisateurs réguliers du site étant de 48 %).

Quelle est votre appréciation de l'utilité des services Orphanet énumérés ci-après pour votre propre usage ?

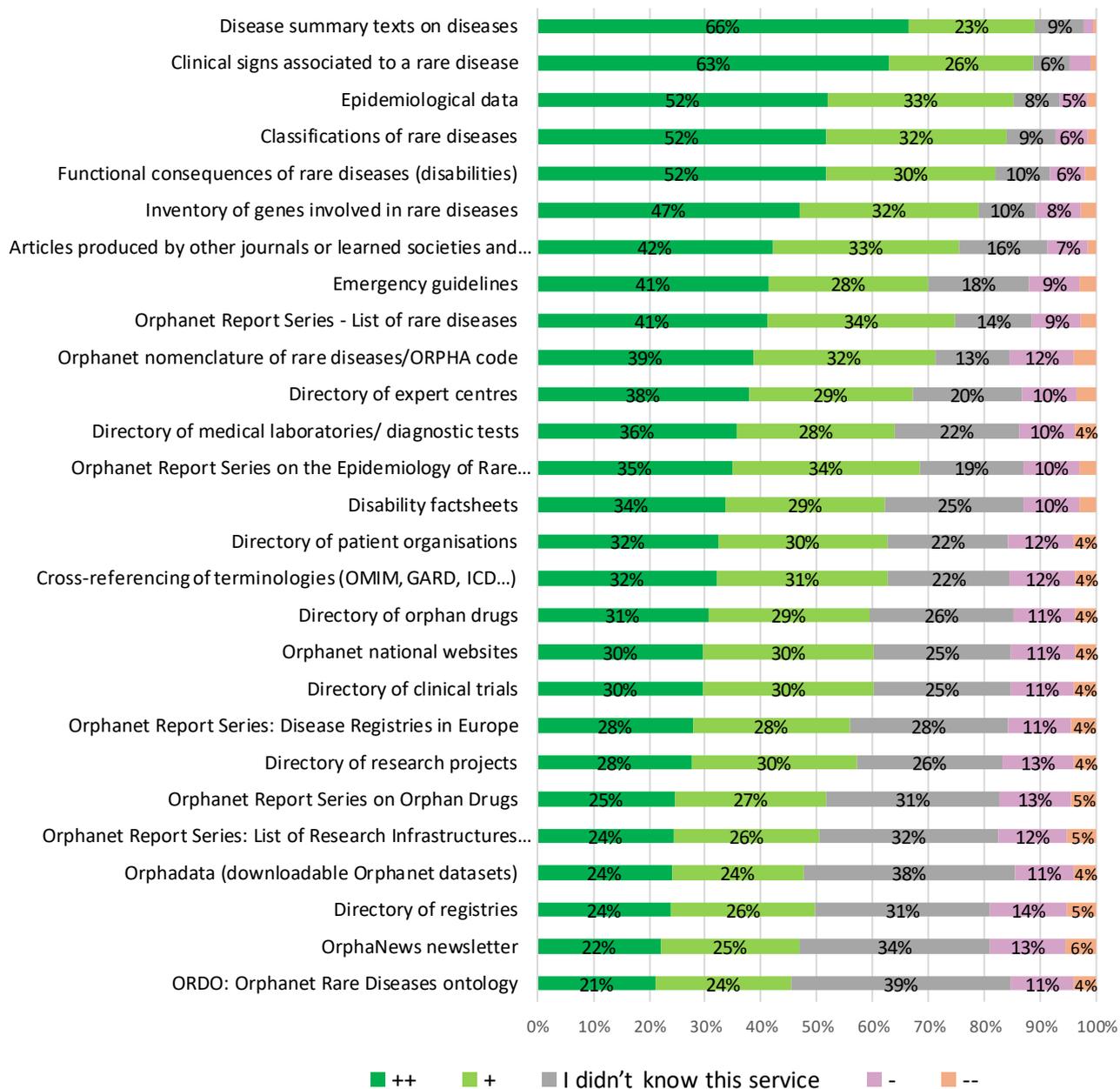


Figure 21 : Répartition de la note des répondants sur l'utilité et/ou la connaissance des services/produits proposés par Orphanet (n=5413)

Selon près de 90 % des répondants, les services les plus utiles sont les textes de synthèse sur les maladies et les signes cliniques associés à une maladie rare (figure 21), suivis par les données épidémiologiques, les classifications des maladies rares, les conséquences fonctionnelles des maladies rares (handicaps) et, selon environ 80 % des répondants, l'inventaire des gènes impliqués dans les maladies rares.

Selon environ 70 % des répondants, les articles produits par d'autres revues et publiés sur le site d'Orphanet, la nomenclature Orphanet des maladies rares/codes ORPHA et les directives en matière d'urgence sont également des services très utiles pour les utilisateurs d'Orphanet.

Entre 4 et 15 % des répondants ne trouvent pas certains produits/services utiles à leurs besoins. Ces résultats doivent cependant être appréciés à la lumière des réponses à la question 11, à savoir : quelles améliorations Orphanet pourrait-il apporter pour mieux servir ses utilisateurs ? D'après les réponses exprimées, des informations détaillées seraient plus utiles à certains utilisateurs.

Globalement, la majorité des répondants trouvent les services/produits proposés par Ophanet utiles.

Environ 30 % de nos utilisateurs connaissent mal notre série de rapports Orphanet sur les registres, les médicaments orphelins et les infrastructures de recherche, ainsi que la lettre d'information OrphaNews, il serait par conséquent opportun d'améliorer à l'avenir la visibilité de ces produits et services.

Orphadata (ensembles de données Orphanet téléchargeables) et Orphanet Rare Disease Ontology (ORDO) sont les produits les moins connus (près de 40 % des utilisateurs). En effet, les personnes qui ont besoin de ces ressources, proposées en accès indépendant de celui du site d'Orphanet, y accèdent sans passer par ce dernier, ce qui explique sans doute le chiffre susmentionné.

Question 3: Globalement, quel est votre degré de satisfaction en tant qu'utilisateur du site d'Orphanet ?

Cette question, par ailleurs facultative, a permis d'évaluer la satisfaction globale des utilisateurs du site Orphanet. Le nombre de répondants s'étant exprimé était de 5262, soit 36 % de tous les répondants, le nombre total de répondants utilisateurs réguliers étant de 48 %.

Une seule réponse était possible mais les répondants pouvaient étayer leur réponse en ajoutant des commentaires dans un champ libre prévu à cet effet. Il s'agissait en effet de connaître plus précisément ce que les utilisateurs pensent d'Orphanet et 598 personnes se sont exprimées par ce biais.

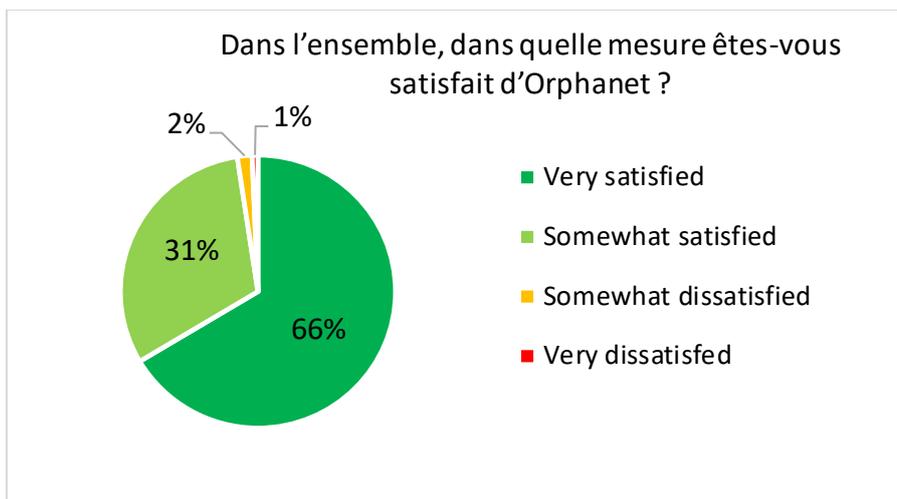


Figure 22: Satisfaction globale des utilisateurs du site Orphanet (n= 5262)

La grande majorité des répondants sont soit très satisfaits, soit satisfaits d'Orphanet, avec un total de 97 % de réponses positives (Figure 22), soit une augmentation de 4 points par rapport à l'enquête précédente (93 %, n=4369).

Le champ libre réservé aux commentaires nous a permis de comprendre les raisons de la satisfaction ou de l'insatisfaction (Figure 23) :

- 57 % considèrent que les informations fournies par Orphanet sont utiles et précises, ce qui confirme la tendance relevée dans l'enquête précédente.
- 2 % des répondants étaient insatisfaits et 1 % étaient très insatisfaits. D'après les commentaires de ces derniers, les informations ne sont pas assez détaillées, les mises à jour ne sont pas assez régulières et le site web n'est pas assez convivial.

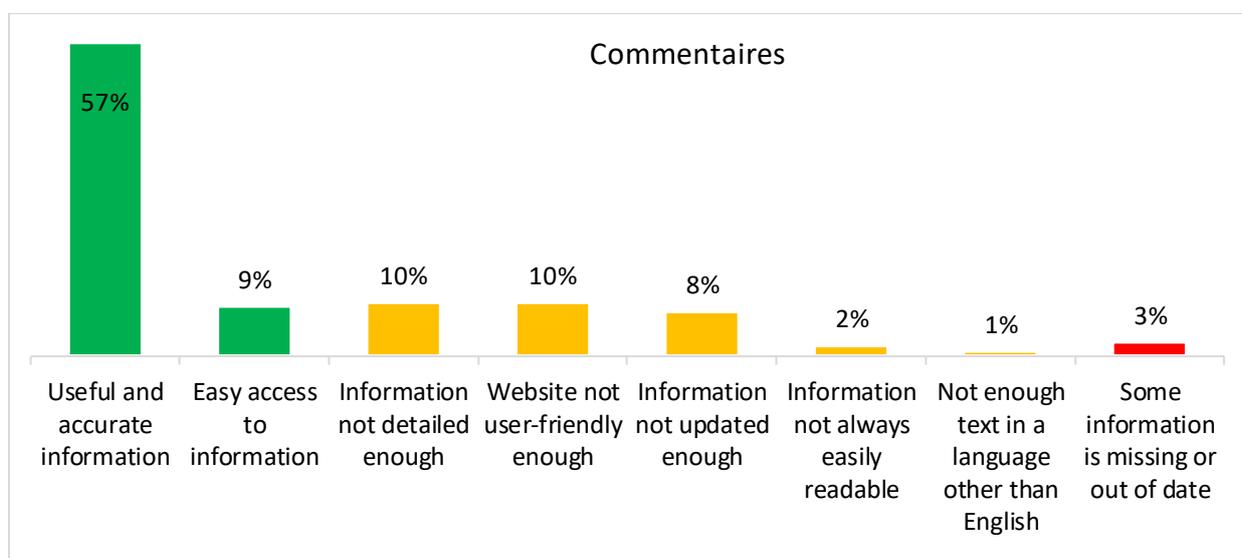


Figure 23 : Commentaires libres des utilisateurs du site Orphanet (n= 598)

Question 4: Quelle est la probabilité que vous recommandiez Orphanet à un ami ou à un collègue ?

Cette question devait permettre de déterminer l'indicateur de satisfaction client (NPS pour Net Promoter Score) d'Orphanet, qui, sur une échelle de 1 à 10, permet de mesurer la probabilité de recommander une entreprise à un tiers. Le Net Promoter Score a été calculé en soustrayant le pourcentage de clients ayant évalué cette probabilité entre 0 et 6, du pourcentage de clients ayant évalué cette probabilité entre 9 et 10. Ainsi, les résultats peuvent se situer dans une fourchette comprise entre -100 et +100.

Le nombre de répondant s'étant exprimé était de 5299, soit 37 % de tous les répondants, le nombre total de répondants utilisateurs réguliers étant de 48 %.

Près de 63 % des répondants ayant attribué une note de 9 à 10 se sont avérés être des promoteurs, 29 % étaient passifs (note de 7 à 8) et 8 % étaient des détracteurs (note de 0 à 6). Cela donne un NPS de 54,3 (Figure 26).

