Rapport d'Activité

2023

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 2023 10
      1) Informations scientifiques 19
      2) Ressources expertes 20
2. Le réseau Orphanet 23
   2.1. Gouvernance d'Orphanet 24
   2.2. Expansion du consortium 25
   2.3. Membres d'Orphanet et périmètre de leur activité 26
3. Orphanet: Produits et services 29
   3.1. Contenu d'Orphanet: Inventaire des maladies rares 30
   3.2. Contenu d'Orphanet : Inventaire des gènes 34
   3.3. Contenu d'Orphanet : Encyclopédie Orphanet 35
   3.4. Catalogue Orphanet des ressources expertes 42
   3.5. Contenu d'Orphanet : Inventaire des médicaments orphelins et des désignations orphelines 45
   3.6. Produits d'Orphanet : les Cahiers Orphanet 46
   3.7. Infrastructure informatique d'Orphanet 47
   3.8. Services Orphanet : Site web Orphanet 49
   3.9. Services Orphanet : Ontologie Orphanet des maladies rares et module ontologique HPO-Orphanet 54
   3.10. Services Orphanet : Orphadata 55
   3.11. Services Orphanet : la lettre d'information OrphaNews 61
   3.11. Orphanet Journal of Rare Diseases 63
4. Enquête de satisfaction des usagers : édition 2023 63
5. Réseau : Collaborations nationales et internationales d'Orphanet 64
   5.1. Plans nationaux ou stratégies pour les maladies rares 64
   5.2. Nomenclatures et terminologies 67
   5.3. Catalogue des services 72
   5.4. Collaborations scientifiques 72
6. Financement 76

6.1. Financement de l'activité centrale d'Orphanet 77
6.2. Partenariats financiers et non-financiers pour les activités nationales 80
7. Communication **96**
7.1. Supports de communication 96
7.2. Invitations à des conférences en 2023 97
7.3. Stands tenus par Orphanet en 2023 97
7.4. Articles dans des revues à comité de lecture 97
7.5. Réseaux sociaux 98
8. L'équipe Orphanet en 2023 ..... **100**

Liste des abréviations

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

ICD	*International Classification of Diseases*, 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	*International Rare Diseases Research Consortium* (Consortium international de recherche sur les maladies rares)
ISO	*International Organization for Standardization* (Organisation internationale de normalisation)
IUPHAR	*The International Union of Basic and Clinical Pharmacology* (Union internationale de Pharmacologie Clinique et fondamentale)
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities* (Dictionnaire médical des affaires réglementaires)
MeSH	Medical Subject Headings (thésaurus médical de référence)
MR	Maladies rares
NIH-NCATS	*National Institute of Health – National Center for Advancing Translational Sciences* (Institut américain de la santé – Centre national pour l'avancée des sciences translationnelles)
OBO	Open Biomedical Ontologies (Ontologies biomédicales)
OJRD	*Orphanet Journal of Rare Diseases* (Journal Orphanet sur les maladies rares)
OLS	*Ontology Lookup Service*, service de recherche de l'ontologie de l'EBI
OMIM	*Online Mendelian Inheritance in Man* (Héritage mendélien chez l'Homme, version en ligne)
OMS	Organisation mondiale de la santé (*World Health Organization*, **WHO**)
ORDO	*Orphanet Rare Disease Ontology* (Ontologie Orphanet des maladies rares)
RD-TAG	*The Rare Diseases Topic Advisory Group* (groupe de conseil sur les maladies rares de l'OMS)
RER	Réseaux Européens de Référence (*European Reference Networks*, **ERN**)
SNOMED-CT	*Systematized Nomenclature of Medicine-Clinical Terms* (Nomenclature systématisée des termes cliniques en médecine)
SOP	*Standard Operating Procedure* (Procédure opérationnelle normalisée)
SPARQL	*SPARQL Protocol and RDF Query Language* (Protocole et langage de requête RDF [modèle de description de métadonnées])
UMLS	*Unified Medical Language System* (Système de langage médical unifié)
UniProtKB	*Universal Protein Resource Knowledgebase* (Base de données universelle des protéines)
URL	*Uniform Resource Locator* (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 ORPHAcodes), 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 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 (en 2023) pays 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** :

- **Contribuer à rendre les maladies rares visibles dans les systèmes d'information de santé et de recherche en produisant, en distribuant et en apportant son soutien à la mise en œuvre de la nomenclature des maladies rares d'Orphanet (les ORPHAcodes) en tant que langage commun permettant aux acteurs œuvrant dans le domaine des maladies rares de se comprendre.**
  Dans une communauté globale, il est nécessaire de se comprendre les uns les autres bien qu'on utilise des différentes langues. 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, CIM-11, SNOMED-CT, MedDRA, UMLS, MeSH et GARD) afin d'assurer l'interopérabilité des bases de données et de systèmes d'information de santé. De plus, à travers la création d'un réseau de noeuds nationaux pour la nomenclature Orphanet dans 20 pays et d'un espace dédié sur Orphadata.com, Orphanet

apporte des outils et un soutien en vue d'assurer la mise en œuvre et l'utilisation des ORPHAcodes dans les hôpitaux et les registres.

- **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 dans le domaine de ces maladies. Orphanet apporte une visibilité aux experts et aux patients en offrant l'accès à un catalogue de ressources expertes dans les 32 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 neuf langues de la base de données (anglais, français, espagnol, italien, allemand, néerlandais, portugais, polonais, et tchèque), 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.com, ainsi que deux vocabulaires structurés pour les maladies rares, l'ontologie Orphanet des maladies rares (Orphanet Rare Disease Ontology, ORDO), et le module ontologique HPO-ORDO (HOOM). 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, et est ainsi devenu une ressource de référence permettant de comprendre et d'analyser les maladies rares sous tous leurs aspects.

Grâce au rôle essentiel joué dans les secteurs du soin et de la recherche, Orphanet a été reconnu en tant que ressource reconnue par l'IRDiRC et à a été inclus 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 les jeux de données librement accessibles sur Orphadata (Orphadata Science) ont été reconnues en tant que *ELIXIR Core Data Resource* et *Global Core Biodata 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 nationaux 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 Guides (en français), la plateforme de téléchargement Orphadata)(www.orphadata.com), l'API (application program interface) https://api.orphacodes.org, API Maladies Rares (ORPHAcode) - api.gouv.fr (https://api.gouv.fr/les-api/api-orphacode) and https://api.orphadata.com), 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 et 11), 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 comportant des informations textuelles sur les maladies rares, présentées sous la forme d'une définition, d'un résumé ou d'un texte généré automatiquement concernant 9'884 entités de la base de données Orphanet. Des textes de synthèse rédigés par des rédacteurs scientifiques et revus par des experts de renommée mondiale sont disponibles concernant 6'687entités cliniques. Des textes de synthèse sont rédigés en anglais et traduits en français, en allemand, en italien, en portugais, en espagnol, en néerlandais, en tchèque et en polonais. Les fiches d'urgence sont produites pour certaines maladies sélectionnées en français, puis traduites en d'autres langues.

- Un inventaire d'articles de haute qualité publiés par d'autres journaux ou sociétés savantes. En fin d'année 2023, 4'967 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 37 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.
- Une Base de données bibliographiques sur le dépistage néonatal indexant des articles scientifiques et des textes réglementaires sur le dépistage néonatal parus dans tous les pays du monde, à travers une analyse documentaire continue. Les utilisateurs peuvent filtrer les résultats en fonction d'une série de caractéristiques, telles que le nom de la maladie, l'ORPHAcode, le type de texte, la langue, la région géographique, etc. Une fonction de recherche est également disponible.

- 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 Guides** : une application en français donnant accès à des informations sur les mécanismes nationaux de soutien aux patients et à leurs familles, à des informations concernant les conséquences fonctionnelles des maladies rares et les normes de soins correspondantes, ainsi qu'à des recommandations à l'attention des praticiens urgentistes concernant les maladies rares... L'application est disponible pour iOS et Android. Elle a remplacé l'application Orphanet en 2021.
  - **RDK Rare Disease Knowledge™**: une application lancée par Orphanet et Tekkare/As We Know est disponible en France en français et en anglais. Elle permet de réduire l'errance diagnostique en mettant à la disposition des professionnels de santé un assistant permettant de combiner des signes cliniques en vue d'obtenir une suspicion diagnostique et de les orienter ainsi vers un centre expert approprié. Disponible sous forme d'application web , pour iOS et Android.

- **La plateforme Orphadata** (www.orphadata.com) 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 (Orphadata Science): l'ontologie Orphanet des maladies rares, la nomenclature Orphanet et les référencements croisés avec d'autres terminologies, les classifications les gènes et les phénotypes associés, la linéarisation des maladies rares, de données épidémiologiques, et des données concernant les conséquences fonctionnelles des maladies rares ;
  - 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.
  - Ontologies (voir ci-dessous) ;
    - Outils et services : De nombreux outils sont déjà disponibles et d'autres, tels que les API, visant à faciliter la réutilisation des données Orphanet, sont en cours d'élaboration. Pour le moment, sont disponibles l'API ORPHAcod, ainsi que les ORPHAcodes Dataviz, FAIR Datapoint, ORDO SPARQL Endpoint et HOOM SPARQL Endpoint, et OrphaPackets

- **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, telles que des données épidemiologiques par région géographique, 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 phénomes 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 2023

Positionnement international d'Orphanet

Lancement de RDK Rare Disease Knowledge™

Lors d'une conférence de presse commune qui s'est tenue le 20 juin 2023, Orphanet, Tekkare® et As We Know® ont lancé RDK-Rare Disease Knowledge ™, une application unique en son genre conçue pour lutter contre l'errance diagnostique des personnes atteintes de maladies rares. RDK permet aux professions des soins primaires d'effectuer une recherche de maladies rares par leur nom ou par une combinaison de signes cliniques. Les patients peuvent également être orientés vers des centres experts en France qui prennent en charge des maladies spécifiques, ce qui contribue à raccourcir le processus de diagnostic. Les données et l'expertise d'Orphanet sur les maladies rares, associées au savoir-faire technique de Tekkare, font de RDK une véritable source de connaissances, tirant parti du potentiel de données sur plus de 6 200 maladies rares.

Bien qu'il soit principalement destiné aux professionnels de la santé, ce dispositif médical hors pair est en accès libre, disponible en français et en anglais et ne nécessite pas la création préalable d'un compte. La recherche par signes cliniques permet d'obtenir une liste de maladies possibles, classées dans l'application selon un score pondéré tenant compte des signes cliniques de chaque maladie et de leur fréquence. L'utilisateur peut alors accéder à des informations sur chaque maladie, parmi lesquelles les données d'Orphanet, mais aussi

les outils de bonnes pratiques tels que les recommandations en matière d'urgence, et les protocoles nationaux de diagnostic et de soins, permettant un suivi à long terme des patients.

Aux fins d'une amélioration continue de l'application, un appel à sponsoring a été lancé, grâce auquel l'application bénéficie désormais d'un soutien croissant de nombreux sponsors. Cette démarche permettra à terme d'ajouter de nouvelles fonctionnalités et de diversifier les informations disponibles sur les centres experts en dehors de la France. Les sponsors n'ont aucune influence sur le contenu ou les choix éditoriaux.

RDK est accessible via le site, ou via une application téléchargée sur un appareil mobile, disponible en français et en anglais.

Lors de l'édition 2023 de la remise du Prix Galien à New York, Orphanet a eu l'honneur de se joindre à As WeKnow pour célébrer la nomination d'As We Know dans la catégorie de meilleure start-up de l'année pour l'application RDK. Ce prix prestigieux récompense les innovations thérapeutiques dans le domaine de la santé depuis les années 1970.

Au début de 2024, l'Agence française du Numérique en Santé (ANS) a décerné à RDK le prix annuel « Talents de la e-santé » 2023 Meilleure innovation en e-santé dans la catégorie « innovation numérique dans la ville ».

Prix FEDER pour l'ORPHAcode « Undiagnosed » d'Orphanet

Le 16 mars 2023, Orphanet a été récompensé par la Fédération espagnole des maladies rares (FEDER) pour la création d'un ORPHAcode spécifique pour les patients en impasse diagnostique. Le pri a été remis à Ana Rath, directrice d'Orphanet, par sa Majesté la reine Letizia d'Espagne lors d'une cérémonie pour célébrer la journée internationale des maladies rares. L'ORPHAcode concerné, à savoir le 616874, a été développé en 2021 dans le cadre du projet RD-CODE. Il est attribué aux patients qui n'ont pas reçu de diagnostic déterminé après investigation complète. L'existence d'un tel code permet d'améliorer la visibilité des parcours des patients non diagnostiqués, d'obtenir des informations épidémiologiques plus précises sur les personnes vivant sans diagnostic et sur les maladies rares en général, et de les intégrer à l'avenir dans des parcours de recherche coordonnés, comme le recommande l'IRDiRC.

Mise en œuvre des codes ORPHA dans le cadre de la surveillance régulière des maladies : Résultats du projet RD-CODE

En 2023, les résultats d'une étude menée dans cinq pays européens publiés dans Orphanet Journal of Rare Diseases ont démontré le fort potentiel d'ORPHA codes lorsqu'il s'agit d'améliorer la qualité des soins de santé proposés aux patients atteints de maladies rares.

Les ORPHAcodes sont des identifiants uniques attribués aux maladies rares dans la nomenclature Orphanet des maladies rares. Il s'agit d'une nomenclature spécifique aux maladies rares, visant àaméliorer la visibilité des maladies rares dans les systèmes de santé et de faciliter les activités de recherche et de suivi. La nomenclature Orphanet s'aligne sur d'autres systèmes de codification bien établis, tels que l'ICD-10, l'ICD-11, le SNOMED-CT, l'OMIM, l'UMLS et le MeSH.

Entre janvier 2019 et septembre 2021, dans le cadre du projet RD-CODE, les ORPHAcodes ont été intégrés, à titre expérimental, dans les systèmes de codage de routine en République tchèque, à Malte, en Roumanie, en Espagne et dans la région de la Vénétie en Italie. Au total, 3 133 ORPHAcodes différents ont été utilisés pour décrire des diagnostics, plus de la moitié d'entre eux décrivant des maladies à très faible prévalence. Il a été constaté que 83,4 % des ORPHAcodes ainsi utilisés décrivaient la maladie de manière plus précise que le code CIM-10 correspondant.

Dans l'ensemble, les résultats de cette étude montrent que la nomenclature Orphanet est une ressource robuste et polyvalente en matière de codage des maladies rares. Elle semble prometteuse s'agissant notamment d'améliorer l'interopérabilité des données et la recherche transfrontalière dans la perspective d'une mise en œuvre à plus grande échelle dans l'ensemble de l'Union européenne.

Le projet RD-CODE s'est déroulé de janvier 2019 à décembre 2021 et visait à soutenir les États membres de l'UE dans l'amélioration de la collecte de données sur les maladies rares et non diagnostiquées à travers la mise en œuvre des ORPHAcodes.

Base de connaissances bibliographique Orphanet sur le dépistage néonatal

La Base de connaissances bibliographique sur le dépistage néonatal a été mise à disposition sur le site web d'Orphanet en 2023. La nouvelle base de connaissances répertorie des articles scientifiques et des textes réglementaires sur le dépistage néonatal parus dans le monde entier, via une analyse documentaire continue. Les utilisateurs peuvent filtrer les résultats en fonction d'une série de caractéristiques, telles que le nom de la maladie, l'ORPHAcode, le type de texte, la langue, la région géographique, etc. Une fonction de recherche est également disponible.