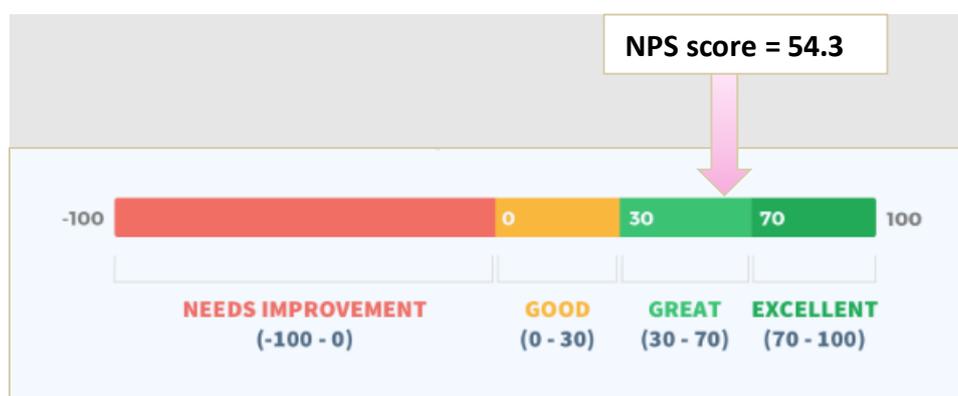


Figure 24: Net Promoter Score (NPS) d'Orphanet (n= 5299)

À notre connaissance, Orphanet est le seul service dont la mission consiste à diffuser de l'information gratuite sur les maladies rares et les médicaments orphelins, qui publie son NPS. Nous ne pouvons donc pas comparer ce score à celui attribué à d'autres services similaires, mais son suivi régulier permet de mesurer la satisfaction de nos utilisateurs et c'est en cela que demeure son utilité. Ce score a augmenté de 6,5 points par rapport à la dernière enquête réalisée en 2018 (47,8, n=4199).

Il est intéressant de noter que, selon ces résultats, 63 % des répondants recommanderaient l'utilisation d'Orphanet, tandis que seulement 8 % ne le feraient pas.

5. Réseau : Collaborations nationales et internationales d'Orphanet

Orphanet croit en l'efficacité du partage de données et de l'expertise visant à atteindre une meilleure compréhension des maladies rares et à répondre aux besoins des différentes parties prenantes.

Grâce à la qualité de l'information scientifique produite en interne et évaluée par des experts qu'offre Orphanet, celui-ci est souvent sollicité par de nombreux projets différents pour mettre à contribution son expertise.

Par conséquent, de nouvelles collaborations et des partenariats sont développés régulièrement, donnant lieu à une intense activité de collaboration scientifique décrite ci-dessous.

5.1. Plans nationaux ou stratégies pour les maladies rares

Les équipes Orphanet participent activement à la préparation de plans nationaux ou de stratégies pour les maladies rares en tant qu'experts reconnus à l'échelle nationale.

Orphanet est cité comme le portail de référence pour les maladies rares, ou comme la principale source d'information sur les maladies rares dans les recommandations et les mesures proposées par la majorité des stratégies ou plans nationaux adoptés jusqu'à présent. Les équipes Orphanet dans les pays ci-dessous ont fourni des informations supplémentaires concernant le soutien à Orphanet dans les plans et stratégies nationaux relatifs aux maladies rares.

Allemagne

Orphanet Allemagne est actuellement impliqué dans deux activités qui ont bénéficié d'un support financier du ministère de la Santé allemand : (1) [SE-ATLAS](#) est un projet conjoint entre l'université de Mayence, Orphanet Allemagne et les centres des maladies rares de Francfort et de Tübingen. L'objectif est de proposer une représentation innovante des infrastructures de soins pour les patients atteints de maladies rares en Allemagne sous la forme d'une carte géographique interactive. Ce service n'est pas maintenu actuellement. 2) [PORTAL-SE](#) est un projet similaire entre les universités de Hanovre, de Fribourg et de Mayence, la chambre des médecins de Basse-Saxe et Orphanet Allemagne. Son but est de concevoir un portail central facilitant l'accès à des informations sur tous les aspects des soins liés aux maladies rares de manière spécifique au groupe d'utilisateurs concerné. Les deux projets ne prévoient pas le développement de nouvelles bases de données. En accord avec le plan d'action maladies rares allemand, Orphanet Allemagne restera la plateforme centrale d'information dans ce domaine.

Italie

Le **Ministère de la Santé italien a inclus Orphanet comme référence** dans la nouvelle version (juillet 2016) du décret ministériel du 9 décembre 2015 sur la pertinence de prescription (titre italien du décret : [Condizioni di erogabilità e indicazioni di appropriatezza prescrizione delle prestazioni di](#)

assistenza ambulatoriale erogabili nell'ambito del Servizio sanitario nazionale). Le décret met en place des conditions spécifiques pour les laboratoires pratiquant des tests génétiques en Italie (« *Condizioni di erogabilità* », comme rapporté dans la partie « [Allegato 1](#) » du décret). En particulier, au regard des tests génétiques, le document contient la référence suivante à la base de données Orphanet : « Dans l'objectif d'identifier des gènes seuls, se reporter aux gènes référencés dans la base de données Orphanet comportant une valeur diagnostique ». Pour Orphanet, cette référence dans la réglementation légale italienne représente une étape importante dans sa consolidation en tant que source d'informations officielle sur les maladies rares en Italie. Orphanet a également beaucoup été mentionné dans le Plan national de lutte contre les maladies rares 2013-2016 et le ministère de la Santé a désigné Orphanet comme source d'informations de référence pour les maladies rares et les médicaments orphelins.

Pays-Bas

Le ministère de la Santé, des Affaires sociales et du Sport des Pays-Bas a nommé la Fédération néerlandaise des centres médicaux universitaires (Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra - NFU) pour coordonner l'identification et l'enregistrement des centres néerlandais d'expertise sur les maladies rares avec Orphanet Pays-Bas et le VSOP (organisme de tutelle regroupant les associations de patients et de parents pour les maladies génétiques, congénitales et rares). Une procédure a été développée dans le cadre de laquelle un comité de désignation indépendant évalue les centres d'excellence potentiels selon les critères de l'EUCERD établis au niveau européen. Ces critères incluent la présence de recommandations, protocoles, normes et indicateurs de soins, et évaluent également la recherche scientifique, les relations avec les organisations de patients et la manière dont la continuité du centre est assurée au sein de l'institut. Une description de la procédure d'évaluation est publiée sur le site de l'UNF (en néerlandais; <https://www.nfu.nl/patientenzorg/complexezorg/procedure-expertisecentra/>).

Depuis le début de ce projet, trois cycles d'évaluation ont été organisés, qui ont permis d'évaluer des centres potentiels appartenant à la fois à des centres hospitaliers universitaires et aux meilleurs grands hôpitaux non universitaires.

Au cours des trois étapes, le ministre a désigné des centres médicaux en tant que centres d'expertise néerlandais. La liste centres officiellement désignés est disponible sur le site Orphanet et sur le site internet Erfocentrum www.erfelijkheid.nl.

Portugal

L'Assemblée de la République a recommandé au ministère de la Santé du Portugal de mettre en œuvre la stratégie intégrée pour les maladies rares, fondée sur une coopération interministérielle, intersectorielle et interinstitutionnelle, qui utilise de manière complémentaire les ressources médicales, sociales, scientifiques et technologiques.

La stratégie intégrée pour les maladies rares a pour mission de développer et d'améliorer:

- 1) la coordination des soins,
- 2) l'accès au diagnostic précoce,
- 3) l'accès au traitement,
- 4) les informations cliniques et épidémiologiques,

- 5) la recherche,
- 6) l'intégration sociale et la citoyenneté.

Cette commission interministérielle a pour objectif de lutter contre la vulnérabilité de ce groupe de population en réduisant la dispersion des informations sur ces maladies, en améliorant l'accès aux interventions diagnostiques et thérapeutiques et en améliorant l'orientation vers le système de santé. Il vise également à améliorer les connaissances en matière de santé des patients, de leurs familles et des soignants.

Orphanet a été reconnu en tant que portail de référence et une source d'informations sur les maladies rares, leurs caractéristiques, leur diagnostic et leurs possibilités de traitement, constituant ainsi un instrument permettant d'améliorer les informations cliniques et épidémiologiques sur les maladies rares.

Dans le cadre de cette stratégie, une carte des personnes atteintes de maladies rares (CPRD) a été mise en place:

- o Pour assurer l'accès à des informations cliniques pertinentes aux professionnels de la santé, en mettant l'accent sur les recommandations de bonnes pratiques en matière de soins de courte durée,
- o Pour améliorer la gestion intégrée de la maladie pour éviter les retards, les erreurs et des procédures néfastes,
- o Pour garantir que les patients soient adressés correctement aux centres de référence,
- o Pour améliorer la continuité des soins à tous les niveaux.

Cette carte comprend le nom et le code ORPHA de la maladie rare, ainsi que le nom et le contact du centre de référence. La carte est disponible dans le dossier clinique national des patients sur le Web.

Au cours des cinq dernières années, les professionnels de la santé et les établissements de santé ont été de plus en plus intéressés par une demande de DDPC. Jusqu'en décembre 2018, 6112 DDPC ont été demandés. En reconnaissant que la codage des maladies rares au moyen des codes ORPHA est en constante évolution, de même que la recherche génétique, le catalogue des maladies rares disponible à la CRDP a été mis à jour en 2018, ce qui permet une plus grande précision et des mises à jour du diagnostic de la maladie rare. De plus, en 2018, un Manuel de soutien aux personnes atteintes de maladies rares a été publié. Ce manuel rassemble un ensemble d'informations dispersées dans plusieurs institutions publiques, pertinentes pour les personnes atteintes de maladies rares.

République Tchèque

Orphanet fait partie du [Troisième Plan national pour les maladies rares](#), citant notamment le soutien apporté à la nomenclature Orphanet en tchèque pour améliorer le codage des maladies rares dans les systèmes d'information de santé.

5.2. Nomenclatures et terminologies

5.2.1. ADOPTION DE LA NOMENCLATURE ORPHANET DANS LES SYSTEMES D'INFORMATION DE SANTE

Afin d'améliorer la traçabilité des maladies rares dans les systèmes d'information de santé et accroître la visibilité de chaque maladie rare dans les systèmes de santé et de remboursement nationaux, Orphanet a développé une nomenclature normalisée basée sur des données scientifiques : la nomenclature ORPHA. Elle comporte un numéro ORPHA unique et stable pour chaque maladie rare référencée dans l'inventaire. Le numéro ORPHA peut être utilisé à des fins de codage.

En 2014, le Groupe d'experts de la Commission Européenne sur les maladies rares (CEGRD) a adopté une [recommandation](#) sur les voies d'amélioration de la codage des maladies rares. Dans ce document, les Etats membres sont encouragés à considérer et à explorer la faisabilité de l'utilisation des codes ORPHA au niveau national, et à introduire la codage des maladies rares comme mesure dans leurs plans nationaux et stratégies sur les maladies rares. Un soutien est apporté aux nombreux Etats membres ayant déjà exprimé leur intérêt dans l'utilisation des codes ORPHA (en complément des systèmes de codage existants), via un module de travail dédié (WP5) de l'Action conjointe actuelle pour les maladies rares RD-ACTION (www.rd-action.eu). Ce groupe de travail a notamment réalisé une [enquête sur l'état actuel de la codage](#) des maladies rares dans les Etats membres, un [document examinant les pratiques existantes pour le codage des maladies rares](#), une [procédure standard](#) et un [guide pour la codage avec les codes ORPHA](#), ainsi qu'une [version bêta d'un « Master File » de codage](#), et des [spécifications pour l'implémentation de ce fichier](#). Des [spécifications pour une application intégrée de la codage avec les codes ORPHA](#) ont également été définies. Enfin, [un exercice de cartographie](#) de l'utilisation des codes ORPHA en Europe a été réalisé en 2017.

Un nouveau projet sur deux ans, RD-CODE (www.rd-code.eu/), cofinancé par le troisième programme de santé, débutera en janvier 2019 et se terminera en juin 2021. L'objectif de ce projet est de soutenir les États pour améliorer la collecte d'informations sur les maladies rares par la mise en œuvre des codes ORPHA. Le processus de mise en œuvre sera guidé par la «Procédure standard et le guide de codage avec Orphacodes» et le «Manuel de spécification et de mise en œuvre du fichier maître», tous deux développés dans le cadre de la précédente Action commune sur les maladies rares, RD-ACTION (2015- 2018).

Le projet RD-CODE a pour objectif de promouvoir l'utilisation de la nomenclature Orphanet, qui a été reconnue comme une pratique exemplaire par le groupe de pilotage sur la promotion de la santé, la prévention des maladies et la gestion des maladies non transmissibles adopte son mandat à la Commission européenne, en vue de sa mise en œuvre dans les systèmes de codage de routine. Cela permet de partager un niveau d'information standardisé et cohérent au niveau européen. En commençant par les pays qui n'ont pas encore mis en œuvre systématiquement la codage ORPHA,

mais qui y sont déjà activement engagés, ce projet fera la démonstration d'une mise en œuvre réelle pour guider d'autres pays à l'avenir.

Plusieurs pays ont déjà entrepris quelques étapes concrètes dans l'implémentation des codes ORPHA dans leur système de santé (Portugal, Allemagne, France, Belgique, Italie, Norvège, Lituanie, République Tchèque, Hongrie, Chypre et Suisse) et les équipes nationales d'Orphanet détiennent un rôle clé dans les pays suivants :

France

En 2012, il avait été décidé que le programme médicalisé des systèmes d'information (PMSI) utiliserait les codes ORPHA pour coder tous les patients hospitalisés atteints de maladies rares. L'objectif était de mieux identifier les patients dans le système de santé afin d'améliorer la connaissance de leur parcours de soins. Le code ORPHA a été inclus dans une partie dédiée du système de codage en complément du code dérivant de la CIM-10. En raison du développement du dossier électronique du patient en France, le ministère français de la Santé a mis en place un comité consultatif pour la codage des maladies rares, dans lequel Orphanet a joué un rôle majeur. Une note de service du gouvernement a été publiée en janvier 2016⁵, destinée aux centres de référence et de compétences et rendant obligatoire la codage des maladies rares avec les codes ORPHA dans la Base Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR). Orphanet et la BNDMR ont développé des documents de référence pour la codage des maladies rares dans la BNDMR. Les Filières de santé maladies rares françaises sont chargées d'élaborer des lignes directrices en matière de codage afin d'améliorer la qualité et la cohérence dans le domaine de maladies rares. Les codes ORPHA sont progressivement mis en œuvre dans les dossiers médicaux électroniques.

Allemagne

En juillet 2013, un projet de révision de la CIM-10 allemande (CIM-10GM) a commencé pour une durée de trois ans. Il a été prolongé avec une deuxième période de financement allant jusqu'au 31 octobre 2019. Orphanet Allemagne est un partenaire de ce projet et il fournit la traduction allemande des termes liés aux maladies rares au DIMDI (Institut allemand pour la documentation et l'information médicale). Le projet prévoit d'intégrer la classification Orphanet en ajoutant les codes ORPHA, et il œuvre aussi à l'expansion de l'inventaire des maladies rares au sein de la CIM-10GM. L'alignement des termes allemands des deux systèmes de bases de données devrait conduire à plus de congruence entre eux.

Italie

En 2017, les codes ORPHA ont été intégrés aux systèmes d'information de santé et de la recherche dans huit régions italiennes.

Pays-Bas

L'Institut national pour la santé publique et l'environnement (RIVM), qui coordonne ce projet au nom du ministère, a commencé à comparer la classification des maladies de l'OMS (*WHO-FIC*

⁵ http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2016/01/cir_40460.pdf

Update and Revision Committee) avec la classification Orphanet. Les responsables du projet du RIVM travaillent en collaboration étroite avec Orphanet Pays-Bas sur ce sujet au sein du module de travail WP5 du projet RD-ACTION.

Portugal

La nomenclature ORPHA prend en charge l'enregistrement des maladies rares à tous les niveaux de soins du NHS. Il s'agit de la classification obligatoire à utiliser par tous les centres de référence pour les maladies rares et par la CRDP. Le système portugais d'information santé du ministère de la Santé a acheté une licence d'utilisation du SNOMED-CT dans le pays depuis janvier 2014. Cette licence autorise sa distribution et son utilisation gratuite au Portugal. L'accès est disponible pour les professionnels de la santé, les technologies de l'information et de la communication (TIC), les chercheurs et tous ceux qui sont intéressés par l'utilisation de la terminologie.

République Tchèque

Les ORPHA codes sont utilisés en collaboration avec la Société tchèque de génétique et génomique médicale et la Société générale d'assurance maladie pour le remboursement pilote de fonds supplémentaires aux membres tchèques des Réseaux européens de référence pour les maladies rares et pour le remboursement du séquençage de nouvelle génération des maladies rares.

5.2.2. COLLABORATION AVEC L'OMS

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et Orphanet travaillent en collaboration pour la révision de la Classification Internationale des Maladies (CIM-11).

Orphanet a été chargé, en tant qu'institution opérationnelle, de préparer une proposition pour la CIM-11 concernant les maladies rares. Le Rare Diseases Topic Advisory Group (RD-TAG) a de ce fait géré le processus de préparation et d'évaluation des propositions afin d'inclure les maladies rares dans chaque chapitre concerné par la version électronique de la CIM-11. En 2013, la version bêta de la CIM-11 a été mise en ligne. À ce jour, 57% des maladies rares dans Orphanet sont représentées dans la linéarisation conjointe de la CIM pour les statistiques concernant la mortalité et la morbidité. Des liens experts vers Orphanet sont transmis pour maintenir les définitions à jour. Un fichier d'alignement entre la CIM-11 et les numéros ORPHA est en cours de production et sera publié par Orphanet en 2021.

INTERNATIONAL CLINICAL TRIALS REGISTRY

Une collaboration est également en cours avec l'ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform) de l'OMS (<https://www.who.int/ictrp/en/>) et Orphanet. L'ICTRP vise à offrir une vision d'ensemble de la recherche clinique, qui soit accessible à tous ceux qui participent à la prise de décision en matière de soins de santé. Les maladies rares en font donc partie. Cette collaboration vise à rendre les essais cliniques sur les maladies rares faciles à identifier et à trouver et à améliorer ainsi les connaissances sur les maladies rares. L'ICTRP et Orphanet s'efforceront d'identifier et de signaler à leurs utilisateurs tous les essais cliniques liés aux maladies rares dans la base de données de l'ICTRP. Les essais cliniques sur les maladies rares sont identifiés à l'aide de la nomenclature

Orphanet des maladies rares, ils sont exportés dans la base de données Orphanet, où on trouve des informations supplémentaires, concernant, notamment, la maladie rare visée, la catégorie de l'essai clinique et le médicament en développement, ainsi que d'autres informations. Les utilisateurs de l'ICTRP pourront consulter tous les essais cliniques en rapport avec les maladies rares dans les pays des réseaux d'Orphanet et d'IRDiRC et visiter le site d'Orphanet pour recueillir les informations détaillées. Cette démarche permet de sensibiliser aux maladies rares et à faciliter l'accès aux informations les plus récentes sur les essais cliniques dans le domaine des maladies rares. Cette collaboration renforce la position d'Orphanet en tant que base de données de référence dans le domaine des maladies rares en fournissant un registre exhaustif des essais cliniques, et permet aux utilisateurs de l'ICTRP d'identifier facilement les essais cliniques sur les maladies rares (<http://apps.who.int/trialsearch/>).

5.2.3. COLLABORATION AVEC SNOMED INTERNATONAL

Une collaboration avec SNOMED International est en cours afin d'inclure les maladies rares manquantes dans la SNOMED-CT et de fournir des mises en correspondance entre les codes ORPHA et les termes de la SNOMED-CT. Cela aidera à l'identification des patients atteints de maladies rares dans les systèmes d'informations de santé des pays ayant adopté la nomenclature SNOMED-CT. Le fichier des données sera disponible en 2019, distribué avec le SNOMED-CT par SNOMED, et par Orphanet via Orphadata.

5.2.4. COLLABORATION AVEC LE CENTRE D'INFORMATION SUR LES MALADIES GENETIQUES ET RARES DU NIH-NCATS

Un partenariat a été établi entre Orphanet et le Centre d'information sur les maladies génétiques et rares (NIH-NCATS) en 2016. L'un des objectifs de ce partenariat était de mutualiser les efforts afin de fournir au public des deux sites les informations sur les maladies rares les plus complètes et les plus à jour possible. Dans un premier temps, les nomenclatures Orphanet et GARD ont été alignées, de manière à permettre des références croisées entre les deux ressources. Ces alignements peuvent être visualisés sur la carte d'identité de la maladie sur le site d'Orphanet et sont également inclus dans le fichier de nomenclature et de références croisées disponible sur Orphadata.

5.3. Catalogue des services

5.3.1. COLLABORATION AVEC RD-CONNECT

Un partenariat a été établi entre Orphanet et RD-Connect. Ce dernier est un projet financé par la Commission Européenne (2012-2018) dans le but de créer une plateforme intégrée mettant en relation des bases de données, des registres, des biobanques et la bioinformatique clinique pour la recherche dans les maladies rares. Ce partenariat mettra l'accent sur le partage de données liées aux biobanques et aux registres entre Orphanet et RD-Connect dans le but d'enrichir les deux bases

de données. RD-Connect en tant que projet s'est terminé en 2018, et la collaboration se poursuit dans le cadre de l'EJP-RD.

5.3.2. PORTAIL ROMAND DES MALADIES RARES

Une collaboration est en place avec le Portail Romand des maladies rares en Suisse (www.infomaladiesrares.ch) afin d'améliorer la visibilité des centres experts sur les maladies rares référencées par Orphanet en Suisse romande.

5.4. Collaborations scientifiques

5.4.1. PARTENARIAT AVEC L'UNION INTERNATIONALE DE LA PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE ET CLINIQUE (IUPHAR)/ GUIDE DE PHARMACOLOGIE

Un partenariat a été établi avec l'IUPHAR/ Guide de pharmacologie fin 2011 afin de croiser la base de données Orphanet avec celle de l'IUPHAR, et ce croisement est en cours de réalisation. Ce projet est en cours d'expansion en vue de tenir compte des évolutions de la base de données de l'IUPHAR.

5.4.2. PARTENARIAT AVEC LE CONSORTIUM INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LES MALADIES RARES

[IRDiRC](#) a été lancé en avril 2011 pour encourager les collaborations internationales dans la recherche sur les maladies rares. IRDiRC réunit des chercheurs et des organisations investis dans la recherche sur les maladies rares afin d'atteindre deux objectifs principaux, à savoir le développement de 200 nouveaux traitements pour des maladies rares et de moyens permettant le diagnostic de toutes les maladies rares d'ici 2020. En 2017, des progrès si considérables ont été accomplis dans la réalisation de ces objectifs que trois nouveaux objectifs ont été adoptés, à savoir : tous les patients sous suspicion de maladie rare seront diagnostiqués dans un délai d'un an si leur trouble est connu dans la littérature médicale, 1000 nouveaux traitements pour les maladies rares seront approuvés et des méthodologies seront développées pour évaluer l'impact des diagnostics et des thérapies sur les patients atteints de maladies rares. Orphanet héberge des données liées aux activités de recherche financées par des membres d'IRDiRC, qui sont des organismes de financement de la recherche. Cela nécessite l'extension de la couverture des données à de nouveaux pays tels que les États-Unis et le Japon.

Orphanet fournit également des analyses de données régulières sur le site internet IRDiRC pour les indicateurs suivants : le nombre de nouvelles maladies rares sur une base mensuelle, le nombre de gènes liés aux maladies rares, le nombre de maladies rares pour lesquelles un test génétique est disponible et le nombre de produits médicaux possédant une désignation orpheline et une autorisation de commercialisation pour le traitement de maladies rares aux États-Unis et/ou en Europe. Orphanet a hébergé le secrétariat scientifique de l'IRDiRC de 2011 à 2018 dans le cadre de l'initiative de l'IRDiRC contrat Support-IRDiRC qui s'est terminé fin 2018. La coordination de l'IRDiRC a été transférée à un autre service de l'Inserm, dans le cadre du Programme commun européen sur les maladies rares (EJP-RD). Dans le cadre de cette nouvelle organisation, Orphanet reste

responsable de la conservation de la base de données des projets de recherche et des essais cliniques, ainsi que de la production d'indicateurs.

5.4.3. PARTENARIAT AVEC RARECARENET & L'ACTION CONJOINTE SUR LES CANCERS RARES (JARC)

Depuis mi-2013, Orphanet est en partenariat avec **RareCareNet** et lui fournit des informations sur des centres experts et des associations de patients atteints de cancers rares. En retour, RareCareNet fournit à Orphanet des données épidémiologiques sur les cancers rares, et un effort commun est actuellement en cours afin de trouver un accord sur leur classification. Ce travail se poursuivait dans le contexte de l'Action conjointe sur les Cancers Rares de l'Union Européenne (JARC) qui a été lancée en 2016 (<http://www.jointactionrarecancers.eu/>) et qui s'est terminé en 2019. Cette Action conjointe visait à intégrer et à potentialiser les efforts de la Commission Européenne, des Etats membres de l'UE et de toutes les parties prenantes dans l'avancée de la qualité des soins et de la recherche sur les cancers rares. Orphanet était impliqué dans un certain nombre de modules de travail, en particulier sur des problématiques telles que le recueil de données épidémiologiques sur les maladies rares, les informations sur les centres experts, les recommandations pour la pratique clinique, la nomenclature et les classifications. Un axe de communication coordonné par Orphanet a été également assuré avec RD-ACTION. L'action conjointe a émis dix recommandations pour l'avenir des cancers rares dans son rapport intitulé « [Rare Cancer Agenda 2030](#) ».