Cette ressource a été élaborée grâce au soutien de l'AFM-Téléthon, et comprend des données issues de la revue réalisée par la Haute Autorité de Santé (HAS) combinée à la veille bibliographique d'Orphanet. De plus amples informations sur les panels de dépistage néonatal dans certains pays sont disponibles auprès de l'International Society for Neonatal Screening. Nous espérons que cette nouvelle source de connaissances deviendra pour les parties prenantes une source centralisée de connaissances établies dans le domaine.

Des informations complémentaires sur l'ETS pour la France sont disponibles sur le site d'Orphanet

La base de données Orphanet sur les médicaments orphelins a été mise à jour pour inclure des informations sur l'évaluation et le remboursement dans différents pays du monde. La nouvelle section « Évaluation/remboursement » dans les pages sur les médicaments a été lancée en 2023 et peut être consultée dans la rubrique « Informations complémentaires ». Cette section contient désormais des liens vers l' « Historique des avis » de l'autorité sanitaire nationale française lorsque celui-ci est disponible. Il s'agit d'une vue d'ensemble des évaluations réalisées en France. Pour des informations générales sur les processus dans d'autres pays, il existe également un lien vers la page « Country Vignettes » du projet Impact-HTA.

L'évaluation des technologies de la santé, ou ETS, est le processus multidisciplinaire d'évaluation des nouvelles technologies ou interventions en matière de santé, afin de déterminer leur valeur et d'élaborer des politiques, principalement en ce qui concerne la tarification et le remboursement. Il s'agit d'un élément clé de l'élaboration d'une politique de santé transparente et fondée sur des données probantes.

Comme mentionné plus haut, les informations sur des médicaments spécifiques sont disponibles en effectuant une recherche soit par le nom de la substance active, soit par le nom de la maladie pour laquelle ils sont indiqués. Cette mise à jour représente un total de 480 nouvelles données ajoutées à la base de données Orphanet. La mise à jour des informations se poursuivra au fur et à mesure de la mise à disposition des résultats de nouvelles évaluations.

Subvention directe de la Commission Européene: projet *Orphanet Data for Rare Diseases*

L'*Orphanet Data for Rare Diseases Direct Grant* (OD4RD) était un projet d'un an cofinancé par le programme EU4Health de la Commission européenne qui a débuté en 2022 et qui s'est poursuivi en 2023 dans le cadre de l'OD4RD2 Direct Grant d'une durée de trois ans.

L'objectif d'OD4RD était d'accroître la visibilité des maladies rares dans les systèmes d'information de santé en mettant en œuvre les ORPHAcodes dans les hôpitaux, d'améliorer la qualité des données générées sur les patients atteints de maladies rares en diffusant les meilleures pratiques de codage avec les ORPHAcodes, et de fournir les moyens de générer des données précises en vue de l'exploitation et de l'analyse par les réseaux européens de référence (ERN), les hôpitaux et les décideurs, en vue, notamment, d'améliorer leur compréhension des activités liées aux maladies rares. Le projet visait également à contribuer à la stratégie de l'UE en matière de données de santé en établissant des liens avec des initiatives structurantes autour des formats des dossiers patients informatisés (DPI) et des espaces de données de santé (EHDS), à la fois pour une utilisation primaire, visant à améliorer le diagnostic et les soins pour les patients atteints de maladies rares (par exemple pour l'évaluation des pratiques actuelles et des résultats par rapport aux normes de soins), ainsi que pour une utilisation secondaire, visant à éclairer la prise de décision politique et la recherche.

Le projet a permis de poursuivre la mise à jour de la nomenclature Orphanet et la classification des maladies rares, le développement de la base de connaissances et d'informations Orphanet autour des maladies rares en collaboration avec les ERN, le développement de centres nationaux de nomenclature Orphanet pour assurer une mise en œuvre optimale au niveau national, et le soutien à la CE dans sa stratégie ERN par le biais de systèmes informatiques dédiés. Des sessions de formation et un service d'assistance ont été mis en place pendant toute la durée du projet (jusqu'à la mi-2023). Un

OD4RD s'est poursuivi à la mi-2023 grâce à la subvention directe de trois ans *Orphanet Data for Rare Diseases 2* (OD4RD2). Ce projet s'appuie sur les réalisations du précédent projet OD4RD, et tire parti de l'expertise spécifique d'Orphanet et de son organisation en tant que réseau durable et bien établi, afin d'atteindre les objectifs généraux suivants :

- Contribuer à la production de données standardisées et interopérables sur le diagnostic des maladies rares pour un usage primaire et secondaire, en développant la nomenclature des maladies rares d'Orphanet et en apportant son soutien à son implémentation, en collaboration avec les ERN.
- Contribuer à l'harmonisation de la collecte de données dans les différents contextes (dossiers médicaux, registres) et dans les différents pays, par la diffusion de bonnes pratiques de codage au niveau de la source de données.
- Contribuer à soutenir la prise de décision fondée sur des preuves dans le cadre de la stratégie européenne concernant les ERN, en soutenant l'exploitation de corpus de référence de données et d'informations sur les maladies rares d'Orphanet.

La réunion de lancement de l'OD4RD2 était un événement en ligne qui s'est tenu les 13 et 14 avril 2023.

La durabilité d'Orphanet et le groupe de pilotage de la CE sur la promotion et la prévention

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 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 prenait 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 des maladies rares. La DG Santé souhaitait pérenniser les acquis dans le domaine des maladies rares du troisième Programme de santé (2014-2020). Parmi ces acquis, Orphanet, qui a vu sa nomenclature reconnue comme étant la meilleure pratique dans le domaine. C'est pourquoi la pérennité du réseau Orphanet a été un sujet des travaux duSGPP.

Un groupe de réflexion SGPP dédié à la question de la durabilité d'Orphanet avait été mis en place fin 2019 avec pour mission de présenter différents scénarios , ainsi qu'un business plan pour Orphanet en 2020. À la suite de ce travail, une « task force » sur la durabilité du réseau Orphanet a recommandé l 'élaboration de nouveaux outils visant à aider les membres du réseau Orphanet à plaider au niveau national pour un soutien pérenne. Ces outils comprennent un nouveau slogan reflétant les missions et les objectifs d'Orphanet (« Know the rare for better care »), des visuels associés, des diaporamas pour

différents publics, et une vidéo animée de présentation des missions d'Orphanet auprès de ses utilisateurs finaux. Suite aux recommandations du groupe de travail, une task force a été créée au sein d'Orphanet en vue de la création d'une structure associative internationale (AIBSL) pour le réseau Orphanet. Ces travaux se poursuivront en 2024.

Collaboration avec les réseaux européens de référence (ERN)

Afin d'améliorer la production et la diffusion des connaissances sur les maladies rares, Orphanet collabore avec les réseaux européens de référence (ERNs pour European Reference Networks) . Cet effort commun vise à améliorer la vie des patients atteints de maladies rares en assurant une meilleure diffusion des connaissances ainsi que l'égalité d'accès à l'expertise fournie par les ERN. La collaboration entre Orphanet et les ERN est facilitée grâce aux projets financés par l'UE (OD4RD/OD4RD2, ERICA) et à des collaborations individuelles (OrphaID avec ITHACA) ; ces mécanismes fournissent un cadre permettant de créer les synergies entre les ERN (réseaux de référence pour la prise en charge des maladies rares) et Orphanet (réseau d'information et de connaissance).

En 2023, le travail entre Orphanet et les ERNs a été axé sur les activités suivantes :

- **Améliorer la nomenclature Orphanet des maladies rares afin de fournir aux parties prenantes un langage harmonisé et contrôlé servant de base pour améliorer l'identification des patients et faciliter l'accès au diagnostic et aux soins, mieux structurer et optimiser les données sur les maladies rares et améliorer l'interopérabilité entre les systèmes d'information de santé et de recherche.** Plusieurs groupes de maladies ont été révisés et finalisés jusqu'à présent : une liste complète de l'état des collaborations en cours avec les ERN est disponible sur notre GitHub (mise à jour tous les six mois).
- **OrphaID platform** (https://id-genes.orphanet.app/ithaca/): lancé en 2022 pour fournir un accès aux gènes et phénotypes liés à la déficience intellectuelle de cause génétique, résultant d'une collaboration entre ITHACA et Orphanet.
- Réviser et élargir l'encyclopédie Orphanet des maladies rares : en 2023, 74 textes ont été révisés en collaboration avec les ERN.
- **Réaliser un répertoire des activités de soins de santé, d'aide aux patients et de recherche liées aux maladies rares :** le travail s'est poursuivi pour tenir compte des activités de tous les ERN. En particulier, pour construire un référentiel de la recherche clinique élaboré par les ERN dans le cadre du projet ERICA.
- **Communiquer au sein de la communauté de maladies rares sur les activités de l'ERN** : une section dédiée d'OrphaNews Internationale mettant en avant une publication consacrée aux activités des ERN concernant le COVID-19 et les maladies rares et aux ressources mises en place par les ERN pour les réfugiés/personnes déplacées.

La collaboration avec les ERN se poursuivra dans le cadre de l'action commune JARDIN (action commune sur l'intégration des ERN dans les systèmes de santé nationaux) à partir de 2024, qui produira des recommandations et des projets pilotes de mise en œuvre dans les principaux domaines d'action, tels que les parcours des patients, les réseaux nationaux de référence et la gestion des données pour les maladies rares. Ces projets pilotes constituent un moyen prometteur

de fournir aux États membres de l'UE des solutions directement applicables à leurs systèmes de soins de santé.

Programme commun de cofinancement européen sur les maladies rares

Le programme européen conjoint sur les maladies rares (EJP RD; http://www.ejprarediseases.org/) rassemble plus de 130 institutions originaires de 35 pays : il s'agit de mettre en place un écosystème complet et durable permettant de créer un cercle vertueux englobant 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.

Le réseau Orphanet et l'équipe de coordination y sont des partenaires clés et mènent des activités relatives à l'accès coordonné aux données et aux services dans le cadre de ce programme.

- Orphanet coordonne le pilier sur l'accès coordonné à l'écosystème des données de recherche, en fournissant une Plate-forme virtuelle de ressources et des sources de données pour la recherche .
- Orphanet fournit une plateforme web d'analyse de la recherche sur les maladies rares, comprenant des projets de recherche collectés, annotés et validés par le réseau Orphanet. Cette plateforme est ouverte aux partenaires d'Orphanet et aux agences de financement de la recherche membres d'IRDiRC.
- Orphanet a développé et mis en place un programme de formation des formateurs autour de la nomenclature et des ontologies Orphanet pour les registres et autres bases de données de recherche. Ce programme a donné lieu à 100 sessions de formation, organisées par 15 membres nationaux d'Orphanet, suivies par 2 800 participants issus de 23 réseaux de référence européens.

SOLVE-RD: Projet Horizon 2020 pour resoudre les cas de maladies rares non diagnostiquées

Financé à hauteur de 15 millions d'euros du programme Horizon 2020 de la Commission européenne, le consortium Solve-RD (www.solve-rd.eu), coordonnée par l'université de Tübingen, œuvre depuis 2018, main dans la main avec les nouveaux réseaux européens de référence (ERN) sur les maladies rares, à l'amélioration du diagnostic des maladies rares. Orphanet coordonne le groupe de travail chargé de collecter des informations génétiques et phénotypiques de manière standardisée concernant les cas de maladies rares non diagnostiquées à partir de cohortes ERN, et de développer une ontologie des cas non résolus (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. Dans le cadre de ce projet, l'équipe d'Orphanet a également co-développé des algorithmes de similarité, ainsi qu'une pipeline de priorisation de variants pour la réanalyse basé sur la similarité phénotypique, actuellement déployée sur la plateforme d'analyse génome-phénome (GPAP) de RD-Connect, et a organisé une série de réunions de travail avec les ERN pour discuter des résultats de l'application de cette méthodologie à des cas diagnostiques complexes. Tous les livrables sont disponibles sur le site web de Solve-RD, ainsi que le WP1 coordonné par Orphanet, a publié un article au début de 2024.

X-eHealth

Orphanet est impliqué dans le projet X-eHealth (terminé en 2023), un projet CSA (Coordination and support action) de l'UE visant à soutenir le réseau e-santé de la Commission européenne constitué des États membres chargés de décider d'une stratégie d'e-santé au sein de l'UE pour les dossiers patients informatisés (DPI), le e-résumé pour les soins transfrontaliers (e-Patient Summary) et la e-Prescription. X-health a proposé des spécifications au réseau eHealthe-santé de la Commission européenne incluant les ORPHAcodes lorsqu'il s'agit de maladies rares . Il s'agit d'une avancée extrêmement importante pour la communauté de maladies rares, car elle permet d'identifier les patients atteints de maladies rares dans le cadre des soins de santé transfrontaliers non plannifiés.

Orphanet dans l'Espace européen des données de santé (EHDS)

Orphanet a participé à l'action commune TEHDaS, qui a contribué à élaborer la réglementation européenne encadrant l'Espace européen des données de santé (EHDS). Orphanet a participé aux travaux visant à harmoniser les procédures nationales d'accès aux données et à promouvoir des standards d'interopérabilité, notamment les ORPHAcodes. En 2022, Orphanet est devenu partie intégrante du Projet pilote pour l'Espace européen des données de santé 2, fournissant une expertise sur les modèles de métadonnées et l'accès à un réseau international d'experts en maladies rares au sein du réseau Orphanet, en particulier la plate-forme virtuelle de maladies rares EJP-RD, afin de contribuer à la construction de l'écosystème européen de données sur les maladies rares.

ERICA

L'objectif principal du projet est de s'appuyer sur les forces des différents réseaux européens de référence (ERNs) et de créer une plateforme qui intègre toutes les capacités de recherche et d'innovation de ces réseaux . Dans ce projet, Orphanet co-coordonne le WP3 qui a pour objectif général de faciliter l'utilisation des Patient-Centred Outcome Measures (PCOMs) et de Patient Reported Outcome Measures (PROMs) pour les maladies rares . Orphanet contribue à ce travail grâce à notre base de données sur les impacts fonctionnels des maladies rares et la collaboration avec MAPI Research Trust afin d'identifier les PCOMs et PROMs déjà disponibles, ceux qui, n'étant pas spécifiques des MR, pourraient néanmoins être utilisés dans certaines MR. Orphanet contribue également au WP6, destiné à l'intégration, à la sensibilisation et à la diffusion, en mettant à disposition sa base de données des recommandations pour la pratique clinique et des essais cliniques impliquant des ERN.

En août 2022, a été lancée la première version du Base de données des Patient Reported Outcome Measures (PROMs), avec une mise à jour en 2023, pour améliorer les pratiques de soins centrées sur le patient, pour la recherche clinique et plus largement informer les politiques de santé. . La base de données est un outil en libre accès qui fournit un point d'accès centralisé aux informations sur les PCOMs/PROMs pertinentes pour la recherche sur les maladies rares. Les PCOMs/PROMs sont des

outils de mesure centrés sur les besoins des patients concernant leur propre état de santé et leur qualité de vie. Ils constituent un élément clé de la recherche et des soins centrés sur le patient et peuvent être utilisés à la fois pour de soins au niveau du patient et, plus largement, pour soutenir la recherche et l'élaboration des politiques. Le référentiel est accessible sur le site web d'ERICA, sur le site web.