5.4.4. COLLABORATION AVEC L'EUROPEAN BIOINFORMATICS INSTITUTE

Une collaboration a été établie avec l'**EMBL-EBI** fin 2011 afin de croiser les données d'Orphanet avec leurs données génomiques et biologiques (Ensembl et Reactome). Ce travail continue toujours en cours de réalisation et les références croisées sont régulièrement mises à jour.

Orphanet et l'EMBL-EBI ont développé conjointement l'**ontologie Orphanet des maladies rares** (ORDO) et en 2014, une nouvelle version de cette ontologie a été lancée (ORDO 2.0). Celle-ci est mise à jour deux fois par an par Orphanet.

5.4.5. COLLABORATION AVEC L'INSTITUT FRANÇAIS DE BIOINFORMATIQUE – ELIXIR FRANCE

Orphanet constitue la 30^{ème} plateforme de l'Institut Français de Bioinformatique (IFB). L'IFB est une infrastructure nationale de bioinformatique réunissant les principales plateformes de la recherche en France : le CNRS, l'INRA, l'INRIA, le CEA et l'Inserm, ainsi que l'Institut Curie, l'Institut Pasteur et plusieurs universités françaises. Actuellement, 30 plateformes comptent parmi ses membres, regroupées en six pôles régionaux répartis en France. La mission principale de l'IFB est de fournir des services et des ressources de base dans le domaine de la bioinformatique pour les scientifiques et les ingénieurs travaillant dans les sciences de la vie. L'IFB est notamment le nœud français de l'infrastructure de recherche européenne ELIXIR.

ELIXIR est une infrastructure répartie de l'information en sciences de la vie, réunissant les organisations européennes leaders dans ce domaine afin de gérer et sauvegarder les quantités massives de données générées chaque jour par la recherche publique. ELIXIR coordonne et développe des ressources bioinformatiques en sciences de la vie à travers l'Europe afin que les

chercheurs puissent plus facilement trouver, analyser et partager des données, échanger des compétences et mettre en œuvre les meilleures pratiques. En tant que plateforme de l'IFB, nœud français d'ELIXIR, Orphanet fait également partie de cette infrastructure de recherche européenne, fournissant des données et une bio-ontologie des maladies rares afin de faire avancer la recherche dans ce domaine.

Orphanet a participé tout particulièrement à la phase pilote d'utilisation d'ELIXIR pour les maladies rares dans le contexte du projet EXCELERATE : en 2016 la plateforme a contribué à cette phase d'utilisation en réalisant un rapport sur le rôle d'Orphanet, et en particulier sur celui de sa nomenclature, comme vecteur de l'interopérabilité dans le domaine des maladies rares. Ce projet a pour but de monter un registre ELIXIR de ressources de données et d'outils d'analyse qui ont un rôle critique dans le développement de la recherche sur les maladies rares, de mettre en place un cadre technique pour la comparaison et la normalisation des services utiles à la communauté des maladies rares, et de collaborer avec cette communauté sur l'organisation de formations, d'ateliers et de jamborees. L'un des principaux objectifs d'ELIXIR est d'œuvrer à la durabilité de ressources et d'outils tels que ceux proposés par Orphanet, ce qui constitue une étape stratégique pour l'avenir d'Orphanet. Dans ce contexte, Orphanet et ORDO sont déjà cités sur la plateforme *Biosharing* d'ELIXIR, une ressource informative, éducative et actualisée sur les standards de données interdépendantes, les bases de données et les politiques dans les domaines des sciences de la vie et des sciences biomédicales et environnementales, et au début de 2019, Orphadata, la plateforme donnant accès à des jeux de données en libre accès de la base de données Orphanet a été labellisé *ELIXIR Core Data Resource*. Les bases de connaissances identifiées comme *ELIXIR Core Data Resource* auxquelles appartient Orphanet fonctionnent comme des «autorités conceptuelles» jouant un rôle clair dans la normalisation des concepts en évolution. Orphanet joue ce rôle pour les maladies rares au sein de la communauté scientifique. Ces bases de données sont également au cœur de la stratégie de durabilité à long terme d'ELIXIR en tant qu'infrastructure européenne pour l'information et les données en sciences de la vie. ELIXIR vise à garantir que ces ressources sont disponibles sur le long terme et que leur cycle de vie est géré de manière à répondre aux besoins scientifiques des sciences de la vie, y compris la recherche biologique. En tant que *Core Data Resource*, Orphanet poursuivra ses travaux pour développer et maintenir des normes de qualité pour ses données scientifiques et conformément aux principes FAIR.

5.4.6. COLLABORATION AVEC LE CENTRE D'INFORMATION SUR LES MALADIES GENETIQUES ET RARES DU NIH-NCATS

Un partenariat entre Orphanet et le centre d'information sur les maladies rares et génétiques aux Etats-Unis (*Genetic and Rare disease (GARD) Information Center*, hébergé par NIH-NCATS) a été établi en 2016. L'objectif de ce partenariat est de mutualiser les efforts afin de fournir aux audiences des deux sites l'information la plus complète et la plus à jour sur les maladies rares. Il implique dans un premier temps l'alignement des nomenclatures d'Orphanet et de GARD afin de permettre le référencement croisé des deux ressources. Dans un second temps, des textes résumés du site

Orphanet (avec un lien vers la page dédiée à la maladie concernée et le logo Orphanet) ont été inclus sur le site de GARD, sur les pages des maladies pour lesquelles GARD ne comporte pas de texte. Ce partenariat transatlantique permettra d'améliorer la visibilité d'Orphanet aux Etats-Unis et constitue l'un des efforts en cours pour l'intégration de la nomenclature Orphanet, particulièrement au niveau des différentes ressources en relation avec les maladies rares soutenues par le NIH (UMLS, ClinVar, MedGen et GTR entre autres).

6. Financement

Le budget d'Orphanet était d'environ 2.97 millions d'euros en 2019, provenant de 8 contrats différents pour le financement de l'activité centrale en France et de divers autres contrats dans certains des pays participants (Figure 25).

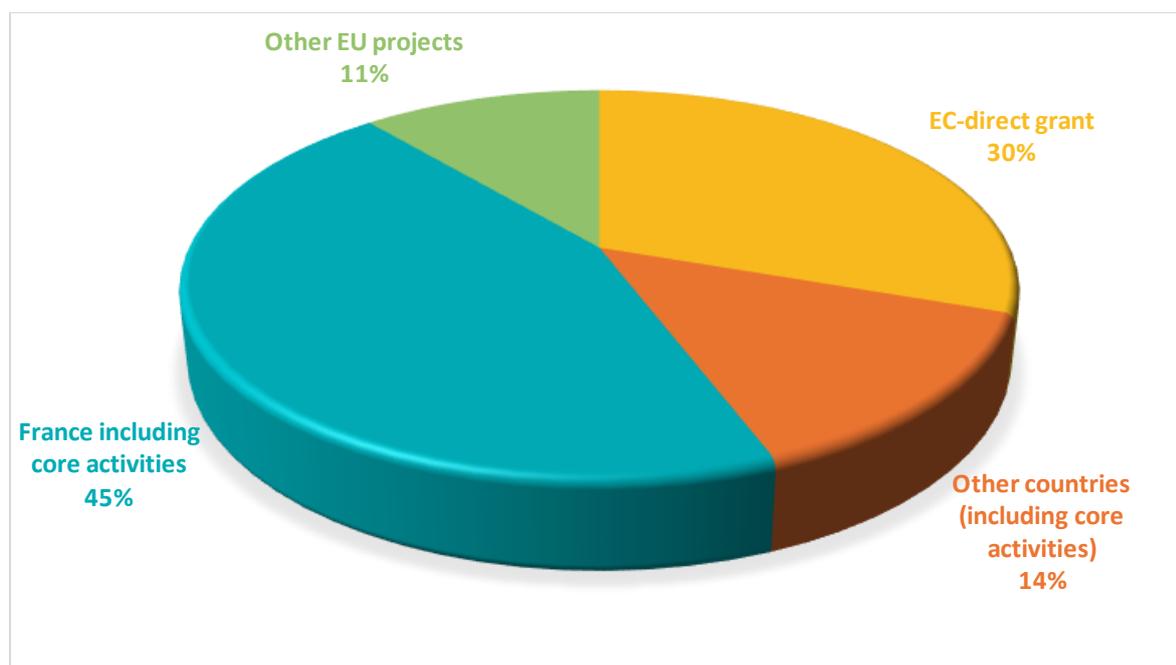


Figure 25. Budget global d'Orphanet en 2019

6.1. Financement de l'activité centrale d'Orphanet

Les activités centrales d'Orphanet comprennent l'infrastructure, les activités de coordination (gestion, outils de gestion, contrôle de la qualité, inventaire des maladies rares, classifications, annotations scientifique, production de l'encyclopédie, SMQ) et la communication. Elles excluent le recueil de données sur les ressources expertes dans les pays participants.

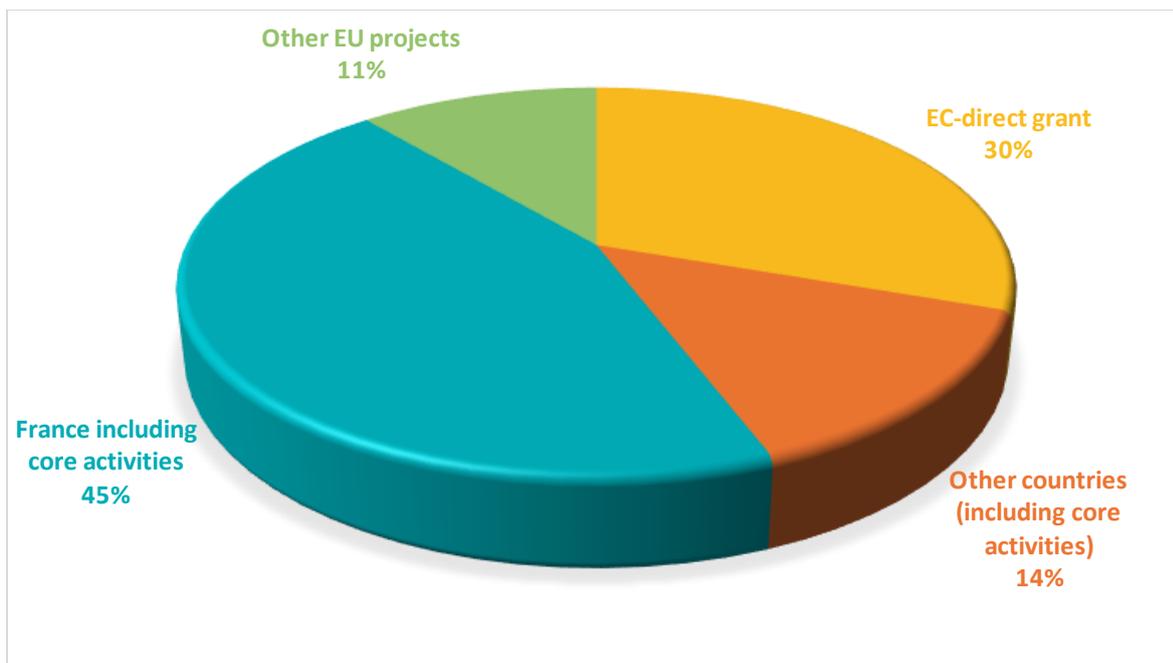


Figure 26. Financement des activités centrales d'Orphanet en 2019

Ce budget (environ 1, 78 millions d'euros) exclut le coût de l'infrastructure (locaux), qui est essentiellement assumé par l'Inserm (Figure 26).

6.1.1. FINANCEMENT EUROPEEN

La Commission Européenne cofinance l’inventaire des maladies rares, l’encyclopédie et le recueil de données sur les ressources expertes dans les pays européens (depuis 2000, contrats S12.305098 ; S12.324970 ; SPC.2002269-2003220, 2006119, 20091215 de la DG SANTÉ, et depuis 2004, contrats LSSM-CT-2004-503246 ; LSHB-CT-2004-512148 ; LSHB-CT-2006-018933 ; Health-F2-2008-201230, HEALTH-F2-2009-223355 de la DG Recherche et Innovation, et contrat 20133305 de la DG SANTÉ et contrat d’Opération Orphanet). En 2014, le contrat 20102206 de la DG SANTÉ (Orphanet Europe Joint Action) a été étendu pour une année sans financement additionnel. En 2015, Orphanet a participé à l’Activité d’intégration ECRIN (ECRIN-IA Integrating Activity, 284395), financée par le 7^{ème} Programme Cadre de l’Union Européenne. Orphanet est également impliqué dans le projet ELIXIR-EXCELERATE (projet Horizon H2020 n°676559). À partir de 2016, Orphanet coordonne le projet HIPBI-RD (appel conjoint E-Rare3 ERA-NET). Orphanet est également impliqué dans le projet ELIXIR-EXCELERATE (projet H2020 N ° 676559). En 2019, Orphanet participe au projet d’étude prospective participative Rare 2030 (DG SANTE PP-1-2-2018-Rare 2030), au projet H2020 Solve-RD (N° 779257), et est co-pilote du EJP-RD Programme européen conjoints sur les maladies rares (N°825575) dans le cadre de H2020.

Le réseau Orphanet est financé dernièrement par la subvention de la DG Santé, l’action commun RD-ACTION 677024 (2015 - mai 2018) et par la subvention directe Orphanet 831390 (2018-2020).

6.1.2. AUTRES PARTENARIATS FINANCIERS POUR LE FINANCEMENT DE L’ACTIVITE CENTRALE D’ORPHANET

	<p>L’Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) finance l’activité centrale d’Orphanet.</p> <p>Inserm Transfert est en charge de la valorisation d’Orphanet dans la mise sous licence de ses données, et du conseil lié à la propriété intellectuelle.</p>
	<p>La Direction générale de la santé (DGS) finance l’activité centrale d’Orphanet.</p>
	<p>La Commission européenne finance la base de données des maladies et l’encyclopédie en langue anglaise, ainsi que la coordination, la communication (y compris OrphaNews) et les projets informatiques à travers le Programme Santé de l’UE.</p>
	<p>L’Association française contre les myopathies (AFM) finance OrphaNews France, la veille scientifique, ainsi que le recueil de données sur les essais cliniques.</p>

Tableau 9. Autres partenariats financiers actuels pour le financement des activités centrales d’Orphanet

6.1.3. AUTRES PARTENARIATS NON-FINANCIERS POUR L'ACTIVITE CENTRALE D'ORPHANET

Les partenaires non-financiers fournissent des services en nature et/ou partagent leur expertise pour les activités centrales d'Orphanet.

 <p>World Health Organization</p>	<p>Orphanet collabore avec l'OMS dans le processus de révision de la classification internationale des maladies (CIM), et avec la plate-forme internationale d'enregistrement des essais cliniques (ICTRP) afin d'améliorer la visibilité des essais cliniques dans les maladies rares.</p>
	<p>HPO et Orphanet collaborent sur des annotations de phénotype de maladie.</p>
	<p>Référencement croisé avec la base de données Genatlas sur les gènes impliqués dans les maladies génétiques.</p>
	<p>Référencement croisé avec la base de données UniProtKB qui collabore avec Orphanet pour la mise à jour des données sur les gènes liés aux protéines impliquées dans les maladies rares.</p>
	<p>Référencement croisé avec HGNC (Comité HUGO de nomenclature des gènes) qui collabore avec Orphanet pour la mise à jour des données sur les gènes impliqués dans les maladies rares.</p>
	<p>Référencement croisé avec le projet OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man).</p>
	<p>Référencement croisé avec la base de données Reactome des processus biologiques.</p>
	<p>Référencement croisé avec Ensembl, un système bio-informatique d'annotation automatique de génomes.</p>
	<p>Référencement croisé avec l'Union internationale de la pharmacologie fondamentale et clinique (IUPHAR-DB) / Guide de Pharmacologie.</p>
	<p>La plateforme LOVD (Leiden Open Variation Database) a été mise à jour avec des liens vers les pages d'Orphanet dédiées aux gènes.</p>
	<p>Le réseau européen d'excellence EuroGentest a financé la création d'un thésaurus sur les signes cliniques pour harmoniser les nomenclatures internationales sur les phénotypes. EuroGentest collabore avec Orphanet sur la gestion de la qualité des laboratoires médicaux.</p>

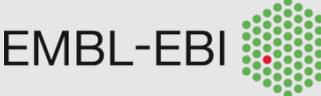
	<p>Orphanet et la plateforme RD-Connect ont partagé des informations sur les biobanques et les registres de patients. Orphanet fournit la nomenclature sur les maladies rares à RD-Connect.</p>
	<p>Orphanet et l'EMBL-EBI ont développé ORDO et une nouvelle version de cette ontologie a été lancée en 2014 (ORDO 2.0).</p>
	<p>Une collaboration entre Orphanet et l'IHT-SDO (International Health Terminology Standards Development Organisation) est en cours dans le but d'inclure les maladies rares manquantes dans la nomenclature SNOMED-CT, et d'aligner les codes ORPHA et les termes de la SNOMED-CT.</p>
	<p>Orphanet est la 30^{ème} structure de bioinformatique de l'Institut Français de Bioinformatique, qui est le nœud français d'ELIXIR. Orphanet participe à la phase pilote d'utilisation d'ELIXIR pour les maladies rares dans le cadre du projet Horizon 2020 (H2020) ELIXIR-EXCELERATE N°676559 de l'UE.</p> <p>Orphadata est labellisée <i>Core Data Resource</i> par ELIXIR.</p>
	<p>Orphanet collabore avec le Centre d'information sur les maladies rares et génétiques (Genetic and Rare Disease Information Center - GARD), hébergé par NIH-NCATS, afin d'aligner leurs nomenclatures et améliorer leur provision en information textuelle sur les maladies rares.</p>

Tableau 10. Partenariats non-financiers actuels pour l'activité centrale d'Orphanet

6.2. Partenariats financiers et non-financiers pour les activités nationales

Les activités nationales d'Orphanet sont également soutenues par des institutions nationales, des contrats spécifiques et/ou des contributions en nature. Dans les pays européens, le recueil de données à l'échelle nationale est également soutenu par la Commission Européenne. Globalement, ce budget atteint 1,19 millions d'euros. Se référer à la Figure pour un aperçu du financement des activités nationales.

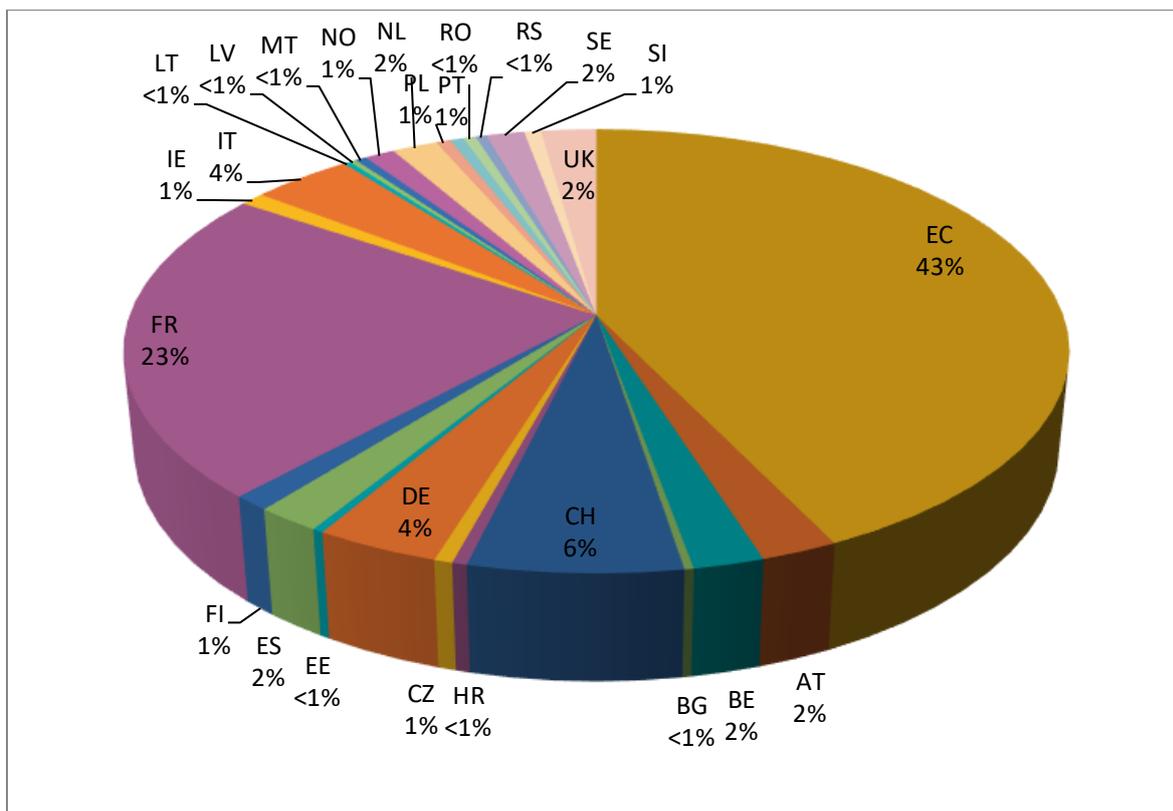


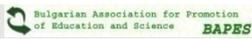
Figure 27. Sources de financement pour les activités nationales en 2019

6.2.1. PARTNERSHIPS PROVIDING FUNDING FOR NATIONAL ACTIVITIES

Des institutions partenaires accueillent les activités des équipes nationales d'Orphanet et contribuent au projet en allouant un budget et le temps de certains de leurs professionnels.

ALLEMAGNE	
	L'École de médecine de Hanovre (MHH) finance la collecte de données et est un partenaire bénéficiaire de RD-ACTION 677024.
	Förderverein Orphanet Deutschland e.V., une association caritative fondée par Orphanet Allemagne pour soutenir les activités nationales, apporte un support financier à l'équipe.
	Humangenetik Freiburg, une société privée, apporte un soutien financier aux activités nationales.
	Merck Family Foundation, société anonyme à but non lucratif fondée par le groupe Merck, soutient la collecte de données nationale.

	<p>Pfizer Pharma GmbH, une société pharmaceutique, apporte un soutien financier aux activités nationales 2018</p>
	<p>B.Braun Stiftung, un organisme de bienfaisance, soutient la visibilité de la base de données en finançant des sessions de formation nationales pour experts sur l'utilisation de la base de données Orphanet.</p>
	<p>MVZ Dr. Eberhard & Partner Dortmund (ÜBAG), une société privée, apporte un soutien financier aux activités nationales 2018.</p>
	<p>Selbsthilfe primäre Hyperoxalurie e.V., une association de patients, a octroyé un financement pour soutenir des activités nationales en 2018.</p>
AUTRICHE	
	<p>L'Université de médecine de Vienne est un partenaire bénéficiaire du Direct Grant Orphanet Network 831390 qui héberge les activités d'Orphanet Autriche depuis 2004. Elle soutient partiellement (en nature) le travail du coordinateur pays.</p>
	<p>Le ministère autrichien du Travail, des Affaires sociales, de la Santé et de la Protection des consommateurs a financé respectivement les activités du Direct Grant Orphanet Network 831390 à partir de 2018.</p>
BELGIQUE	
	<p>Le service "Recherche dans les services de santé" de Sciensano héberge l'équipe d'Orphanet Belgique. Sciensano collabore en interne avec le service des maladies infectieuses pour valider les données des laboratoires de référence et les tests de dépistage des maladies infectieuses.</p>
	<p>Le service public fédéral Santé publique, Sécurité de la chaîne alimentaire et Environnement a été bénéficiaire du document RD-ACTION 677024 (aide financière du Programme européen de la santé).</p>
	<p>L'Institut national de l'assurance maladie et invalidité (INAMI) finance le financement de Sciensano au projet Orphanet. L'Institut national de l'assurance maladie et invalidité fournit des informations sur les centres de référence reconnus travaillant sous convention de revalidation.</p>
BULGARIE	