Collaboration avec l'Organisation mondiale de la santé

Depuis2021, Orphanet contribue à l'enrichissement de la CIM-11 en ce qui concerne les maladies rares, dans le cadre du centre collaborateur français de l'OMS. Orphanet a déjà réalisé et distribué des alignements sémantiques ORPHAcodes-ICD11 pour plus de 5 500 maladies rares et poursuit cet effort.

Collaboration avec SNOMED International

En octobre 2023, Orphanet (Inserm) et SNOMED International ont publié une mise à jour des alignements entre SNOMED CT et la nomenclature Orphanet, dans le but d'améliorer la visibilité des maladies rares dans les terminologies de santé et de promouvoir l'interopérabilité entre les différents systèmes de codification .

La version des alignemetns entre SNOMED CT et la nomenclature Orphanet est le produit d'un projet commun mené dans le cadre de l'accord de collaboration renouvelé en 2020 entre l'Inserm et SNOMED International, initié en 2015. Sur la base de l'établissement des riorités communes , de nouveaux concepts pour les maladies rares telles que définies dans Orphanet (entités cliniquement définies survenant chez moins d'un habitant sur 2 000) ont été ajoutés à SNOMED CT, et des alignements ont été créés depuis SNOMED CT vers Orphanet.

L'un des principaux cas d'utilisation de ces alignements normalisés est de répondre aux exigences de l'Union européenne (UE) concernant la mise en œuvre des codes ORPHA dans les systèmes de santé pour l'épidémiologie et la recherche sur les maladies rares, y compris l'utilisation dans les registres, la possibilité de rendre des dossiers médicaux électroniques compatibles avec SNOMED CT interopérables pour les maladies rares, et la facilitation de l'interopérabilité transfrontalière de ceux-ci avec les systèmes de codage basés sur la Classification internationale des maladies (CIM).

Les deux organisations prévoient de continuer à publier les alignements entre SNOMED CT et la nomenclature Orphanet chaque année au mois d'octobre. Ils seront étendus au cours des prochaines années pour inclure d'autres maladies rares figurant dans la nomenclature Orphanet.

L'accès aux alignements en format Excel est disponible sur Orphanet via la plateforme Orphadata, et sur SNOMED International pour les pays affiliés au Service de licence et de distribution des membres de SNOMED International.

Gene Curation Coalition

La Gene Curation Coalition (GenCC), composée de plusieurs groupes et ressources fournissant des informations sur la validité des relations gène-maladie, dont Orphanet est un membre fondateur, a créé une base de données rassemblant des relations gène-maladie annotées manuellement et soumises par les organisations membres de la GenCC, y compris Orphanet. Orphanet est l'un des plus grands contributeurs de relations gène-maladie avec 5 330 soumissions. GenCC fournit des définitions harmonisées pour les différents niveaux de validité des gènes et des maladies, sur la base des ressources existantes. En 2023, Orphanet a participé à une série de réunions visant à examiner les relations gène-maladie. Ces travaux faciliteront la mise à jour de la base de données GenCC avec les relations gène-maladie d'Orphanet par le biais d'un outil de soumission en ligne.

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 2021 :

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) et Portugais (2021) et Russe (2021)
- Production de la nomenclature dans la langue nationale
- Règles de linéarisation pour les classifications Orphanet

- Collaboration avec les réseaux d'expertise pour la révision de la nomenclature Orphanet et la classification des maladies rares

Procédures concernant la collecte d'informations relatives aux maladies rares

1) Informations scientifiques

- Création et mise à jour des résumés de maladies pour l'encyclopédie Ophanet destinée aux professionnels

- Inventaire Orphanet des gènes liés aux maladies rares
- Collecte de données épidémiologiques dans Orphanet

- Traduction des textes de synthèse des maladies de l'encyclopédie Orphanet pour les professionnels
- Collecte et diffusion d'informations sur les maladies pour les professionnels de la santé et le grand public

2) Ressources expertes

- Glossaire et représentation des termes relatifs aux tests de diagnostic

- Collecte de données et enregistrement de médicaments visant à traiter les maladies rares dans Orphanet
- 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

- Data collection and registration of Clinicals trials in Orphanet
- Data collection and registration of patient registries in Orphanet
- Data collection and registration of biobanks in Orphanet

- Orphanet a publié en 2023 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.** Une édition compilant les contributions des experts en 2023 est prévue pour l'automne 2024.

- **Application du Règlement général sur la protection des données à Orphanet**:

Ce règlement s'applique depuis le 25 mai 2018 dans toute l'Europe. Ayant pour base légale les missions d'intérêt public de l'INSERM, Orphanet collecte les informations à caractère personnel des professionnels déclarant leurs activités et/ou contribuant au contenu d'Orphanet en leur qualité d'experts. Un mailing a été envoyé à tous les professionnels dont le nom figure dans la base de données, les informant des prochaines évolutions d'Orphanet dont le but est de se conformer au règlement et de leur permettre d'exercer leurs droits de modification ou de suppression de leurs données à caractère personnel dans Orphanet s'ils le souhaitent. Les SOP techniques (pour Standard Operating Procedures) d'Orphanet ont été mises à jour pour tenir compte du règlement, et une session de formation a été organisée pour tous les membres du réseau Orphanet, y compris les membres extra-européens, visés par les GDPR car les données sont stockées en France. Une adresse électronique dédiée est disponible pour toute question relative au GDPR : gdpr.orphanet@inserm.fr. Nos mentions légales sur le site d'Orphanet ont été mises à jour. L'outil d'enregistrement et de mise à jour des données en ligne Orphanet a été mis à jour afin de rendre plus explicite la notification des droits des utilisateurs. A partir de 2021, tous les membres du réseau sont invités à signer un accord de confidentialité, accompagné d'une documentation actualisée sur les meilleures pratiques en matière de traitement et de stockage des données.

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

- Ressources pour les réfugiés et les personnes déplacées : En réponse à la crise humanitaire résultant de la guerre en Ukraine, nous avons compilé et mis à disposition, via Orphanet, une liste des ressources pour les personnes atteintes de maladies rares, touchées par la situation. Ces ressources sont mises à jour quand nécessaire.

- **COVID et ressources sur les maladies rares :** La pandémie de COVID-19 a particulièrement touché la communauté des maladies rares. Les informations fournies par les experts restent donc toujours cruciales. Afin d'aider les professionnels et les personnes vivant avec des maladies rares à trouver les recommandations d'experts et les services concernant la COVID-19 et les maladies rares, Orphanet a publié une **liste de ressources** disponible, depuis mars 2020, en différentes langues. Cette liste comprend des ressources sélectionnées par les réseaux européens de référence et EURORDIS. Elle est régulièrement mise à jour et comporte, depuis récemment, des recommandations concernant la vaccination. Ces ressources sont mises à jour quand nécessaire.

- **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*.
  Le rapport d'activité 2022 d'Orphanet a été traduit en français. Une brochure présentant les activités d'Orphanet et ses derniers développements a également été réalisée en anglais.

Orphadata

- **Les jeux de données Orphadata ont été mis à jour** au cours de l'année, une mise à jour annuelle de la nomenclature Orphanet ayant eu lieu en juillet 2023.
- **Le Catalogue Orphadata-jeux de données sur demande a été mis à jour.**

Satisfaction des utilisateurs

- **Les utilisateurs sont satisfaits des services proposés par Orphanet:** dans l'enquête de de début 2023, 97 % des répondants ont déclaré qu'ils étaient très satisfaits ou satisfaits par Orphanet, le même taux que l'année précédente.
- **2,9 millions de documents PDF ont été téléchargés en 2023.**
- **Plus que 16 millions de personnes provenant de 236 pays ont visité le site Orphanet en 2022.**

Figure 1. Orphanet en chiffres (Janvier 2024)

2. Le réseau Orphanet

1.1. Subvention directe de la CE

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 national 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.

L'Orphanet Data for Rare Diseases Direct Grant (OD4RD) est un projet d'un an qui a débuté en 2022 et qui succède à l'Orphanet Direct Grant (2018-2021). Il est cofinancé par le programme EU4Health de la Commission européenne, et s'inscrit dans le prolongement des certains des travaux du précédent Direct Grant.

L'objectif était OD4RD d'accroître la visibilité des maladies rares dans les systèmes d'information de santé en facilitant l'implémentation des codes ORPHA dans les hôpitaux, d'améliorer la qualité des données générées sur les patients atteints de maladies rares en diffusant de bonnes pratiques de codage à l'aide des codes ORPHA , et de fournir les moyens de générer des données précises pour l'exploitation et l'analyse par les réseaux européens de référence (ERN), les hôpitaux et les décideurs, notamment pour améliorer leur connaissance des activités liées aux maladies rares. Le projet visait également à contribuer à la stratégie de l'UE en matière de données de santé en établissant des liens avec des initiatives structurantes autour des formats de dossiers patients informatisés (DPI) et l'Espace européen de données de santé (EHDS), à la fois pour une utilisation primaire, visant à améliorer le diagnostic et les soins pour les patients atteints de maladies rares (par exemple pour l'évaluation des pratiques actuelles en comparaison avec les meilleures pratiques), ainsi que pour une utilisation secondaire, visant à éclairer la prise de décision politique en santé et en recherche.

Il s'agissait aussi de mettre à jour la nomenclature et la classification des maladies rares d'Orphanet, de développer la base de connaissances et d'informations Orphanet sur les maladies rares en collaboration avec les ERN, de développer les hubs nationaux de soutien à l'implémentation de la nomenclature Orphanet en vue d'assurer une mise en œuvre optimale au niveau national, et de soutenir la CE dans sa stratégie ERN par le biais de systèmes informatiques dédiés. Des sessions de formation et un service d'assistance ont été mis en place à cet effet pendant la durée du projet (qui s'est terminé fin avril2023). Un répertoire complet des livrables est disponible.

Le projet OD4RD a été poursuivi en avril 2023 par la subvention directe de trois ans Orphanet Data for Rare Diseases 2 (OD4RD2). Le nombre de pays du Réseau de hubs natioanux pour la nomenclature Orphanet est passé de 13 à 19. Ce projet s'appuie sur les réalisations du précédent projet OD4RD, en tirant parti de l'expertise spécifique d'Orphanet et de son organisation en tant que réseau durable et bien établi, afin d'atteindre les objectifs généraux suivants :

- Contribuer à la production de données standardisées et interopérables sur le diagnostic des maladies rares pour un usage primaire et secondaire, en développant la nomenclature des maladies rares d'Orphanet et en apportant son soutien à son implémentation, en collaboration avec les ERN.
- Contribuer à l'harmonisation de la collecte de données dans les différents contextes (dossiers médicaux, registres) et dans les différents pays, par la diffusion de bonnes pratiques de codage à la source.
- Contribuer à soutenir la prise de décision fondée sur des preuves dans le cadre de la stratégie européenne concernant les ERN, en soutenant l'exploitation de corpus de référence de données et d'informations sur les maladies rares.

La réunion de lancement de l'OD4RD2 était un événement en ligne qui s'est tenu les 13 et 14 avril 2023.

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.

Un certain nombre de comités ont été mis en place dans le cadre du projet OD4RD (2022-2025). En 2022, un comité consultatif sur les données a été créé dans le but de fournir des conseils sur la mise en œuvre et l'exploitation des codes ORPHA et de la base de connaissances Orphanet. Les termes de référence sont disponibles. En 2022, un comité des ERN a été créé dont le rôle est de fournir des conseils sur la stratégie répondant aux besoins de codification et de mise en œuvre de la codification ORPHA, et de faciliter la collaboration entre les groupes ERN et l'équipe Orphanet en vue d'améliorer la nomenclature d'Orphanet et la production d'informations sur les maladies rares. Le comité des ERN est une assemblée représentant les différents types de collaboration entre Orphanet et les ERN dont le but est d'encourager les synergies à travers le réseau.

A partir de 2018, les pays membres d'Orphanet signent un nouvel accord de réseau. Les signataires sont des institutions agréées par le ministère de la santé ou le ministère de la recherche du pays membre. Les signataires actuels sont: Autriche, Belgique, Bulgarie, République Tchèque, Estonie, Finlande, France, Allemagne, Géorgie, Irlande, Israël, Italie, Lettonie, Lituanie, Pays-Bas, Norvège, Pologne, Roumanie, Serbie, Slovénie, Espagne, Suède, Suisse, , Malte et Japon. En 2019, 3 pays supplémentaires ont rejoint le réseau : Luxembourg, Macédoine du Nord et Turquie. En 2020 la Russie et le Kazakhstan ont rejoint le réseau (En 2022, la Russie a été temporairement suspendue en raison de la situation géopolitique). Neuf pays complètent le réseau en tant que points de contact : Arménie, Canada, Chypre, le Maroc, le Malte, la Tunisie, l'Argentine, la Slovaquie et l'Australie. Deux pays ont sont 'observateurs' pendant le processus de renouvèlement de leur adhésion : la Croatie et le Royaume-Uni.

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 facto* » 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 40 pays en 5.

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

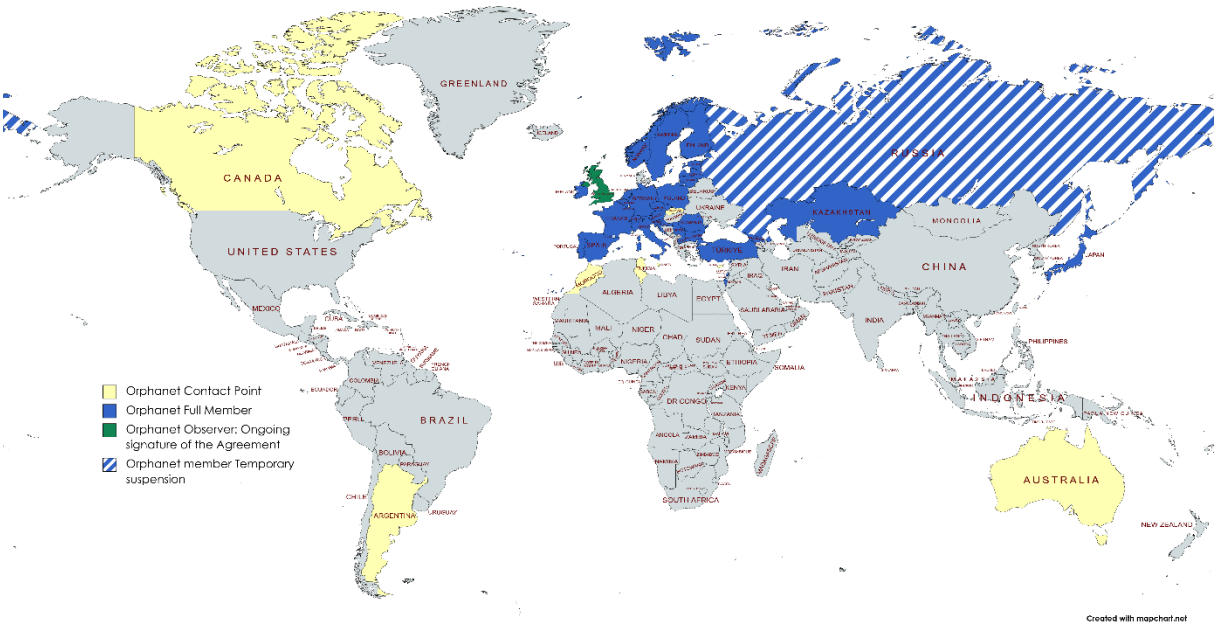


Figure 2. Membres du réseau Orphanet (décembre 2023).

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.

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 turque et en chinois. La traduction de la nomenclature et des résumées 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. En 2021, une version tchèque du site Internet d'Orphanet a été publiée.