	<p>L'Association bulgare pour la promotion de l'éducation et de la science (BAPES) abrite les activités d'Orphanet Bulgarie.</p>
<p>CANADA</p>	
	<p>Les Instituts de Recherche en Santé du Canada accueillent Orphanet Canada, financent un poste de documentaliste scientifique et apportent leur support administratif au projet.</p>
	<p>Le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec finance un poste de chef de projet au Québec et apporte un support administratif au projet.</p>
	<p>Le département de génétique médicale du centre universitaire de santé McGill héberge Orphanet Québec et finance le poste de coordinateur médical.</p>
	<p>Le Regroupement québécois des maladies orphelines (RQMO) finance un poste de coordinateur et apporte un support administratif au projet.</p>
	<p>Pfizer Canada finance divers évènements de communication d'Orphanet Canada (Café Scientifique, stand, présentation) et aide à diffuser son information à travers son réseau.</p>
	<p>Care for Rare finance un poste de documentaliste scientifique à temps partiel.</p>
<p>CROATIE</p>	
	<p>HSRB, l'Alliance croate pour les maladies rares était un partenaire bénéficiaire de RD-ACTION 677024.</p>
<p>ESPAGNE</p>	
 	<p>Le Centre de recherche biomédicale (CIBER) sur les maladies rares (anciennement connu sous le nom de CIBERER) est le partenaire d'Orphanet en Espagne depuis avril 2010. Le CIBER (Institute of Health Carlos III, Ministry of Economy and Competitiveness) finance le salaire d'un informaticien à temps plein et 75% du salaire d'un chef de projet à temps plein ainsi que les principales activités de l'équipe espagnole.</p> <p>CIBER a financé en 2018 une rencontre annuelle à Madrid pour le Comité scientifique national Orphanet, et a contribué à d'autres dépenses, notamment pour la production de flyers et la participation à des congrès durant lesquels les activités de l'équipe Orphanet ont été présentées.</p>
<p>ESTONIE</p>	

	L'Université de Tartu était un partenaire bénéficiaire de RD-ACTION 677024.
FINLAND	
	La Fondation Rinnekoti était un partenaire bénéficiaire de RD-ACTION 677024.
FRANCE	
	La Direction générale française de la santé (DGS) finance la collecte de données en France pour le catalogue de ressources expertes, et contribue aux activités centrales d'Orphanet.
	L'Association Française contre les Myopathies finance OrphaNews France et le recueil des essais cliniques.
	La Fondation Groupama pour la santé contribue au développement du site Orphanet et les applications mobiles d'Orphanet .
	L'Agence de la biomédecine finance le suivi de la liste des laboratoires, la création d'outils de collecte, de gestion et de suivi des rapports annuels d'activité, ainsi que la compilation des données recueillies en France.
	La Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie finance l'indexation des maladies rares avec la Classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé (CIF) et l'encyclopédie Orphanet des maladies.
HONGRIE	
	Le Bureau du médecin-chef (Országos tisztifőorvosi hivatal – OTH) est un partenaire bénéficiaire de RD-ACTION 677024.
	L'université Semmelweiss (Semmelweiss Egyetem) est un partenaire bénéficiaire de RD-ACTION 677024.
ITALIE	
	Le ministère de la Santé italien soutient les activités d'Orphanet Italie en finançant des projets de recherche en cours.
	L'Hôpital pour enfants Bambino Gesù est un partenaire bénéficiaire de RD-ACTION 677024.
	Genzyme, filiale du groupe Sanofi, finance OrphaNews Italie.

IRLANDE	
	<p>Le service de santé publique de l'Irlande apporte un co-financement pour le personnel d'Orphanet Irlande</p>
JAPON	
	<p>L'Agence japonaise pour la recherche et le développement médicaux (AMED) finance les activités principales d'Orphanet au Japon.</p>
LETTONIE	
	<p>Le Centre letton pour la prévention et le contrôle des maladies (Slimību profilakses un kontroles centrs) était un partenaire bénéficiaire de RD-ACTION 677024.</p>
LITUANIE	
	<p>Le centre de génétique médicale de l'hôpital universitaire de Vilnius (Santariškių Klinikos) était un partenaire bénéficiaire de RD-ACTION 677024.</p>
NORVÈGE	

	<p>La Direction norvégienne de la Santé héberge une partie des activités d'Orphanet Norvège et contribue au projet en allouant le temps de quelques professionnels. Elle était partenaire bénéficiaire de RD-ACTION 677024.</p>
	<p>L'Unité consultative nationale de Norvège pour les maladies rares (NKSD) héberge une partie des activités d'Orphanet Norvège et contribue au projet en allouant le temps de quelques professionnels. Elle était partenaire bénéficiaire de RD-ACTION 677024.</p>
PAYS-BAS	
	<p>Le Centre médical universitaire de Leyde (Leids Universitair Medisch Centrum - LUMC) héberge Orphanet Pays-Bas et co-finance le travail de chef de projet, Dr Petra van Overveld et Prof van Ommen.</p>
	<p>Le Centre de biologie des systèmes médicaux (Centre for Medical Systems Biology - CMSB) est une activité conjointe regroupant six institutions aux Pays-Bas, mené par le LUMC et incluant le VUmc (VU University Medical Center). Ce centre co-finance le travail sur les maladies rares du chef de projet Dr Petra Van Overveld et du président du Conseil consultatif scientifique des Pays-Bas, Pr Cornel.</p>
	<p>La Fédération néerlandaise des centres hospitaliers universitaires (NFU) finance les travaux du Dr Judith Carlier et cofinance le Dr Wendy van Zelst-Stams.</p>
	<p>Le Radboudumc contribue au projet en allouant du temps au Dr Wendy van Zelst-Stams.</p>
POLOGNE	
	<p>L'hôpital pour enfants Instytut Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka (ou Children's Memorial Health Institute, CMHI) soutient Orphanet Pologne dans toutes ses activités au sein et en dehors de l'institution. Par exemple, en organisant des conférences pour les professionnels, les parents et les médias, des discussions sur les maladies rares avec toutes les parties prenantes, et en améliorant l'accès aux médicaments orphelins.</p>
	<p>Le ministère de la Santé polonais contribue à la traduction de l'encyclopédie Orphanet et du site internet Orphanet international en polonais.</p>
PORTUGAL	

	<p>L'Institut de biologie moléculaire et cellulaire (Instituto de Biologica Molecular e Celular, IBMC) a hébergé Orphanet Portugal de 2009 à juin 2015.</p>
	<p>L'Institut des sciences biomédicales à l'Université de Porto (Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar) a financé les activités d'Orphanet Portugal de 2009 à juin 2015.</p>
	<p>La Direction générale de la santé au ministère portugais de la Santé et héberge l'équipe Orphanet Portugal depuis juin 2015.</p>
REPUBLIQUE TCHEQUE	
	<p>L'Université Charles de Prague – 2^{ème} Ecole de médecine était un partenaire bénéficiaire de RD-ACTION 677024.</p>
	<p>L'Association tchèque des maladies rares finance l'activité de l'équipe tchèque depuis avril 2012.</p>
	<p>La Société tchèque de génétique médicale aide Orphanet République Tchèque dans la collecte d'informations sur les laboratoires de diagnostic ADN dans le pays, des informations sur des cliniques orientées vers les maladies rares – la dysmorphologie, le conseil génétique et des informations sur les groupes de soutien aux patients. Cette société et Orphanet ont un partenariat conjoint pour le développement du Plan national tchèque sur les maladies rares suivant la Stratégie nationale Tchèque depuis 2009. Les deux premiers Plans nationaux tchèques (2012-2014 et 2015-2017) ont été développés sous l'égide du Département des services médicaux du ministère de la Santé, et en collaboration avec le Centre de coordination nationale pour les maladies rares au Motol University Hospital.</p>
	<p>L'équipe Orphanet CZ collabore avec l'Institut d'information et de statistiques sur la santé de la République tchèque sur le projet RD-Code.</p>
ROUMANIE	
	<p>L'Université de médecine et pharmacie Gr.T.Popa (Universitatea de Medicina si Farmacie Gr.T.Popa) était un partenaire bénéficiaire de RD-ACTION 677024.</p>
ROYAUME-UNI	
	<p>Le National Congenital Anomaly and Rare Disease Reg. Service (Public Health England) héberge les activités d'Orphanet UK et contribue au projet en allouant le temps de quelques professionnels depuis août 2014.</p>

SLOVAQUIE	
	L'Hôpital universitaire pour enfants de Bratislava (Univerzita Komenského v Bratislave, CUMS) était un partenaire bénéficiaire de RD-ACTION 677024.
SLOVÉNIE	
	Le Centre médical universitaire de Ljubljana était un partenaire bénéficiaire de RD-ACTION 677024.
SUÈDE	
	Le Département de génétique clinique de l'Hôpital universitaire de Stockholm (Karolinska University Hospital) était un partenaire bénéficiaire de RD-ACTION 677024.
SUISSE	
	Les Hôpitaux universitaires de Genève accueillent Orphanet Suisse, financent un poste à temps partiel pour la coordinatrice et fournissent une aide administrative au projet.
	Depuis 2011, Orphanet Suisse est financé par la Conférence suisse des directeurs cantonaux de la santé.
TURQUIE	
	L'Association des sociétés pharmaceutiques de recherche (Association of Research-Based Pharmaceutical Companies) offre un support sans restriction pour la traduction en turc des pages Orphanet et de documents. Elle a soutenu la création du site Orphanet Turquie et aide l'équipe à préparer et à imprimer des brochures destinées aux professionnels de santé et au grand public.

Tableau 11. Partenaires contribuant financièrement aux activités nationales

6.2.2. PARTENARIATS INSTITUTIONNELS FOURNISSANT DES SERVICES EN NATURE POUR LES ACTIVITES NATIONALES

Toutes les institutions accueillant les équipes nationales d'Orphanet fournissent les locaux ainsi que l'ensemble des éléments nécessaires à l'exécution des activités de l'équipe et allouent le temps de certains professionnels au projet Orphanet.

ARMÉNIE	
	Le Centre de génétique médicale et de soins de santé primaires accueille les activités d'Orphanet Arménie et contribue au projet en allouant le temps de certains professionnels à l'activité d'Orphanet.
AUSTRALIE	
	Le Département Santé du Bureau de la génomique en santé de la population en Australie occidentale héberge les activités d'Orphanet Australie et contribue au projet en allouant le temps de certains professionnels.
CROATIE	
	L'hôpital pour enfants de Zagreb (Klinika za Dječje bolesti Zagreb) contribue au projet Orphanet en allouant le temps du coordinateur pays.
ESPAGNE	
	Le centre de recherche Prince Felipe (CIPF) héberge des activités d'Orphanet Espagne.
IRLANDE	
	L'hôpital universitaire Mater Misericordiae (MMUH) soutient Orphanet Irlande en hébergeant le Bureau national des maladies rares et Orphanet Irlande. Le MMUH alloue des heures de travail d'un généticien clinicien à Orphanet Irlande et fournit un support en ressources humaines et en informatique.
ISRAËL	
	Le Sheba Medical Center, Tel Hashomer of Israel abrite les activités d'Orphanet Israël et contribue au projet en allouant le temps de certains professionnels depuis juin 2014.
JAPON	
	La Fondation pour la recherche et l'innovation biomédicales à Kobé (FBRI) héberge les activités d'Orphanet au Japon et contribue au projet en allouant du temps à certains professionnels.
MAROC	
	L'Institut National d'Hygiène accueille les activités d'Orphanet Maroc et contribue au projet en allouant le temps de certains professionnels à l'activité d'Orphanet.

SERBIE	
	L'Institut de génétique moléculaire et génie génétique de l'université de Belgrade accueille les activités d'Orphanet Serbie et contribue au projet en allouant le temps de certains professionnels à l'activité d'Orphanet.
TURQUIE	
	L'université d'Istanbul accueille les activités d'Orphanet Turquie et contribue au projet en allouant le temps de certains professionnels à l'activité d'Orphanet.

Tableau 12. Institutions partenaires fournissant des services en nature pour les activités nationales

6.2.3. PARTENARIATS NON-FINANCIERS POUR LES ACTIVITES NATIONALES

ALLEMAGNE	
	L'Alliance allemande pour les maladies rares chroniques (Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen e.V. - ACHSE) travaille en collaboration avec Orphanet Allemagne sur les services d'information pour les patients.
	Le réseau pour enfants, adolescents et (jeunes) adultes atteints de maladies chroniques et de handicap (Kindernetzwerk e.V. – für Kinder, Jugendliche und (junge) Erwachsene mit chronischen Krankheiten und Behinderungen) fournit des données sur les associations en Allemagne.
	La Société allemande de génétique humaine (Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. - GFH) soutient Orphanet en fournissant à l'équipe allemande des adresses et des informations sur les laboratoires et les diagnostics.
	Le Centre national d'information pour l'encouragement et le soutien de groupes d'entraide (Nationale Kontakt- und Informationsstelle zur Anregung und Unterstützung von Selbsthilfegruppen - NAKOS) soutient officiellement Orphanet.
	L'Association des sociétés médicales et scientifiques en Allemagne (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. - AWMF) coopère avec Orphanet Allemagne en fournissant les liens internet vers leurs recommandations de pratique Clinique à l'encyclopédie Orphanet.
	L'Institut allemand pour la documentation et l'information médicale (Deutsches Institute für Medizinische Dokumentation und Information - DIMDI) coopère avec Orphanet Allemagne en alignant les termes de la nomenclature Orphanet en allemand avec le code alpha de la CIM-10GM.