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 (l'action commune européenne venue en soutien du domaine des maladies rares et Orphanet, avant l'octroi de la subvention directe en cours), les équipes nationales peuvent également participer aux principales activités de la base de données, sous réserve de la disponibilité des ressources, et depuis 2019, au contrôle de la qualité de la base de données. L'équipe d'Orphanet Irlande a contribué aux développements informatiques, l'équipe d'Orphanet Autriche contribue à l'Encyclopédie, et plusieurs équipes contribuent au catalogue des ressources expertes dans de divers groupes de travail.

Depuis le début du projet OD4RD, 13 membres du réseau Orphanet ont établi un centre national de nomenclature (National Nomenclature Hub) afin d'apporter un soutien au niveau local, dans la langue locale, et de former les hôpitaux qui implémentent les codes ORPHA , ainsi que les codeurs dans les hôpitaux et dans les registres. Le nombre de ces hubs est passé à 19 dans le cadre d'OD4RD2.

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

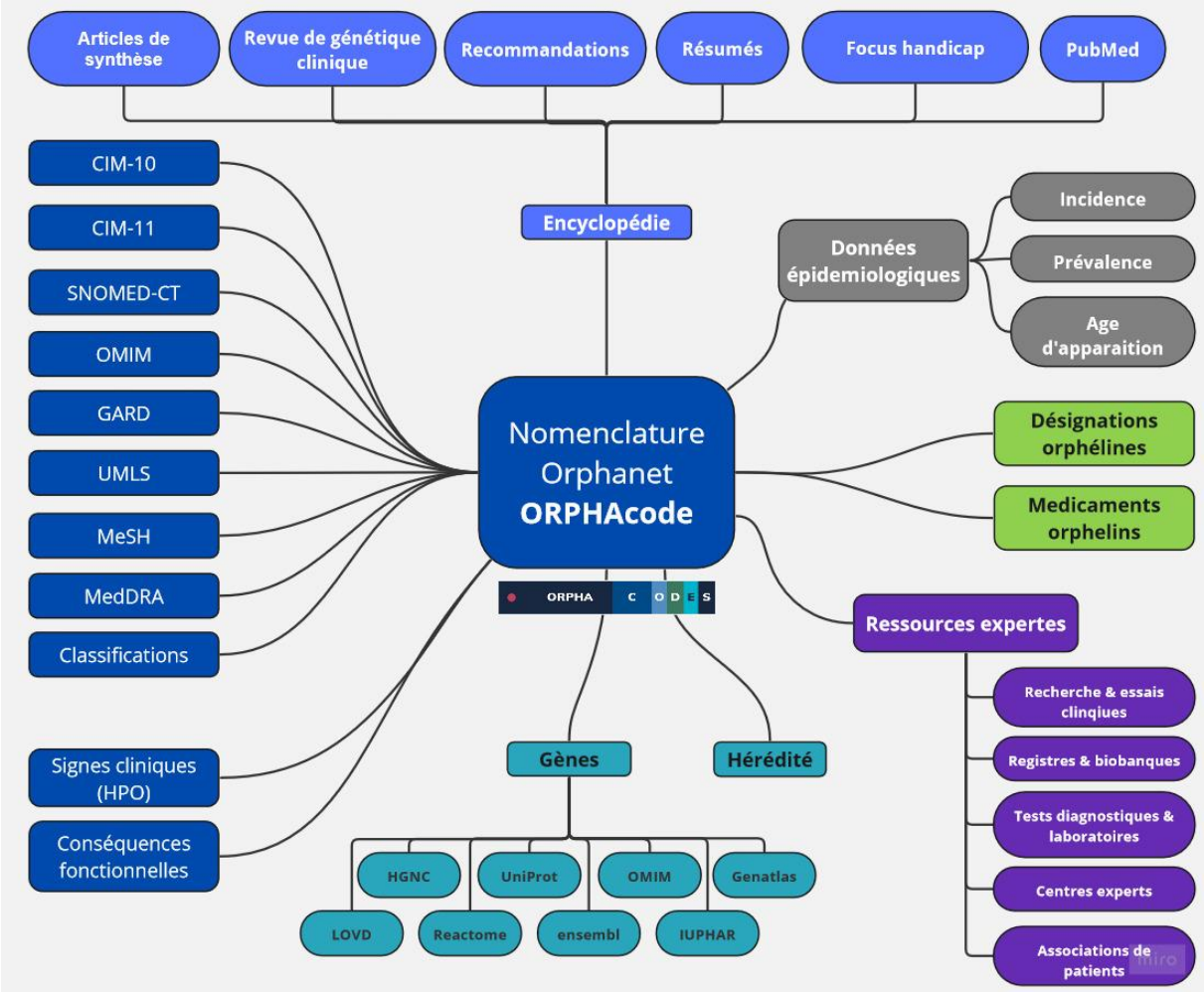


Figure 3. La base de données Orphanet

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 provenant de sources multiples sont collectées, révisées, annotées manuellement et intégrées à d'autres données par leurs curateurs et validées par des experts selon des procédures formalisées publiées en ligne sur le site Orphanet et sur www.orphadata.com. 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.

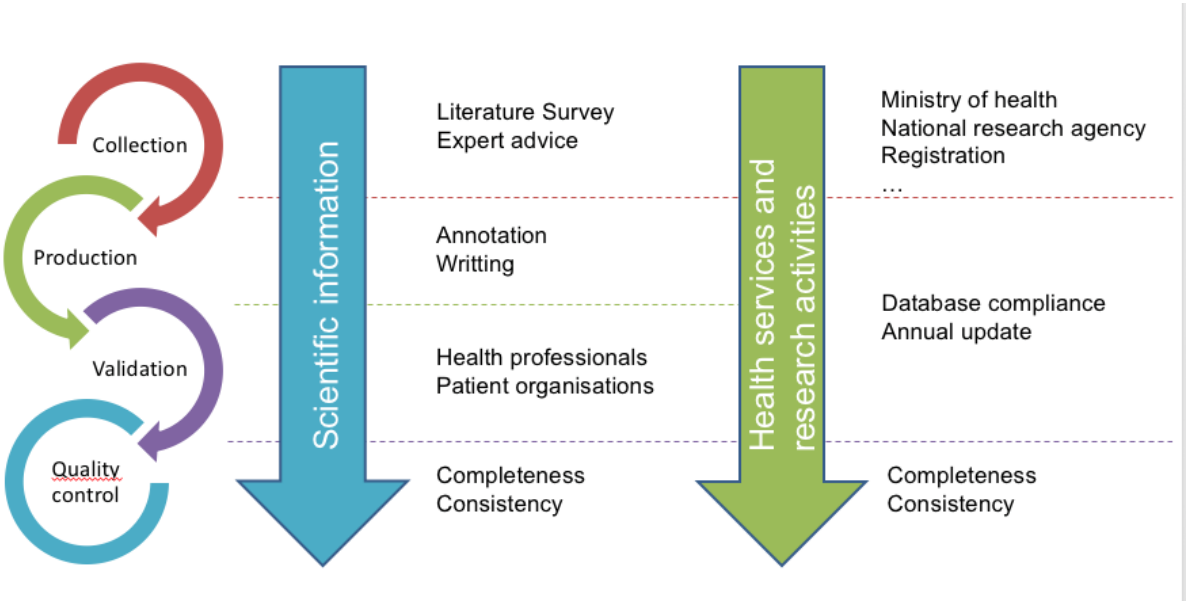


Figure 4. Méthodologie de la production des données Orphanet

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 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).

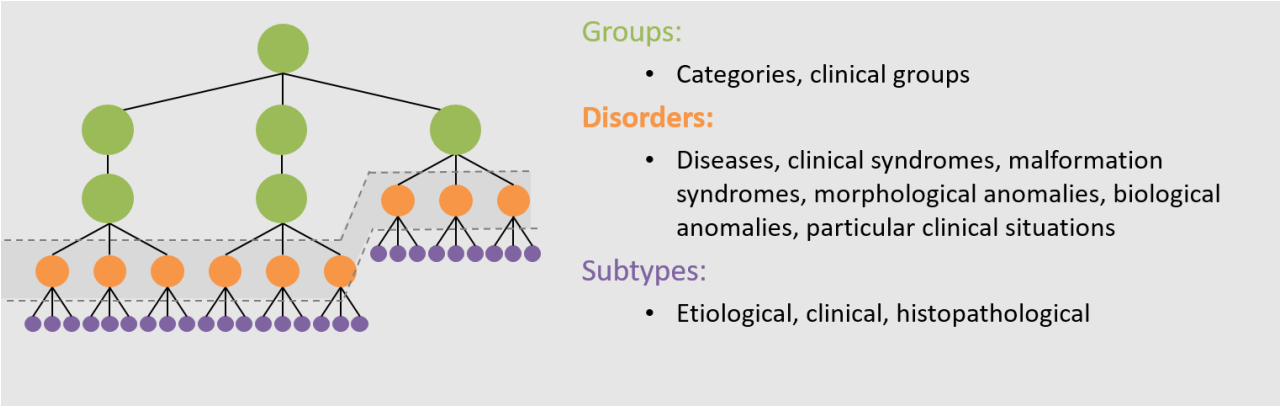


Figure 5. Schéma de la nomenclature et des classifications d'Orphanet

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 2021, la base de données sur les maladies contient 9 388 entités [1] cliniques et leurs synonymes (y compris 6 171 maladies rares [2]). 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 chaque année pour le codage de routine dans les systèmes d'information de santé, au sein d'un pack de nomenclature pour l'implémentation, développé dans le cadre du projet RD-CODE, et élargi dans le cadre des projets OD4RD/OD4RD2. Dans ce pack, Orphanet fournit un ensemble de fichiers au format XML, comprenant le fichier de nomenclature Orphanet, le fichier de correspondance CIM-10 et CIM-11 /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, ainsi qu'un ensemble d'outils destinés à faciliter la codification des maladies rares.

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, et avec ICD-11 depuis 2023 (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

[1] Maladies, syndromes malformatifs, anomalies morphologiques, anomalies biologiques, syndromes cliniques, situation clinique particulière dans une maladie ou un syndrome, groupe de phénomes, sous-types étiologiques, sous-types cliniques, sous-types histopathologiques. Données de janvier 2024.
[2] Maladies, syndromes malformatifs, anomalies morphologiques, anomalies biologiques, syndromes cliniques, situation clinique particulière dans une maladie ou un syndrome. Données de janvier 2024.

des **règles de codage CIM-10 (ICD-10) pour les maladies rares**. L'alignement avec la CIM-10 est produit manuellement.

Codes	Numéros ORPHA alignés
CIM-10	7311
CIM-11	5472

Tableau 1. Nombre de maladies, groupes de maladies ou sous-types alignés avec les codes de la CIM-10 (ICD-10) (décembre 2023)

Les maladies sont associées à un ou à plusieurs numéros OMIM (voir le tableau 2). Les correspondances exactes entre la nomenclature Orpha et d'autres terminologies (UMLS, GARD, MeSH et MedDRA) sont disponibles en ligne (voir le tableau 2). Les correspondances avec la SNOMED-CT sont produites en collaboration avec SNOMED International et ont été publiées en version bêta en 2020. Une première version officielle a été mise à disposition en octobre 2021 par SNOMED International sous la forme d'un fichier lisible par l'homme, via Orphadata, mise à jour chaque mois d'octobre. Les mises en correspondance sont effectuées de manière semi-automatique et commandées manuellement. Les mises à jour suivent les publications de l'UMLS une fois par an, cependant la cartographie des méta-concepts de l'UMLS et des terminologies connexes (MeSH, MedDRA) n'a pas été poursuivie en 2020. En effet, une décision stratégique a été prise en vue d'inclure les ORPHAcodes dans l'UMLS : le processust s'est achévé en fin d'année 2022.

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 indexes, groupes de maladies et sous-types
UMLS*	8,874
MeSH*	3,154
SNOMED CT*	6,552
MedDRA	1,589
OMIM**	4,709
GARD	3,583

*Tableau 2. Nombre d'entités cliniques (groupes de maladies, maladies et sous-types) indexées par terminologie (décembre2023) *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, 4 430 [3] maladies, groupes de maladies ou sous-types de maladies sont annotés de termes HPO. D'autres annotations HPO sont actuellement en production. Sur la base de ces annotations, l'application « Rare Disease Knowledge » (RDK) a été lancée en 2023 pour aider à réduire l'errance diagnostique (voir l'introduction).

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 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.com.

Donnée sur l'histoire naturelle	Nombre de groupes de maladies, de maladies et de sous-types
Âge moyen d'apparition	6 496
Mode de transmission	5 500

Tableau 3. Nombre de maladies (groupes de maladies, maladies et sous-types) par donnée sur leur histoire naturelle (décembre 2023)

Donnée épidémiologique	Nombre de groupes de maladies, de maladies et de sous-types
Prévalence ponctuelle	5878
Prévalence à la naissance	567
Prévalence vie-entière	47
Incidence annuelle	657

Tableau 4 Nombre de maladies (groups de maladies, maladies et sous-types) par donnée épidémiologique (décembre 2023)

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

[3] Au janvier 2024.

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. 1 057 entités cliniques avec conséquences fonctionnelles annotées[4].

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 (Figure 6). 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.

3.2.1. NOUVELLES FONCTIONNALITES EN 2023

Les alignements de la CIM-11 avec la nomenclature Orphanet des maladies rares sont disponibles depuis 2023, et ont également été inclus pour la première fois dans le pack nomenclature Orphanet.

Le pack nomenclature Orphanet a été mis à jour en juillet 2023.

[4] Données de janvier 2024

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 9 884 maladies, groupes de maladies ou sous-groupes avec un de ce type de textes) en début d'année 2024.

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 6,687 maladies, sous-types de maladies ou groupes de maladies en début d'année 2024.

Ils sont traduits dans les sept autres langues du site internet (français, italien, espagnol, allemand, polonais, portugais, tchèque et néerlandais). De plus, 180 résumés sont traduits en finnois, 534 en russe, 151 en japonais, 103 en slovaque, 185 en hébreu et 419 en grec. Ils sont disponibles sous forme de fichier PDFs (« Résumé ») via le bas de la page correspondant à la maladie. Pour 3,074 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 préhospitalière (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) : en fin de 2023, 110 fiches de recommandations d'urgence en français sont disponibles en ligne concernant 456 maladies dont 3 nouvelles recommandations produites en 2023). Elles sont en cours de traduction dans les six langues suivantes : anglais, allemand, italien, portugais, espagnol et polonais. 45 fiches de recommandations d'urgence sont disponibles en anglais (y inclus les recommandations du BIMDG), 44 en italien, 24 en allemand, 46 en espagnol, 17 en portugais et 16 en polonais.

Les fiches Orphanet Urgences ont été consultées 404,308 fois en 2023.