BELGIQUE	
	Un partenariat a été formé avec RaDiOrg.be, un membre d'EURORDIS, qui joue un rôle dans la validation des données sur les associations de patients belges dans Orphanet.
	L'équipe Orphanet accueillie par l'Institut scientifique de santé publique collabore en interne avec le Service « maladies infectieuses dans la population générale » afin de valider les données des laboratoires de référence et des tests pour les maladies infectieuses.
	Le Collège belge de génétique humaine, qui représente les huit centres de génétique reconnus en Belgique, collabore avec Orphanet afin d'améliorer et de simplifier les procédures d'enregistrement et de mise à jour des données sur les tests génétiques dans la base d'Orphanet.
	L'Institut national d'assurance maladie-invalidité fournit des informations sur les centres de référence reconnus travaillant sous convention.
BULGARIE	
	L'Association des étudiants en médecine de Plovdiv (AMS Plovdiv) a activement fait la promotion de l'utilisation d'Orphanet dans sa communauté. Ensemble, BAPES (Bulgarian Association for Promotion of Education and Science) et AMS Plovdiv ont organisé une série d'ateliers consacrés à Orphanet.
	L'Alliance nationale bulgare des personnes atteintes de maladies rares a établi un partenariat avec le BAPES (<i>Bulgarian Association for Promotion of Education and Science</i>) afin de promouvoir Orphanet chez les patients atteints de maladies rares en Bulgarie, et de lister les associations de patients bulgares dans la base de données Orphanet.
CROATIA	
	Rare Diseases Croatia coopère avec ses organisations membres et avec la faculté de médecine de l'Université de Zagreb.
ESPAGNE	
	Le ministère de la Santé, de la Consommation et du bien-être social d'Espagne – Bureau de la planification de la Santé et de la Qualité soutient officiellement Orphanet.
	L'Institut de santé Carlos III (ISCIII) fournit à Orphanet des données sur les projets de recherche nationaux financés par des appels à l'action en stratégie de santé.

	<p>La Fédération espagnole des maladies rares (Federación Española de Enfermedades Raras - FEDER) collabore avec Orphanet sur la mise à jour de l'information sur les associations de patients, la révision de certains textes inclus dans les fiches Focus Handicap et d'articles pour le grand public, ainsi que la dissémination des ressources Orphanet.</p>
ESTONIE	
	<p>Le ministère des Affaires sociales d'Estonie soutient officiellement Orphanet.</p>
FINLANDE	
	<p>Le ministère des Affaires sociales et de la Santé de Finlande soutient officiellement Orphanet</p>
	<p>Terveystietä (www.terveysportti.fi) est un service web pour les professionnels de la santé publié par Duodecim Medical Publications Ltd, qui est détenu par la Société médicale finlandaise Duodecim. Orphanet a été inclus dans les résultats de recherche sur Terveystietä concernant les 300 maladies rares les plus courantes. En conséquence, Orphanet devrait accroître sa notoriété parmi les professionnels de santé finlandais.</p>
FRANCE	
	<p>Le ministère de la Santé et le Ministère de la Recherche soutiennent officiellement Orphanet dans le cadre du 3^{ème} Plan National pour les Maladies Rares.</p>
	<p>La Haute Autorité de santé (HAS) et Orphanet coopèrent pour la publication en ligne des Protocoles nationaux pour le Diagnostic et le Soins (PNDS) produits par les CRMR.</p>
	<p>Air France met à disposition des malades et des professionnels un contingent de billets d'avion pour assurer le transport des malades vers des médecins experts ou des experts vers des malades atteints de maladies rares. Orphanet contribue à l'évaluation bien-fondé des demandes.</p>
	<p>Maladies Rares Info Services, le service d'information téléphonique français sur les maladies rares (01 56 53 81 36), assure par délégation d'Orphanet la réponse aux messages électroniques non sollicités que reçoit Orphanet.</p>

HONGRIE	
	Le Secrétaire d'Etat en charge de la Santé au sein du ministère des Ressources humaines soutient officiellement Orphanet.
IRLANDE	
	Le Département de la Santé soutient officiellement Orphanet et assure la gestion d'Orphanet Irlande.
	Le Bureau national des maladies rares (National Rare Diseases Office - NRDO) héberge l'équipe d'Orphanet Irlande. Orphanet est la principale source d'informations sur les ressources liées aux maladies rares pour la Ligne d'information NRDO.
	Le programme clinique national pour les maladies rares (partenariat entre le Royal College of Physicians Ireland et le HSE) assure la surveillance d'Orphanet Ireland par l'intermédiaire de son groupe consultatif scientifique.
	Rare Diseases Ireland (RDI), le Groupe des associations caritatives pour la recherche médicale (Medical Research Charities Group - MRCG) et la plateforme irlandaise pour les associations de patients, les sciences et l'industrie (Irish Platform for Patient Organisations, Science & Industry – IPPOSI) forment ensemble l'Alliance irlandaise pour la lutte contre les maladies rares. Ils collaborent à la promotion des activités relatives à Orphanet et aux maladies rares en Irlande.
ITALIE	
	L'Institut supérieur de Santé italien soutient officiellement Orphanet.
	Le Téléthon collabore avec Orphanet dans le recueil de données concernant les projets de recherche.
	Uniamo, la Fédération italienne des groupes de soutien sur les maladies rares collabore avec Orphanet dans l'organisation et la promotion d'évènements dédiés aux maladies rares, afin d'accroître la sensibilisation du public sur cette question.
	Netgene collabore avec Orphanet pour la diffusion d'informations sur les maladies rares.
	L'association italienne des entreprises pharmaceutiques Farmindustria finance les publications d'Orphanet.

	<p>L'Observatoire des maladies rares (O.Ma.R.) collabore avec Orphanet pour la diffusion d'informations sur les maladies rares et la promotion d'évènements.</p>
	<p>Le Comité technique inter-régional italien pour les maladies rares collabore avec Orphanet pour le recueil de données concernant les centres de référence officiellement reconnus en Italie.</p>
LETTONIE	
	<p>Le ministère de la Santé de la République de Lettonie soutient officiellement Orphanet.</p>
	<p>La Société des maladies rares en Lettonie vise à promouvoir l'égalité des droits et des chances pour les patients atteints de maladies rares.</p>
	<p>Palidzesim.lv est une organisation non gouvernementale en Lettonie qui soutient financièrement les enfants et leur famille dans la confirmation d'un diagnostic pour une maladie rare en envoyant des patients ou des échantillons médicaux à l'étranger.</p>
LITUANIE	
	<p>Le ministère de la Santé de la République de Lituanie soutient officiellement Orphanet.</p>
PAYS-BAS	
	<p>Le ministère de la Santé, du Bien-être et des Sports des Pays-Bas soutient officiellement Orphanet.</p>
	<p>Le Centre national d'information sur les maladies génétiques Erfocentrum met à disposition du grand public des informations sur des maladies principalement génétiques et rares. Une collaboration a été établie afin d'augmenter le nombre de textes résumés sur les maladies rares disponibles en néerlandais sur le site d'Orphanet et d'Erfocentrum. De plus, l'Erfocentrum affiche la liste des centres experts des maladies rares désignés au Pays-Bas auprès du grand public.</p>
	<p>Le VSOP (Organisation nationale néerlandaise de coordination des patients pour les maladies rares et génétiques) fournit des informations sur les organisations de patients dédiées aux maladies rares et participe à la désignation de centres experts néerlandais pour les maladies rares</p>

	<p>Une collaboration a été établie avec BBMRI-NL (Infrastructure de recherche sur les ressources biologiques et biomoléculaires aux Pays-Bas) pour accroître l'enregistrement des biobanques néerlandaises avec des données et des échantillons sur les maladies rares dans la base de données Orphanet et dans le catalogue BBMRI-NL.</p>
POLOGNE	
	<p>L'association de patients Ars Vivendi fournit aux patients et aux parents des informations sur les services d'Orphanet et coopère avec Orphanet Pologne.</p>
	<p>L'Association polonaise des patients atteints de Muchopolysaccharidose et de maladies rares fournit aux patients et aux parents des informations sur les services d'Orphanet et coopère avec Orphanet Pologne.</p>
REPUBLIQUE TCHÈQUE	
	<p>Le ministère de la Santé de la République Tchèque soutient officiellement Orphanet.</p>
ROUMANIE	
	<p>Le ministère de la Santé collabore avec Orphanet Roumanie dans la mise à jour des données sur le système de soin roumain. Il soutient officiellement Orphanet.</p>
	<p>Orphanet Roumanie collabore avec l'Association des médecins de Roumanie dans la mise à jour des données sur les professionnels de la santé.</p>
	<p>Orphanet Roumanie collabore avec la Société roumaine de génétique médicale pour mettre en place des programmes pour le développement d'un réseau national de diagnostic, d'investigation et de prévention dans les centres de génétique médicale, et pour promouvoir la collaboration avec les associations de patients atteints de maladies génétiques/malformatives.</p>
	<p>Orphanet Roumanie collabore avec l'Association roumaine Prader Willi afin de mettre en commun les efforts des patients, des spécialistes et des familles et d'assurer une vie meilleure pour toutes les personnes atteintes de maladies génétiques.</p>
ROYAUME-UNI	
	<p>Le Département de la Santé soutient officiellement Orphanet.</p>

	<p>Ataxia UK and Orphanet coopèrent dans l'échange d'informations, la validation et la publication en ligne de projets de recherche concernant l'ataxie, ainsi que dans l'appui et la promotion d'Orphanet et des activités d'Ataxia UK.</p>
	<p>Orphanet collabore avec Rare Disease UK dans le partage des données et d'expertise, dans l'appui et la promotion des activités d'Orphanet et de Rare Disease UK, ainsi que dans le développement de la UK Strategy for Rare Diseases. Rare Disease UK est également un post-validateur des informations sur Orphanet concernant les associations de patients au Royaume-Uni.</p>
	<p>Orphanet collabore avec Genetic Alliance UK dans le partage de données et d'expertise, dans l'appui et la promotion des activités d'Orphanet et de Genetic Alliance UK. Ceci s'inscrit dans une volonté d'accroître la sensibilisation, d'améliorer la qualité des services et de l'information disponible pour les familles et les personnes affectées par des maladies génétiques ainsi que leur qualité de vie. Genetic Alliance est aussi un post-validateur des informations sur Orphanet concernant les associations de patients au Royaume-Uni.</p>
SLOVAQUIE	
	<p>Le ministère de la Santé de la République de Slovaquie soutient officiellement Orphanet.</p>
SLOVENIE	
	<p>Le ministère de la Santé de Slovénie soutient officiellement Orphanet.</p>
SUEDE	
	<p>Le ministère de la Santé et des Affaires sociales de la Suède soutient officiellement Orphanet.</p>
SUISSE	
	<p>La fondation Health On the Net possède le domaine www.orphanet.ch et fournit l'aspect technique des formulaires en ligne d'Orphanet Suisse pour la collecte de données.</p>
	<p>ProRaris, l'Alliance suisse de patients atteints de maladies rares, a établi une collaboration étroite avec Orphanet Suisse afin d'identifier des services d'information adaptés pour les patients et les professionnels, mais aussi d'organiser et de promouvoir des événements dédiés aux maladies rares en vue d'accroître la sensibilisation du public sur cette question particulière.</p>

	<p>Orphanet Suisse est membre de la « communauté d'intérêts pour les maladies rares » lancée en août 2011. Cette communauté réunit tous les acteurs concernés par le domaine des maladies rares en Suisse en vue de soutenir les mesures d'adoption et de mise en oeuvre de Concepts nationaux sur les maladies rares par l'Office fédéral de la santé publique.</p>
<p>TURQUIE</p>	
	<p>Le ministère turc de la Santé soutient officiellement Orphanet. Il collabore avec Orphanet Turquie pour le recueil de données et la diffusion d'Orphanet en Turquie.</p>

Tableau 13. Partenariats non-financiers pour les activités nationales

7. Communication

7.1. Supports de communication

En 2019, des flyers au format A5 présentant Orphanet et ses services ont été mis à jour lorsque cela était nécessaire et distribués comme suit :

- Orphanet dans 4 langues (anglais, français, espagnol et allemand)
- Orphadata (anglais)
- Application Orphanet pour iPhone et iPad (anglais)
- Codes ORPHA (anglais)
- Structure et principaux produits de la base de données Orphanet (anglais)
- Ontologie Orphanet des maladies rares (ORDO)
- Enregistrer votre activité en tant que professionnel chez Orphanet (anglais)
- Ressources pour les Réseaux européens de référence (anglais)
- Les tutoriaux d'Orphanet.