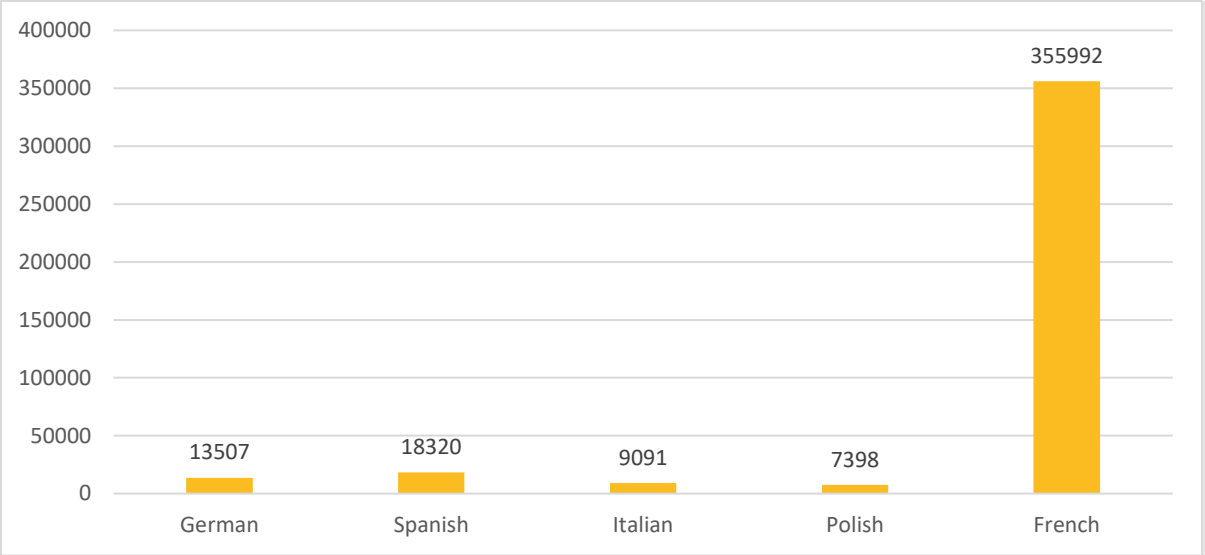


Figure 6 Téléchargements des directives d'urgence d'Orphanet en 2023 par langue

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 3.3.4).

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 fournissait 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 ont été produits en tant que textes seuls, indépendamment de l'encyclopédie Grand Public. Faute de financement dédié, la production de nouvelles fiches d'information sur le handicap est actuellement à l'arrêt.

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 2023 et sont également disponibles dans l'application Orpha Guides. Ils ont été téléchargés environ 308,237 fois en 2023 (Figure 7). La traduction en espagnol de ces textes a débuté en juin 2016, avec 54 traduits à la fin de 2021.

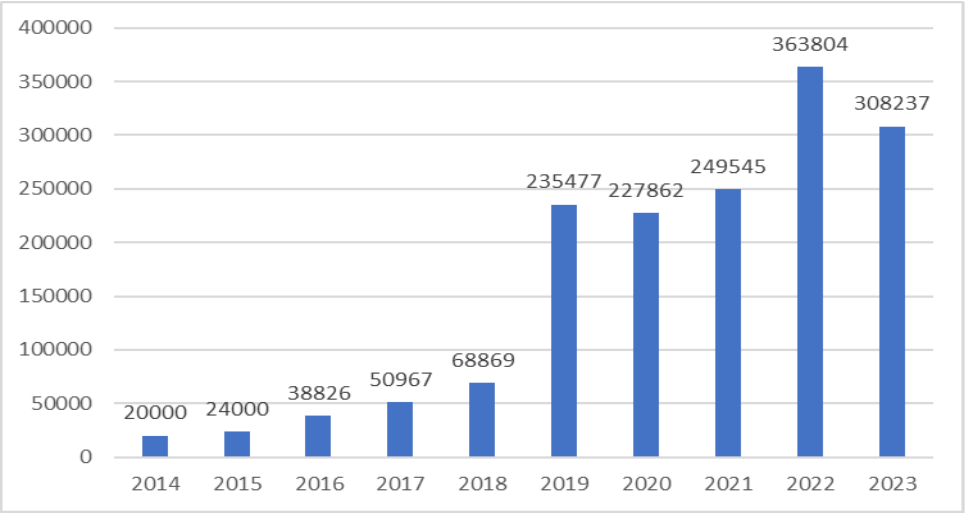
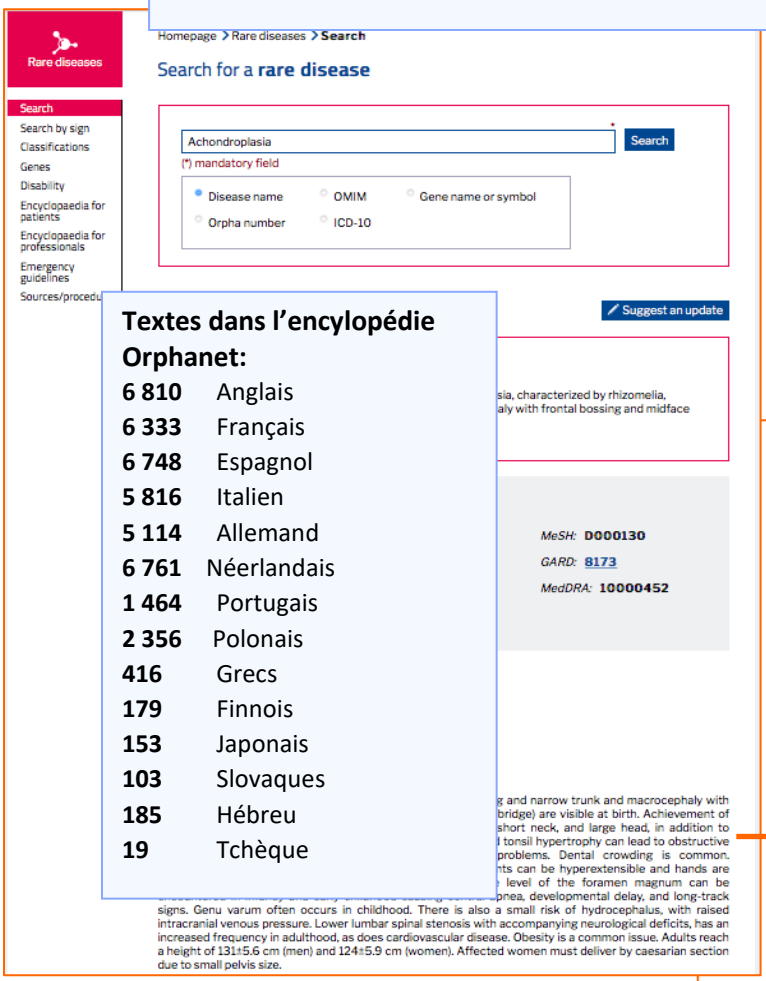


Figure 7. Evolution du nombre de téléchargements des Focus Handicap par année depuis 2014

Epidemiologie:
5 878 maladies annotées avec une donnée de prévalence de point
Histoire naturelle :
5 500 maladies annotées avec le mode de transmission
6 496maladies annotées avec l'âge d'apparition

Mappings:
7,311 maladies alignées avec ICD-10
5,472 maladies alignées avec ICD-11
4,709 maladies alignées avec OMIM
8,874 maladies alignées avec UMLS
1,589 maladies alignées avec MedDRA
3,154 maladies alignées avec MeSH
3,583 maladies alignées avec GARD

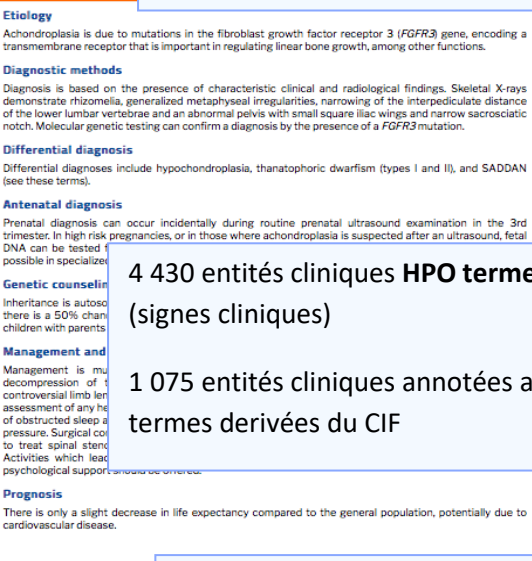


Textes dans l'encyclopédie Orphanet:

6 810	Anglais
6 333	Français
6 748	Espagnol
5 816	Italien
5 114	Allemand
6 761	Néerlandais
1 464	Portugais
2 356	Polonais
416	Grecs
179	Finnois
153	Japonais
103	Slovaques
185	Hébreu
19	Tchèque

Gènes :

4 496 gènes liés à 3,950 maladies rares
7 275 gènes indexés avec HGNC
7 093 gènes indexés avec OMIM
4 954 gènes indexés avec Genatlas
7 194 gènes indexés avec UniProtKB
7 231 gènes indexés avec Ensembl
1 680 gènes indexés avec IUPHAR-DB
4 426 gènes indexés avec Reactome



4 430 entités cliniques **HPO termes** (signes cliniques)

1 075 entités cliniques annotées avec termes derivées du CIF

Liens aux textes externes*

496	Articles de revue
771	Revues de génétique clinique
783	Recommandations cliniques
187	Recommandations relatives aux tests génétiques
1 995	Articles pour le grand publi
302	Orphanet Urgences
211	Recommandations anesthésie

Textes produits par Orphanet: 123 **articles grand public** en français, **110 guides Orphanet Urgences** en français. **81 guides Orphanet handicap en français**

2 181 maladies avec une requête **Pubmed**

17 644 **liens externes** pour 4 255 maladies

*Figure 6. Contenu de la base de données (janvier 2023) (*Total de toutes les langues disponibles)*

3.3.4. 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 Tableau 5.

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

- **Articles de synthèse**

499 articles sont disponibles sur le site en fin 2023.

- **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 884 articles de *GeneReviews* (début 2024).

- **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 copyright[5]. Le site Orphanet donne accès à 1 045 recommandations de bonnes pratiques (début 2024).

- **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*). 190 recommandations étaient disponibles via le site début 2024.

[5] *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

- **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. 2 130 articles étaient disponibles via le site début 2024. La distribution par langue est présentée dans le Tableau 5.

- **Articles de pratique génétique**

Ces articles ont été coproduits par Orphanet et le *European Journal of Human Genetics* (EJHG), journal officiel de la Société européenne de génétique humaine, jusqu'à 2016 37 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.

- **Critères diagnostiques**

Des articles sur les critères de diagnostic sont collectés afin d' éviter les erreurs de diagnostic et à faciliter la prise en charge thérapeutique précoce.

- **Les clés du diagnostic**

Une collaboration avec les Filières de santé maladies rares (FSMR) est en place pour fournir des liens entre les maladies concernées et les Clés du diagnostic. Ces fiches sont axées sur un signe clinique répandu dans les maladies courantes, mais également présent dans un certain nombre de maladies rares : en sensibilisant au lien entre ces signes et les maladies rares, on espère que les médecins de premier recours seront en mesure de détecter plus tôt une éventuelle maladie rare et de réduire ainsi l'errance diagnostique. En 2024, sept de ces fiches étaient disponibles, couvrant 42 maladies.

Patient Reported/Centred Outcome Measures

Grâce à une collaboration avec MAPI Research Trust, Orphanet fournit des liens vers les PROMs/PCOMs dans la base de données PROQOLID™ applicables aux maladies rares.

La mise en relation de ces deux bases de données permettra à la communauté d'identifier les PROMs/PCOMs pour les maladies rares et constituent une première étape qui se poursuivre avec l'identification des instruments de qualité de vie validés portant sur les impacts fonctionnels des maladies rares.

	Article pour le grand public
Arabe	34
Bengali	24
Bulgare	3
Chinois	39
Croate	27
Tchèque	29
Danois	27
Néerlandais	70
Anglais	246
Estonien	6
Finlandais	13
Français	303
Géorgien	24
Allemand	187
Grecque	35
Hébreu	25
Hongrois	26
Italien	52
Japonais	4
Kirghiz	1
Coréen	4
Letton	26
Lituanien	2
Norvégien	26
Persan	1
Polonais	42
Portugais	46
Roumain	33
Russie	148
Serbe	26
Slovaque	25
Slovène	26
Espagnol	132
Suédois	327
Thaï	24
Turc	31
Ukrainien	27
Urdu	1
Vietnamien	2
TOTAL	2124

Tableau 5a Nombre total de contenus externes d'Orphanet pour le grand public ventilé par langue (juin 2024)

	Article de synthèse	Lignes directrices en	Lignes directrices pour	Lignes directrices en	Conseils pour les tests	Revue de génétique	Fiche d'information	Critères de diagnostic	Clés du diagnostic	Patient-Centered Outcome
Arabe	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Chinois	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0
Tchèque	0	0	0	194	0	0	0	0	0	0
Néerlandais	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0
Anglais	424	45	476	217	152	885	0	20	0	125
Finlandais	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Français	31	162	339	3	36	0	81	0	7	0
Allemand	31	24	203	36	2	0	0	2	0	0
Hongrois	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Italien	0	44	1	15	0	0	0	0	0	0
Polonais	0	16	0	0	0	0	0	0	0	0
Portugais	1	17	2	30	0	0	0	0	0	0
Russie	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
Espagnol	16	54	55	91	0	0	36	0	0	0

Tableau 5b Nombre total de contenus externes Orphanet pour les professionnels ventilé par langue (juin 2024)

3.4. 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 variants
- Biobanques
- Projets de recherche
- Essais cliniques
- Infrastructures de recherche

Les données sont recueillies auprès de sources officielles nationales, ou proactivement auprès des sources non-officielles par des documentalistes scientifiques dans chaque pays du réseau 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 2023, les membres d'Orphanet ont collecté des données dans les 29 pays suivants :
Autriche, Belgique, Bulgarie, Estonie, Finlande, France, Géorgie, Irlande, Israël, Italie, Kazakhstan, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Macédoine du Nord, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, Roumanie, Serbie, Slovénie, Espagne, Suède, Suisse, Turquie, 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 (172 associations de patients sont ainsi enregistrées). 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 variants) 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) : 66 registres de patients ont été inclus dans Orphanet à la suite de cette procédure.

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

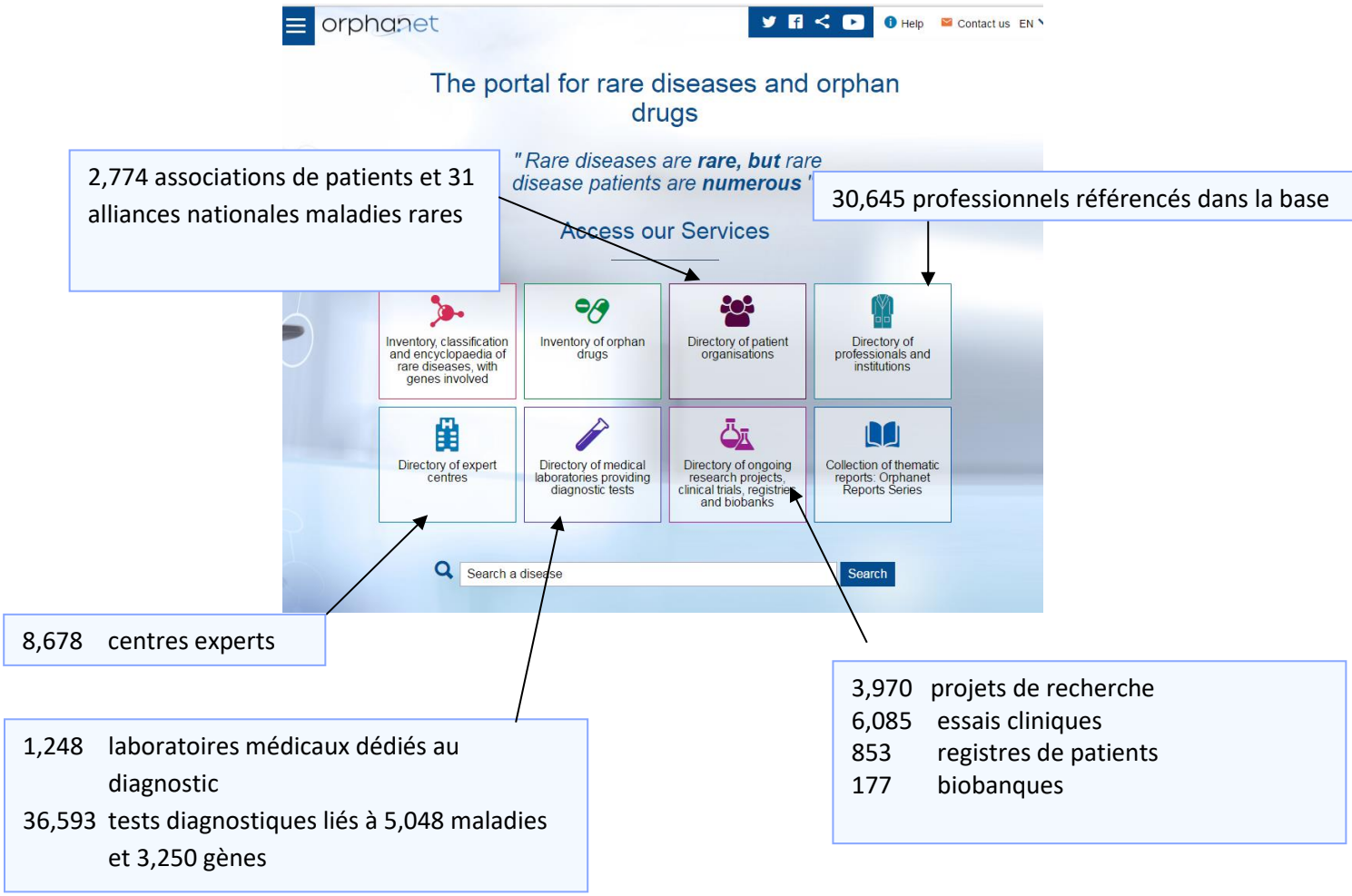


Figure 8. Catalogue des ressources expertes (janvier 2024)

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 *Genomics Quality Assessment (GenQA)* 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. À ce jour, 695 laboratoires sont enregistrés comme pratiquant l'EQA dans la base de données Orphanet, dont 497 sont accrédités.

3.4.2. FONCTIONNALITES ADDITIONNELLES EN 2023

En 2023, la base de données Orphanet sur les médicaments orphelins a été mise à jour pour inclure des informations sur l'évaluation et le remboursement dans différents pays du monde. La nouvelle section « Évaluation/remboursement » des pages sur les médicaments, figurant sous la rubrique Informations complémentaires, contient désormais des liens vers l'« Historique des avis » de la Haute Autorité de Santé (HAS) lorsque celui-ci est disponible. Il s'agit d'une vue d'ensemble des évaluations réalisées en France pour un médicament. Pour des informations générales sur les processus d'évaluation dans d'autres pays, il existe également un lien vers la page « Country Vignettes » du projet Impact-HTA.

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 2023) :

En Europe:
- **1 996** désignations orphelines appliquées à **1 532** substances et couvrant **672** maladies
- **598** autorisations de mise sur le marché (dont **185** ayant déjà une désignation orpheline et **414** sans désignation orpheline préalable), couvrant **398** maladies.

Aux Etats-Unis :
- **1 778** désignations orphelines appliquées à **1 487** substances et couvrant **625** maladies
- **788** autorisations de mise sur le marché (dont **774** ayant déjà une désignation orpheline et **15** sans désignation orpheline préalable), couvrant **492** 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 2023, ils été téléchargés plus de 125,317 fois (Tableau 5).

	Anglais	Français	Allemand	Espagnol	Italien	Néerlandais	Polonais	Portugais	Tchèque
Liste des maladies rares par ordre alphabétique	4171	4101	970	4584	11035	148	17994	467	598
Prévalence des maladies rares par ordre alphabétique	20163	1579	7159	1321	778	343	NA	449	NA
Maladies par prévalence décroissante ou par nombre de cas	4858	3684	2661	2360	1078	351	NA	1101	NA
Liste des médicaments orphelins en Europe	9118	1651	1978	476	338	NA	NA	220	NA
Vivre avec une maladie rare en France	NA	24795	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

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

Tableau 5. Nombre de téléchargements d'une sélection de Cahiers d'Orphanet en 2023 selon la langue

3.7. Infrastructure informatique d'Orphanet

L'infrastructure informatique principale 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 .

Au cours de l'année 2023, le site a été hors service le 20 août, partiellement le 21 août et le 30 octobre, soit 99,17 % de temps de fonctionnement. En outre, le site web a connu plusieurs périodes de « ralentissement », principalement en novembre et en décembre.

Les principaux problèmes étaient des DOS (Denial of Service) dus à un crawl automatisé massif et à des tentatives d'accès frauduleux. De plus, nous avons connu un nouveau type de crawl automatisé provenant d'opérateurs « IA » qui ont surchargé le système. Pour cette raison, nous avons décidé de bloquer les principaux bots « IA », également pour des raisons de propriété intellectuelle. L'audience s'élève à 16 millions d'utilisateurs et 35 millions de pages vues en 2023.

Afin de sécuriser et d'améliorer l'utilisation du site web, nous avons lancé en 2023 une refonte complète de la plateforme informatique, une actualisation reposant sur des technologies plus rapides et plus modernes (cadre standard PHP8 SYMFONY, Elastic Search stack) et une nouvelle installation d'hébergement. Le passage en production aura lieu en début d'année 2024 (délai de livraison prévu) : février 2024). Disposer d'une solution d'infrastructure distincte et entièrement dédiée à la mise en œuvre du site www.orpha.net augmentera considérablement sa sécurité et sa stabilité. De plus, sans dépendance directe de la base de données existante, la configuration du nouveau site web facilitera l'implémentation des évolutions nécessaires au niveau de la base de données existante.

Néanmoins, l'infrastructure existante hébergée par le Département d'informatique de l'Inserm (DSI de l'Inserm) doit encore être maintenue, car elle gère la base de données principale. En décembre 2023, nous avons connu une défaillance de la base de données (due à un effet de bord lors du déploiement d'un projet), ce qui a permisnécessité de recharger une sauvegarde et de réimporter les modifications d'une semaine sans perte de données. L'instabilité relative de l'infrastructure actuelle gérée par le DSI de l'Inserm DSI doit être résolue. Nous allons réaffecter des ressources pour renforcer le projet consacré à la nouvelle base de données et aux interfaces nécessaires à la gestion de l'ensembles de nos données.

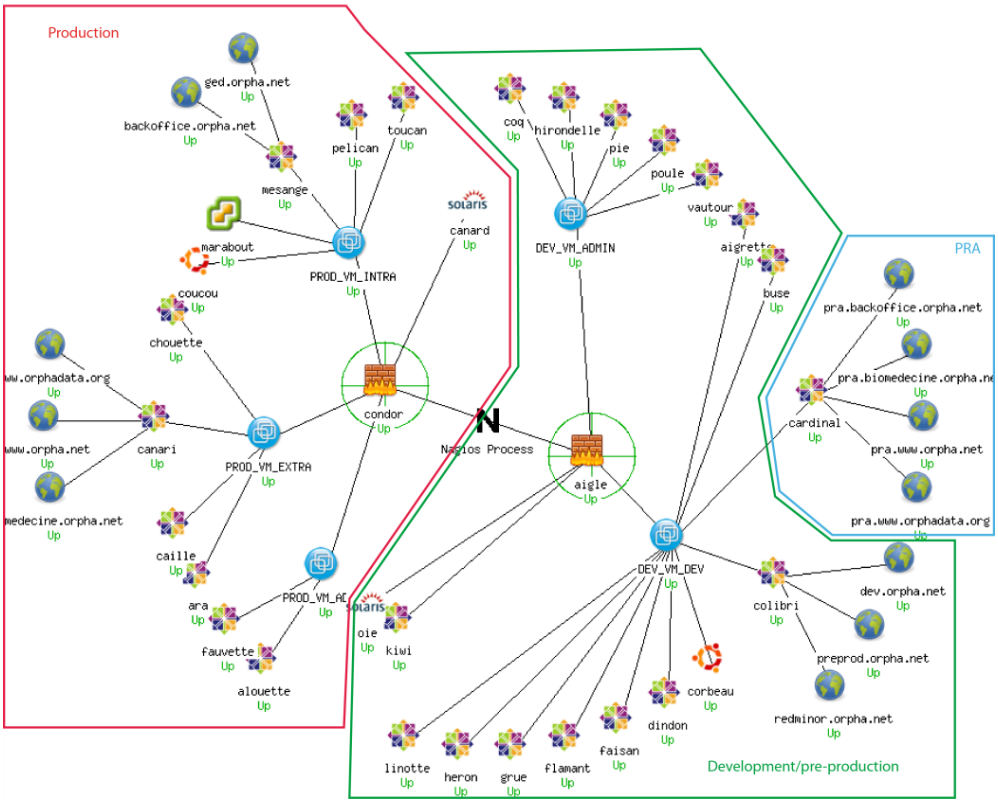


Figure 9. L'architecture informatique d'Orphanet en 2023

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. 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.

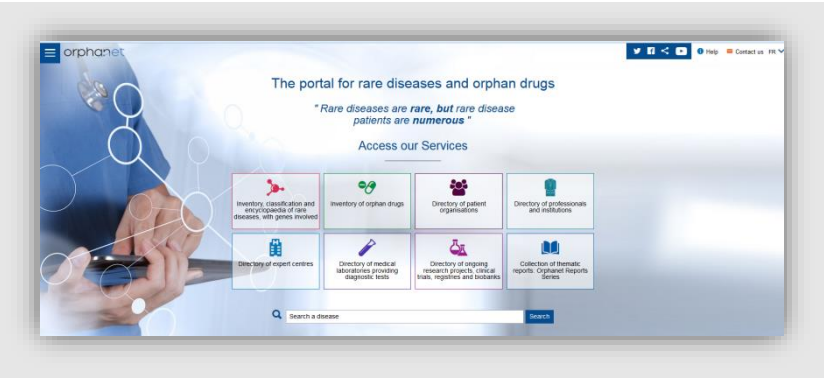


Figure 10. La page d'accueil du portail Orphanet

Les professionnels et les associations de patients peuvent également soumettre ou mettre à jour des activités au catalogue des ressources expertes **en contactant leur équipe locale Orphanet** : 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 les fonctionnalités de webmaster Google, la notoriété du site www.orpha.net peut être mesurée par le nombre pages indexées, et qui s'est élevé à 1 410 000 réponses, (en plus de cela, envion 19M « pages » explorées mais non indexées par Google).

Les utilisateurs accèdent principalement au site www.orpha.net via les moteurs de recherche, notamment par des recherches organiques (90.5% des sessions selon Google Analytics, voir Figure 7). 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 (6.3%). Le reste des visites sont issues de voies d'accès direct et de réseaux sociaux, par exemple.

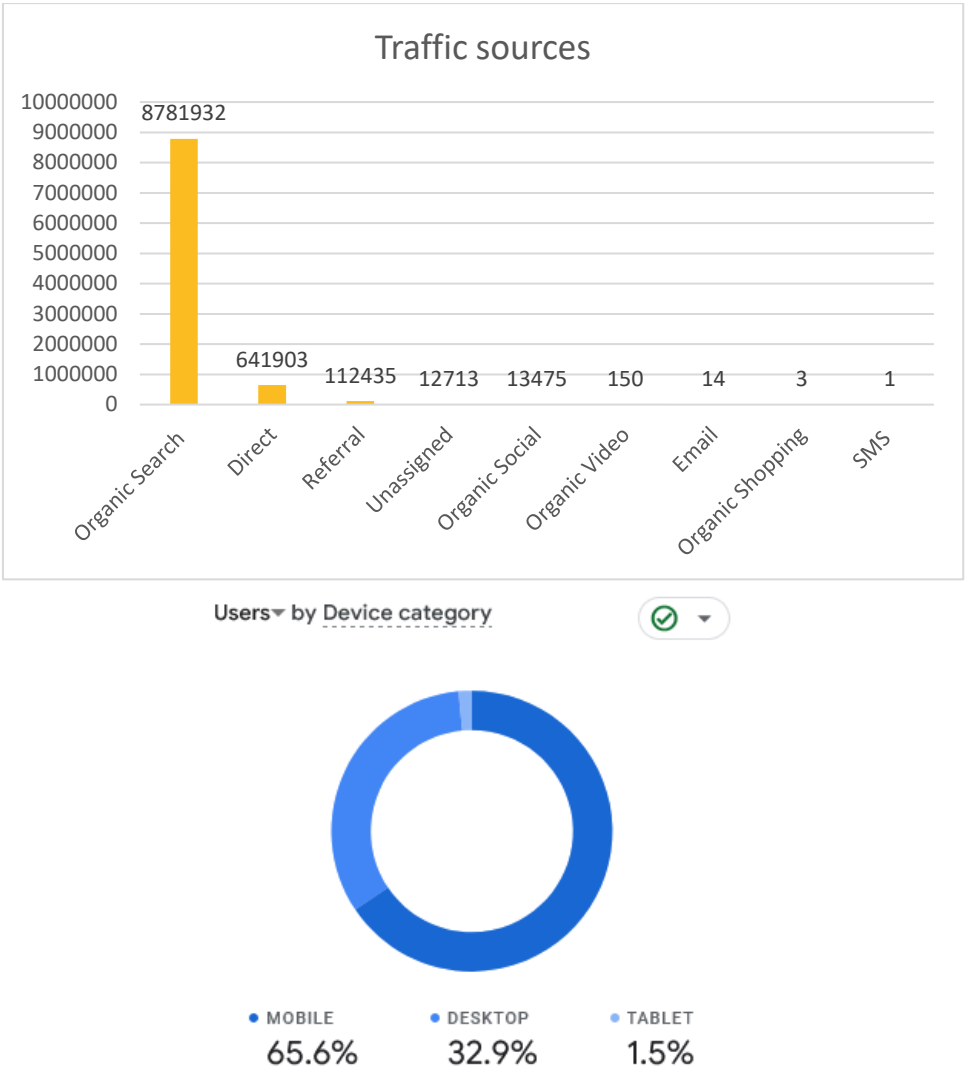


Figure 7. Distribution des sources de trafic et utilisateurs par catégorie d'appareil (Source: Google Analytics, du 1er janvier 2023 au 31 décembre 2023)

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 ».

Google Analytics permet aux utilisateurs de suivre les visites effectuées à partir d'appareils mobiles (smartphone, tablette) : ces visites représentaient 65.6% de toutes les visites en 2023, une augmentation de 3% par rapport à 2022. 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[6]

ORPHANET EN CHIFFRES

- 16 millions d'utilisateurs
- 34 millions de pages vues
- 2.9 millions de PDFs téléchargés
- Visiteurs de 236 pays

En 2023, environ 16 millionds d'utilisateurs ont consulté le site Orphanet, comptant environ 34 millions de pages vues soit en moyenne 93 000 pages par jour (Figure 14).

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 : 2,9 millions de PDF ont été téléchargés à partir du site en 2023.