Une brochure au format A4 résumant les réalisations d'Orphanet a également été imprimée et distribuée lors de plusieurs congrès.

7.2. Invitations à des conférences en 2019

Des représentants d'Orphanet, en tant que spécialistes dans le domaine des maladies rares, ont été invités à donner des conférences et à participer à 30 conférences en 2019. Ces interventions portaient principalement sur la présentation de la base de données Orphanet, de politiques de santé publique et de travaux de recherche orientés vers les maladies rares. De plus, Orphanet a également été représenté lors de plusieurs ateliers et sessions de formation à l'échelle nationale et internationale afin de sensibiliser le public aux outils et à la base de données Orphanet, et pour établir un contact avec d'autres projets portant sur les maladies rares.

7.3. Stands tenus par Orphanet en 2019

Les équipes d'Orphanet étaient présentes lors de 6 congrès différents en 2019 :

- Conférence sur les maladies rares 2019, 28 février 2019, Hanovre, Allemagne
- « Bridging health and social care » Rare Disease Ireland 2019, 28 février 2019, Dublin, Irlande.
- Journée Internationale des Maladies Rares 2019 Conférence, 28 février, Valence, Espagne
- Société européenne de génétique humaine, 15-18 juin 2019, Göteborg, Suède.
- Société américaine de génétique humaine, 15-19 octobre 2019, Houston, USA
- Patientenuniversität der MHH: Gesundheitsbildung für alle - Kinderkrankheiten und Infektionen - Was ist heute noch wichtig?, 16 juin 2019, Hanovre, Allemagne

7.4. Articles dans des revues à comité de lecture

Le réseau Orphanet a publié un article en 2019 :

- Nguengang Wakap, S., Lambert, D.M., Olry, A. *et al.* Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet* **28**, 165–173 (2020)

Le réseau a également contribué aux articles suivants :

- Sergouniotis, P. I., Maxime, E., Leroux, D., Olry, A., Thompson, R., Rath, A., ... & Dollfus, H. An ontological foundation for ocular phenotypes and rare eye diseases. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14(1), 8. (2019).
- Melissa Haendel, Nicole Vasilevsky, Deepak Unni, Cristian Bologa, Nomi Harris, Heidi Rehm, Ada Hamosh, Gareth Baynam, Tudor Groza, Julie McMurry, Hugh Dawkins, Ana Rath, Courtney Thaxon, Giovanni Bocci, Marcin P. Joachimiak, Sebastian Köhler, Peter N. Robinson, Chris Mungall & Tudor I. Oprea. How many rare diseases are there?. *Nature Reviews* (5 November 2019)
- Köhler S, Carmody L, Vasilevsky N, Jacobsen JOB, Danis D, Gourdine JP, Gargano M, Harris NL, Matentzoglou N, McMurry JA, Osumi-Sutherland D, Cipriani V, Balhoff JP, Conlin T, Blau H, Baynam G, Palmer R, Gratian D, Dawkins H, Segal M, Jansen AC, Muaz A, Chang WH, Bergerson J, Laulederkind SJF, Yüksel Z, Beltran S, Freeman AF, Sergouniotis PI, Durkin D, Storm AL, Hanauer M, Brudno M, Bello SM, Sincan M, Rageth K, Wheeler MT, Oegema R, Loughi H, Della Rocca MG, Thompson R, Castellanos F, Priest J, Cunningham-Rundles C, Hegde A, Lovering RC, Hajek C, Olry A, Notarangelo L, Similuk M, Zhang XA, Gómez-Andrés D, Lochmüller H, Dollfus H, Rosenzweig S, Marwaha S, Rath A, Sullivan K, Smith C, Milner JD, Leroux D, Boerkoel CF, Klion A, Carter MC, Groza T, Smedley D, Haendel MA, Mungall C, Robinson PN. Expansion of the Human Phenotype Ontology (HPO) knowledge base and resources. *Nucleic Acids Res.* 2019 Jan 8;47(D1):D1018-D1027. doi: 10.1093/nar/gky1105. PMID: 30476213; PMCID: PMC6324074.

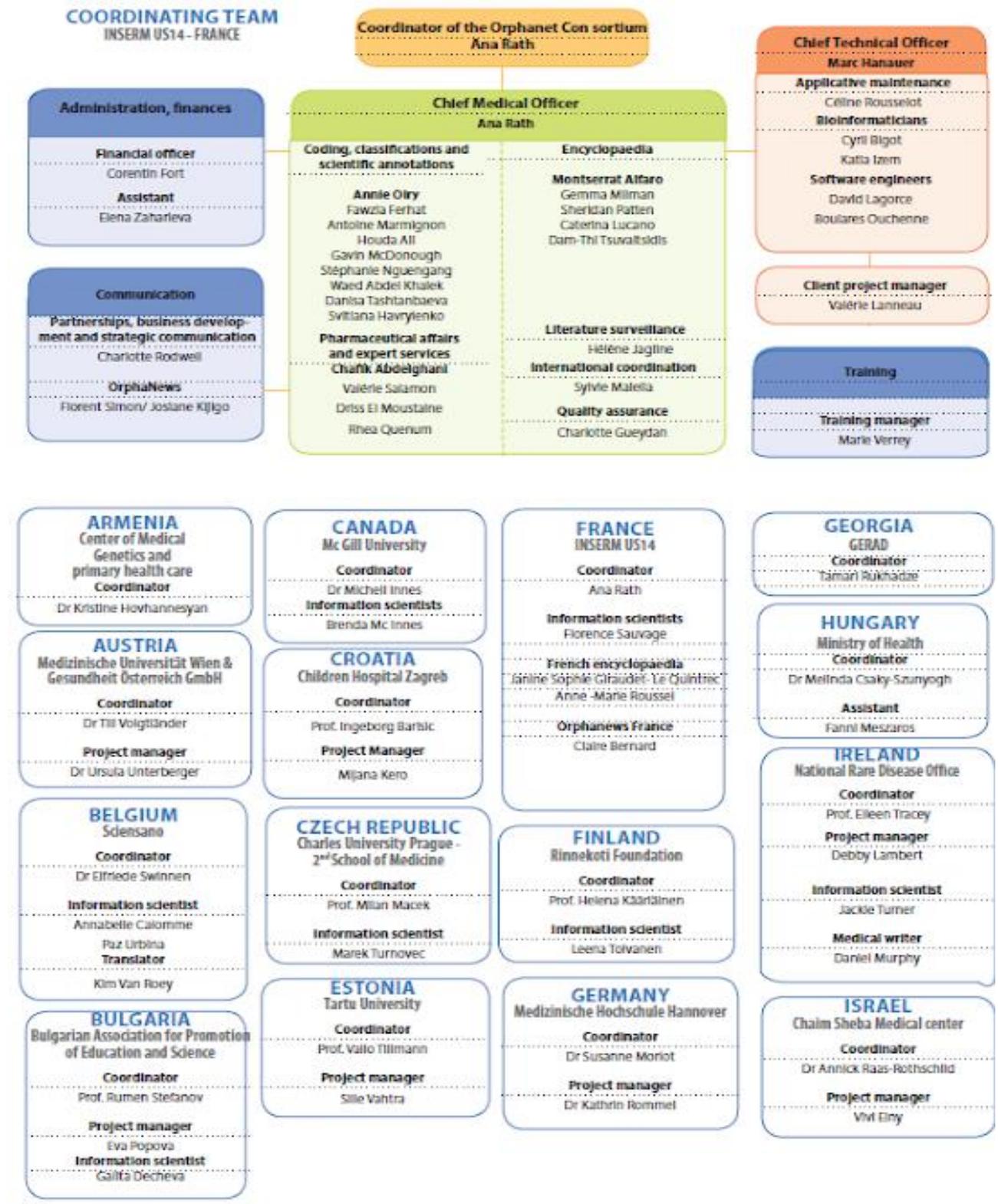
7.5. Réseaux sociaux

L'équipe coordinatrice Orphanet tient [une page Facebook](#) (5 565 abonnés) et [un compte Twitter](#) (@orphanet : 4 728 abonnés) ainsi qu'une chaîne YouTube, [Orphanet Tutorials](#).

L'équipe Orphanet Italie tient également [une page Facebook](#) (14 447 abonnés) et une chaîne YouTube.

L'équipe Orphanet Allemagne tient [une page Facebook](#) (367 abonnés).

8. L'équipe Orphanet en 2019



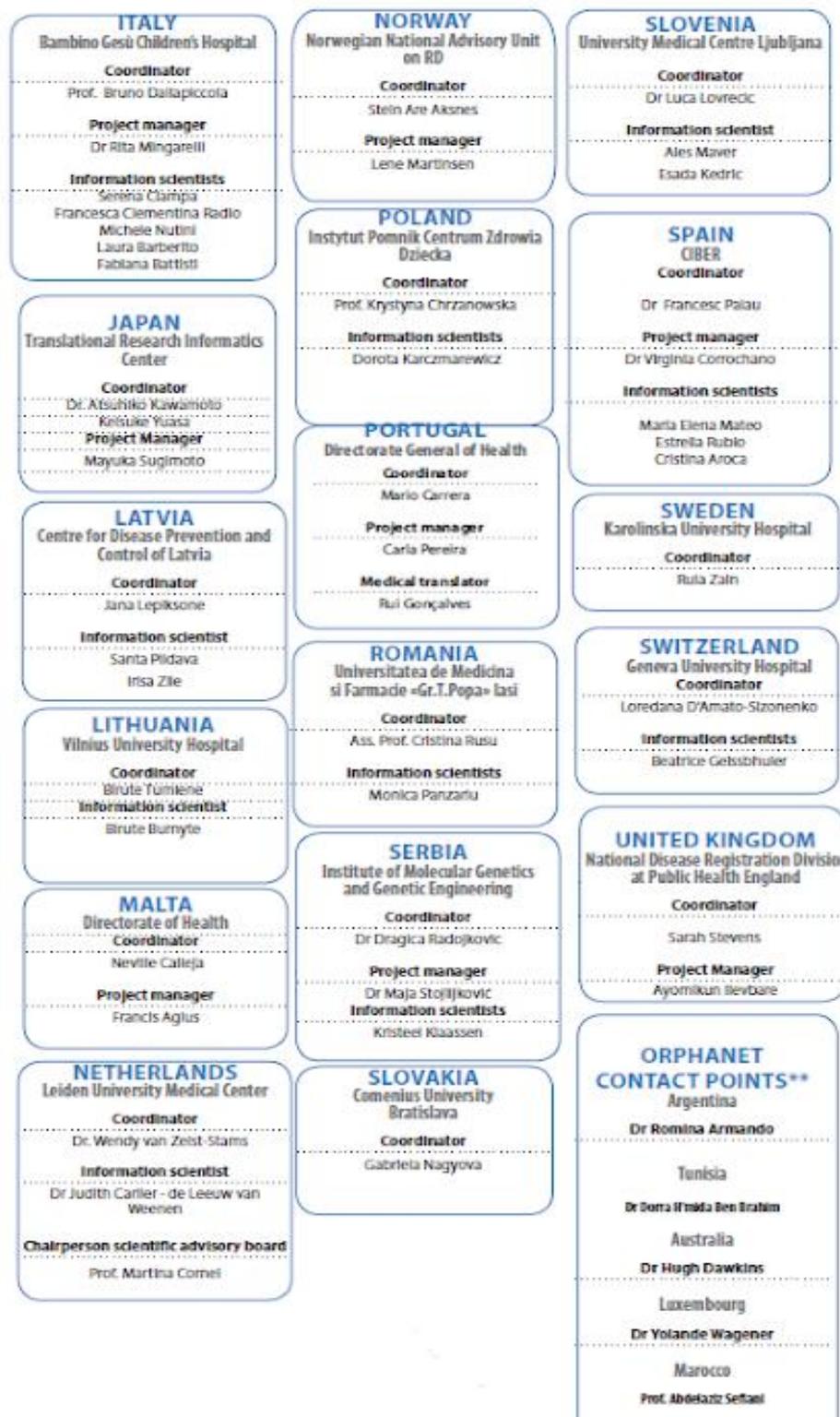


Figure 28. Organigramme fonctionnel d'Orphanet (Décembre 2019)

Pour toute question ou suggestion, n'hésitez pas à nous contacter :

contact.orphanet@inserm.fr

Éditeur en chef : Ana Rath ; *Rédacteur en chef* : Charlotte Rodwell ;

Rédacteurs contributeurs : Sylvie Maiella *Traduction* : Bogena Mizera

Le format approprié pour citer ce document est le suivant :

Orphanet – Rapport d'Activité 2019, Cahiers d'Orphanet, Série Comptes-rendus, janvier 2021 (V1.1)

http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Rapport_activite_2019.pdf