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

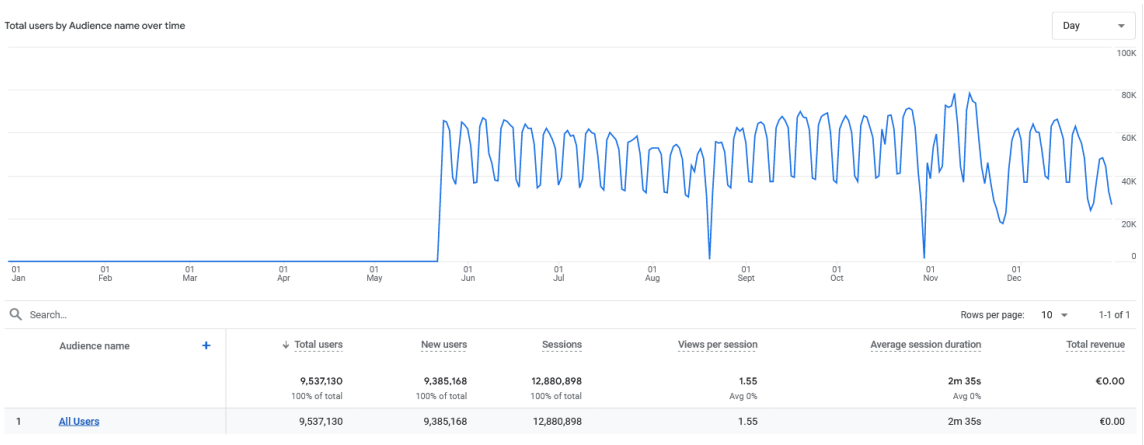


Figure 14. Consultations du site Orphanet en 2023
(Source: Google Analytics, du 4 juin 2023 au 31 décembre 2023)

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). Depuis juin 2023, l'utilisation du site Orphanet est suivi par Google Analytics 4 ce qui implique des changements significatifs dans la façon de calculer le nombre d'utilisateurs. Nous avons décidé d'extrapoler les résultats de janvier à mai 2023 à partir des résultats de juin à décembre 2023 de Google Analytics 4 pour les statistiques de l'ensemble de l'année 2023. 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

[6] Le module Google Analytics a été modifié à en juin 2023. Pour calculer les statistiques pour l'année 2023, nous avons extrapolé les chiffres présentés dans cette section à partir de l'ensemble de référence des résultats de Google Analytics 4 pour la période de juin à décembre 2023.

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.

Le nombre de sessions a augmenté par rapport à 2022, passant de 20 à 22 millions (figure 15) Le nombre d'utilisateurs a augmenté légèrement (16 millions contre 15,3 millions en 2022) et le nombre de pages par session a diminué, passant de 1,66 à 1,55, la durée moyenne de la session étant de 2m35s.

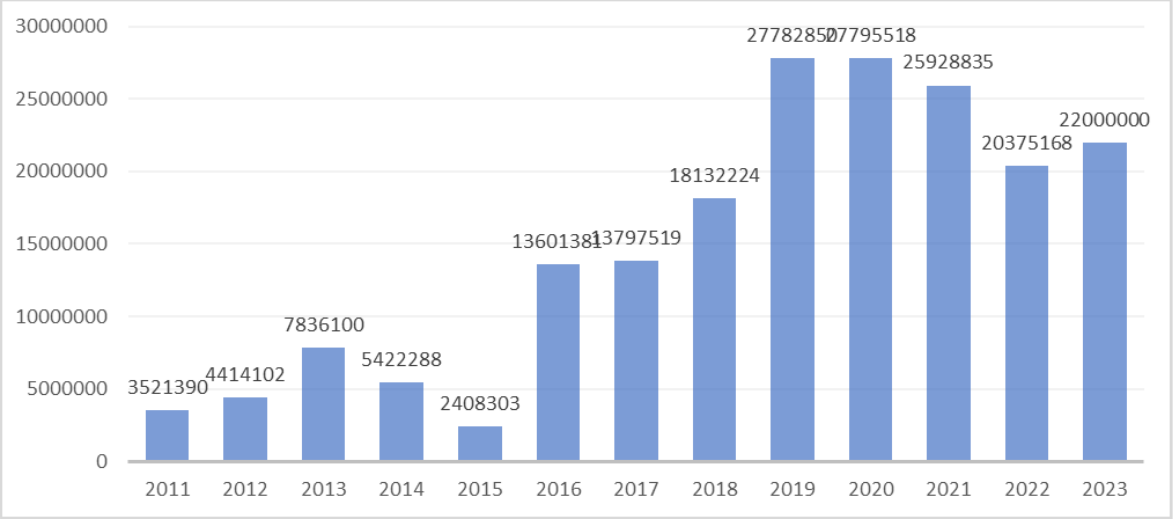


Figure 15. Évolution du nombre de sessions depuis 2011 (Source : Google Analytics)[7]

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 évènements 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 2023, 29 portails nationaux étaient en ligne. Certains de ces sites sont entièrement publiés dans la langue de leur pays respectif tandis que

[7] Veuillez noter qu'avec la nouvelle version GA4, Google Analytics a mis en place des modifications majeures au cours de l'année 2023. La pertinence des comparaisons avec les années précédentes peut être quelque peu altérée. Il faut également tenir compte du fait que la prochaine version du site www.orpha.net s'alignera davantage sur le RGPD et la gestion des cookies, ce qui pourrait réduire le nombre de données directes (une plus grande proportion d'utilisateurs n'autorisant pas le traçage par Google).

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 à ses débuts 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. ORDO est générée en anglais, en allemand, en néerlandais, en espagnol, en français, en italien et en polonais. Cela signifie qu'ORDO est disponible dans toutes les langues d'Orphanet disposant d'une nomenclature Orphanet en langue nationale, à l'exception du portugais et du tchèque.

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

« phénomes » 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 (118'357 associations HPO-maladie et 132,786 classes HOOM dont les associations HPO-maladies, en septembre 2023), 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 2023, des fichiers ORDO a été téléchargés 6 413 fois d'Orphadata et 11,567 Bioportal. En 2023, les fichiers HOOM ont été téléchargés 3692 fois à partir d'Orphadata et 344 fois à partir de Bioportal.

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 Science (la partie 'open access' de la plateforme) a été labellisé ELIXIR Core Data Resource au début de l'année 2019 et Global Core Biodata Resource à la fin de l'année 2022.

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.

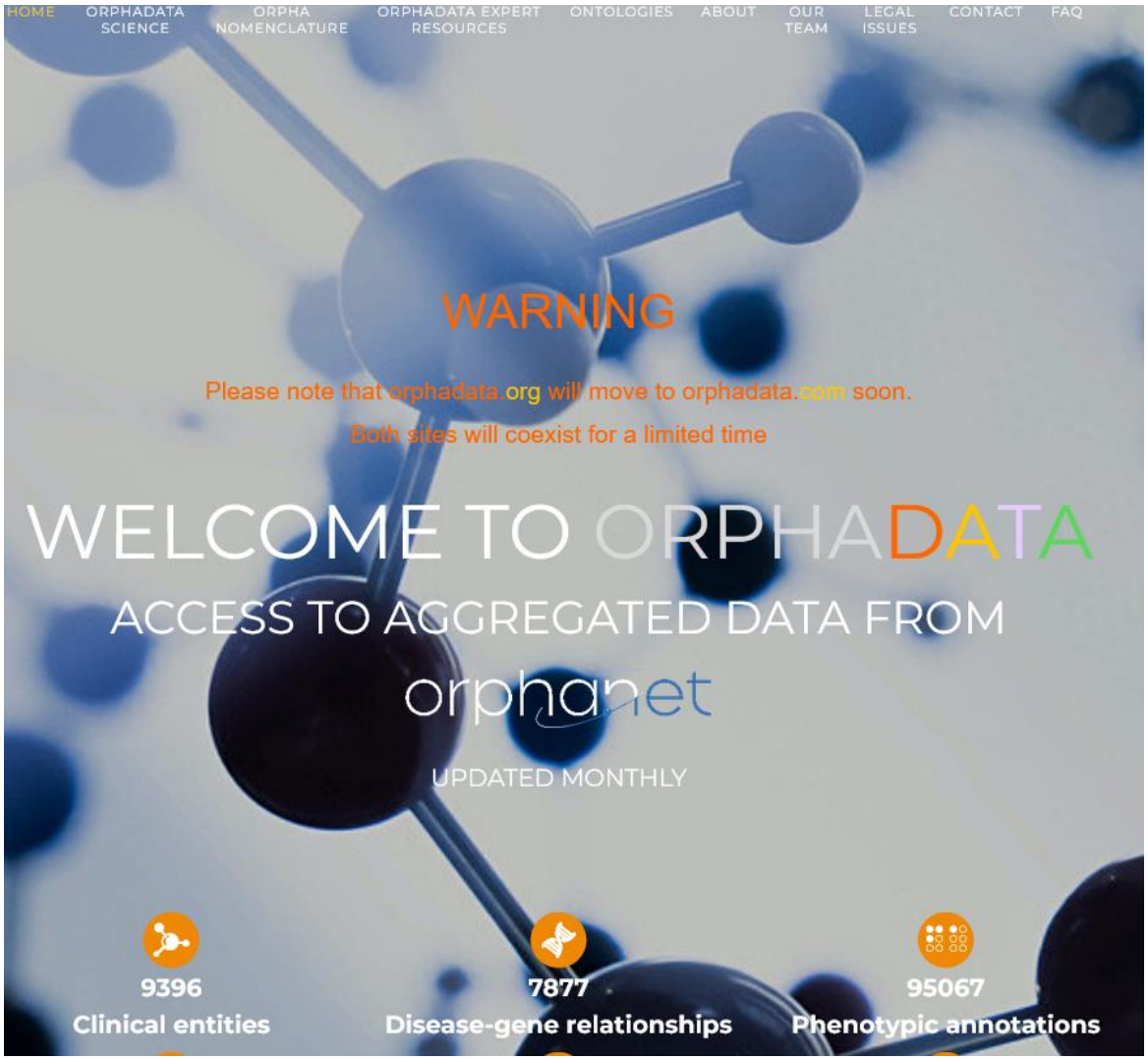


Figure 15. Capture d'écran de la plate-forme Orphadata

En 2022, le site web d'Orphadata a été remanié afin d'offrir une meilleure visibilité aux différents ensembles de données, ressources et outils, et de permettre aux utilisateurs de mieux naviguer. Les API mises à disposition par Orphadata, y compris l'API ORPHAcode, ont également été rendues plus visibles. Une zone distincte pour nos données sous licence CC BY 4.0 (ouvertes), intitulée « Orphadata Science », a également été intégrée au nouveau site. Le site Orphadata d'origine www.orphadata.org a fait place à www.orphadata.com après ledit remaniement.

Figure 16. Capture d'écran de la plate-forme Orphadata.com

A travers cette plateforme, les jeux de données Orphanet sont mis à diposition dans un format réutilisable comme depuis juin 2011 sur orphadata.org. Ces sets sont disponibles dans neuf langues : anglais, français, allemand, italien, portugais, espagnol, néerlandais, polonais et tchèque 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 6) ou un contrat de licence pour les organisations ou entreprises à but lucratif (Tableau 7).

• Un inventaire des maladies rares aligné avec OMIM, CIM-10, CIM-11, 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.
• Une classification des maladies rares établie par Orphanet, basée sur la littérature et les classifications réalisées par des consensus d'experts.
• 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)
• Phénotypes associés aux maladies rares (annotations utilisant les termes HPO), ainsi que leur fréquence.

• 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.
• Ontologie Orphanet des maladies rares (ORDO)
• Module ontologique HPO-ORDO (HOOM)

Tableau 6. Produits accessibles librement sur Orphadata Science (ELIXIR Core Data Resource/Global Core Biodata Resource)

• 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.
• Un résumé sur chaque maladie dans huit langues (anglais, français, allemand, italien, espagnol, portugais, néerlandais, polonais)
• Les URL d'autres sites internet proposant des informations sur des maladies rares spécifiques.
• 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).
• 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 7. Produits accessibles sur Orphadata après signature d'un accord de transfert des données ou d'un contrat de licence.

Seules les données non-nominatives sont accessibles, en accord avec les lois sur la protection des données personnelles.

Les ensembles de données ont été mis à jour une fois par mois jusqu'à la fin de 2022, et deux fois par an à partir de 2023 (n.b. le pack nomenclature Orphanet est mis à jour une fois par an en juillet). La date de la dernière mise à jour est indiquée dans les fichiers.

Depuis 2019, 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 en 2021, à savoir : allemand, anglais, espagnol, français, italien, néerlandais, polonais, portugais et tchèque.

Le pack inclut également :

- Un jeu de données de linéarisation, qui comprend toutes les maladies rares présentes dans la nomenclature Orphanet (ORPHAcode et le terme préférentiel en anglais), chacune avec la spécialité médicale préférentielle, telle qu'attribuée par Orphanet d'après des règles disponibles en ligne.

- Un « fichier maître », initialement développé dans le cadre de l'action conjointe RD-Action de l'UE, qui contient les informations requises au minimum pour un partage des données et une analyse statistique satisfaisants au niveau de l'UE : tous les codes ORPHA actifs présents au niveau de la maladie uniquement (c'est-à-dire excluant les groupes et les sous-types), avec leur terme préférentiel respectif, leurs synonymes et les codes CIM-10 et CIM-10 alignés. Ce fichier, qui est disponible au format Excel et en anglais uniquement, permet une visualisation simplifiée du contenu du fichier de la Nomenclature, et un accès plus facile pour les utilisateurs qui ne sont pas en mesure d'exploiter les fichiers XML et qui ont besoin d'un outil simple pour les aider à coder manuellement les maladies rares.

- Un fichier différentiel de la nomenclature Orphanet, qui répertorie toutes les entités cliniques qui ont été créées, désactivées (entités dépréciées, obsolètes et non rares), ou modifiées (terme préférentiel, synonymes, définition, niveau d'agrégation, etc.) depuis la version précédente.

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*, méthodologie de linéarisation, les procédures de* Collecte de données épidémiologiques dans Orphanet*, pour l'inventaire des gènes liés à une maladie rare.*

Les modèles XML pour les produits Orphadata et le schéma UML pour ORDO ont été publiés sur Orphadata. Un certain nombre de documents de communication ont également été produits afin d'expliquer aux utilisateurs le contenu de chacun des ensembles de données, ORDO (l'ontologie des maladies rares d'Orphanet) et HOOM (HPO-ORDO Ontological Module), et ainsi faciliter l'utilisation et la réutilisation des données et des outils disponibles via la plateforme.

En 2023, **les produits Orphadata (gratuit et sur demande) ont été téléchargés plus de 147,020 fois**. Cela représente un baisse d'environ 65 % par rapport à 2022 (figure 17) ; cette baisse est le résultat d'une stablilisation dans le taux de téléchargements des classifications et des fichiers du pack nomenclature (ces fichiers étant fortement téléchargés en 2021).

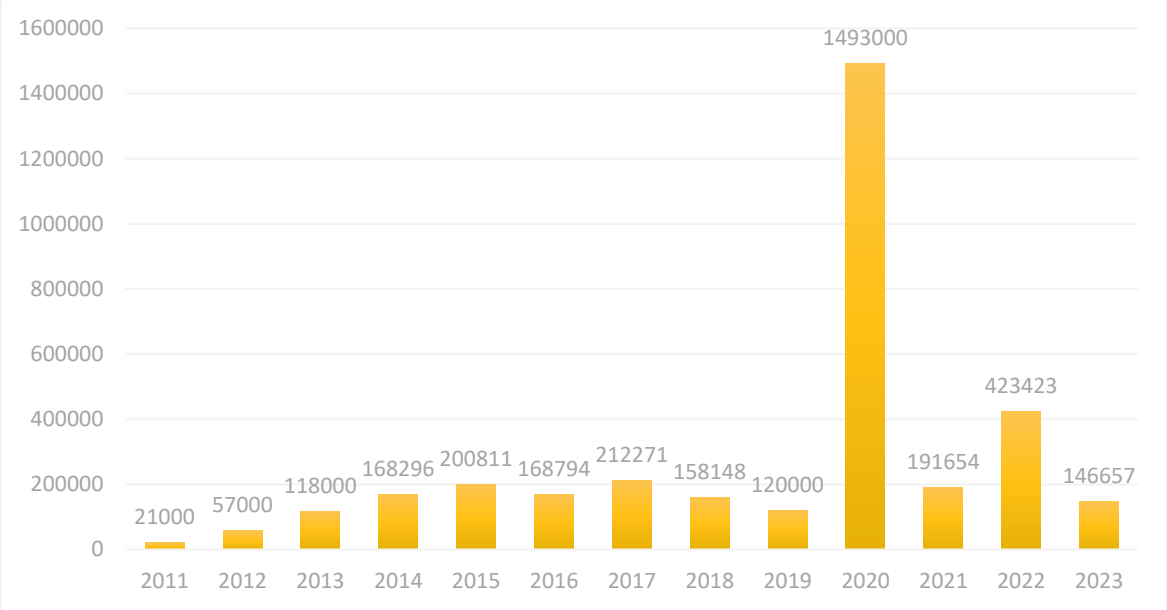


Figure 17. Nombre de téléchargements depuis le site Orphadata depuis mi-2011

Le produit d'Orphadata le plus demandé en 2023 a été les classifications (Figure 18 and 19).

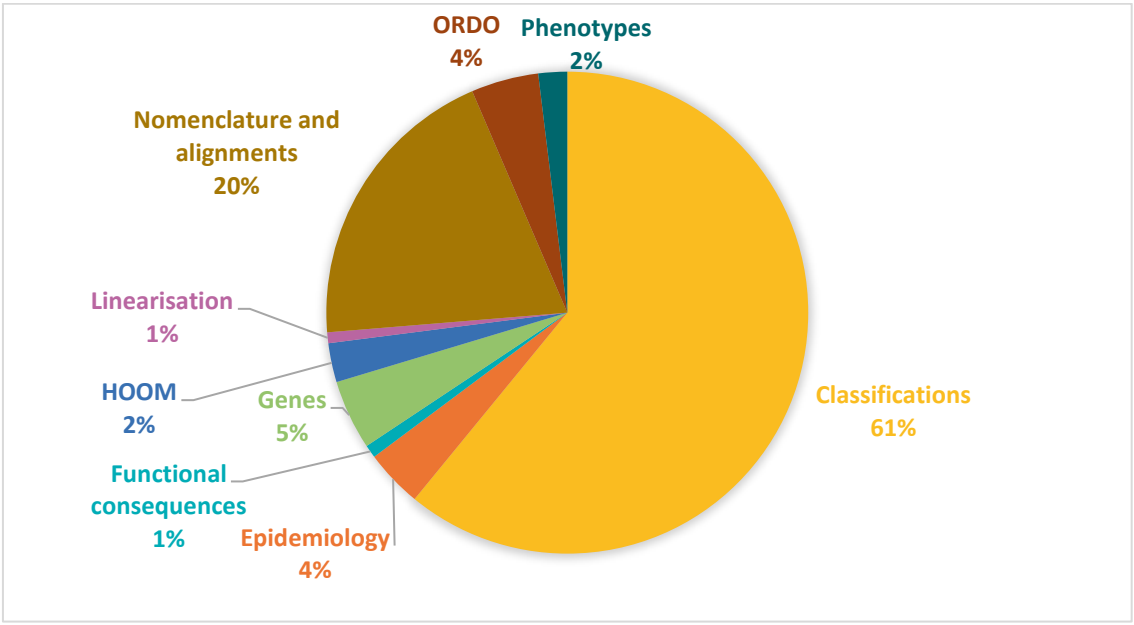


Figure 18. Répartition des téléchargements des jeux de données Orphadata Science en libre accès en 2023 [141 751 téléchargements au total]

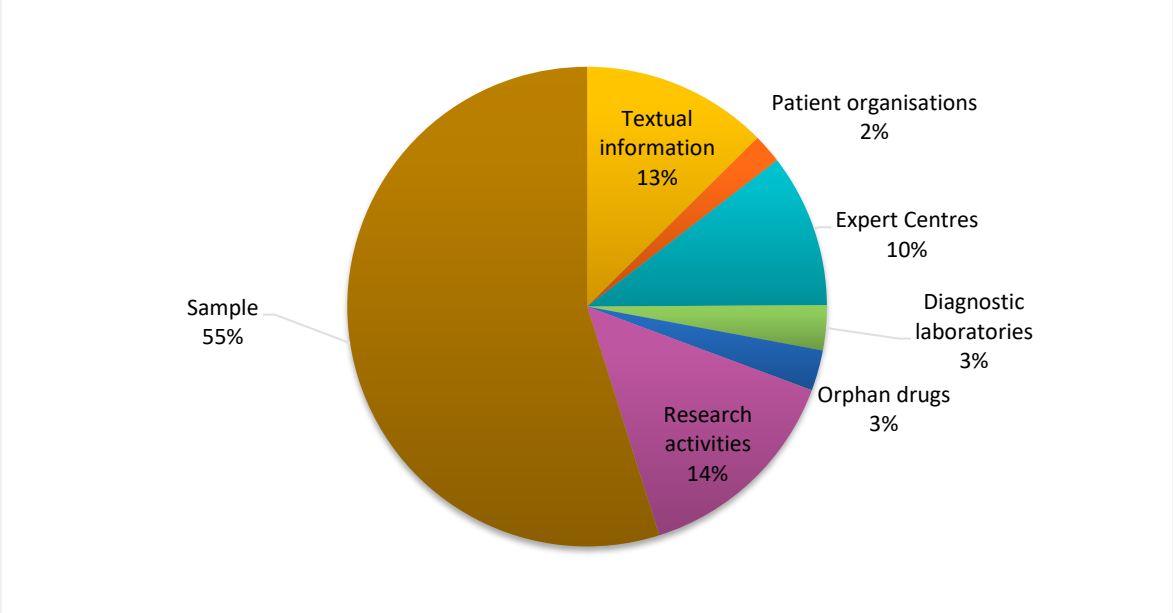


Figure 19. Répartition des téléchargements des jeux de données Orphadata accessibles sur demande en 2023 [5 269 téléchargements au total]

3.10.1. FONCTIONNALITES ADDITIONNELLES EN 2023

En 2023, des alignements avec la CIM-11 ont été ajoutés aux ensembles de données Orphadata Science et au pack de nomenclature Orphanet.

3.11. Services Orphanet : la lettre d'information OrphaNews

OrphaNews 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 était financé par la DG SANTÉ de la Commission européenne (PP-1-2-2018-Rare 2030 jusqu'au début 2021, et est réalisé avec le soutien de la Fondation IPSEN, sous l'égide de la Fondation de France, de septembre 2021 jusquà fin 2023. OrphaNews France est financée par l'Association Française contre les Myopathies (AFM), tandis qu'OrphaNews Italie est financée par Sanofi.

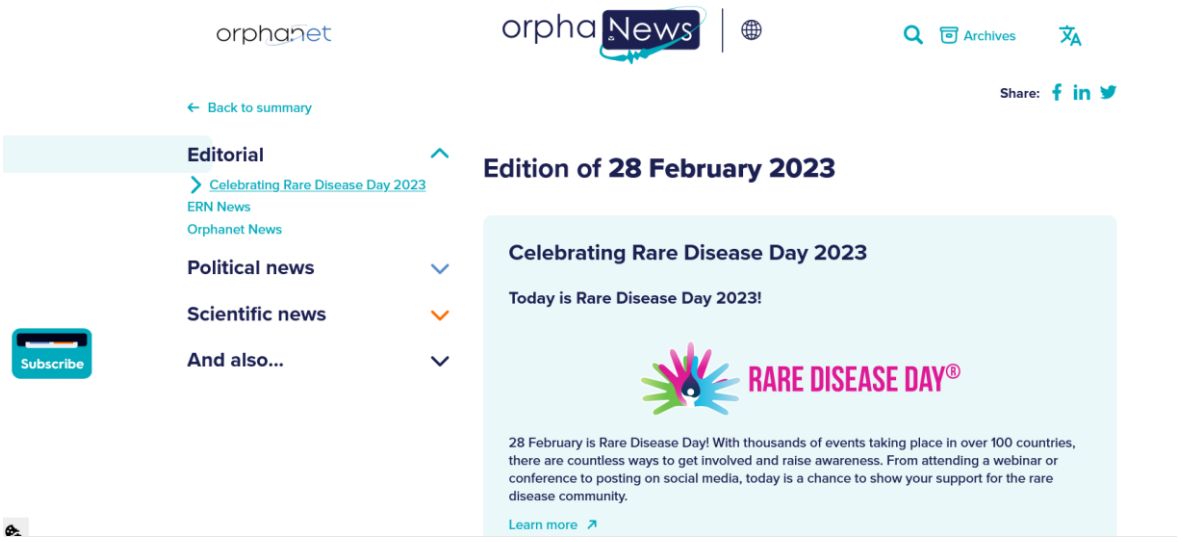


Figure 20. Page d'accueil d'OrphaNews (nouveau look & feel)

En 2023, la présentation de la lettre d'information adressée par courrier électronique et également publiée sur le site Orphanet a été mise à jour afin d'avoir une mise en page plus moderne et une expérience utilisateur plus fluide qui s'aligne sur l'identité visuelle d'Orphanet « "Know the Rare for Better Care ». En 2023, une enquête auprès des abonnés a été réalisée afin d'évaluer les réactions sur le nouveau format : 79 % ont estimé que le nouveau site était plus facile à parcourir, 83 % que le nouveau format était plus lisible et plus attrayant, et 78 % ont déclaré trouver plus facilement les articles qui les intéressaient.

En fin d'année 2023, la lettre OrphaNews en anglais comptait plus de 11,942 abonnés. OrphaNews France avait 6,947 abonnés et OrphaNews Italie avait plus de 5 350 abonnés.

Afin d'aider les professionnels et les personnes vivant avec des maladies rares à trouver des recommandations et des services d'experts concernant la COVID-19 et les maladies rares, Orphanet a publié, en mars 2020, une liste de ressources disponibles dans différentes langues dans une édition spéciale d'OrphaNews. Cette liste comprend des ressources sélectionnées par les réseaux européens de référence et EURORDIS. Elle est régulièrement mise à jour et comporte, depuis récemment, des recommandations concernant la vaccination.

En réponse à la crise humanitaire résultant de la guerre en Ukraine, nous avons compilé et mis à disposition via un numéro spécial d'OrphaNews une liste des ressources pour les personnes atteintes de maladies rares, touchées par le conflit/le déplacement. Ces ressources sont mis à jour quand nécessaire.

3.11. 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 3.9. Les articles ont été téléchargés plus de 3,764,904 fois jusqu'à fin 2023. 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.

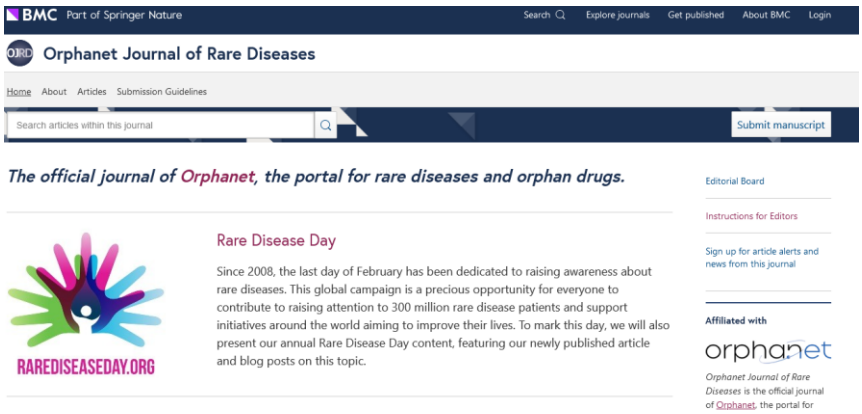


Figure 21 : Orphanet Journal of Rare Diseases

4. Enquête de satisfaction des usagers : édition 2024

L'enquête de satisfaction visant à comprendre l'expérience des utilisateurs au cours de l'année précédente a été réalisée en une seule phase, lancée en juin 2024 via une fenêtre contextuelle apparaissant sur la première page visitée par les utilisateurs. L'enquête a été traduite dans 8 des 9 langues du site web (anglais, français, espagnol, italien, portugais, néerlandais, allemand et polonais) et s'affichait dans la langue de consultation du site. L'enquête a pris fin à l'issue de 6 semaines d'affichage sur le site web. Elle était composée de 13 questions réparties en 3 sections : Connaissance et raisons de l'utilisation du site Orphanet ; Votre opinion sur les produits/services d'Orphanet et son site web ; Pouvez-vous nous en dire davantage sur vous.

Les résultats sont publiés dans un Cahier Orphanet dédié.

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. Un tableau reprenant l'intégration des activités d'Orphanet dans les plans et stratégies nationaux de développement rural est disponible sous ce lien.

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, selon le plan d'action allemand sur les maladies rares, la plate-forme d'information centrale à cet égard.

Italie

Le **Ministère de la Santé italien a inclut 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 prescriptionva 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 ministre néerlandais de la santé, du bien-être et du sport a chargé la NFU, la fédération néerlandaise des centres médicaux universitaires, de coordonner l'identification et l'enregistrement des centres experts néerlandais pour les maladies rares, en collaboration avec Orphanet Pays-Bas et le VSOP (organisation nationale néerlandaise de coordination des patients pour les maladies rares et génétiques). Une procédure a été mise au point dans laquelle un comité de désignation indépendant, conseillé par des experts médicaux et des associations de patients, évalue les centres experts potentiels selon les critères EUCERD établis au niveau européen. Ces critères visent à vérifier la mise en place de recommandations, de protocoles, de normes et d'indicateurs de soins, et d'évaluer la recherche scientifique, la relation avec les organisations de patients et la manière d'assurer la continuité des soins. Depuis cette année, la demande des centres candidats doit suivre autant que possible la structure thématique des réseaux européens de référence (ERN) afin de faciliter une collaboration harmonieuse entre les centres d'expertise et les ERN. Les centres des centres médicaux universitaires et des grands hôpitaux dits « top-clinical » non universitaires sont invités à demander leur désignation. De plus amples informations concernant le processus de candidature et d'évaluation sont publiées sur le site web de la NFU (en néerlandais ; https://www.nfu.nl/themas/zorg-op-de-juiste-plek/zeldzame-aandoeningen/vws-erkenning-ecza-jaarlijkse-aanvraagronde). Entre le début du projet, en 2015, et l'année 2020, 3 cycles d'évaluation ont eu lieu. À partir de cette année, les cycles d'évaluation se dérouleront selon un rythme annuel. Actuellement (les résultats du cycle d'évaluation de 2021 ne sont pas encore inclus), environ 340 centres médicaux sont désignés par le ministère comme centres officiels néerlandais d'expertise pour les maladies rares. La liste de ces centres figure sur le site Web d'Orphanet ou sur le site « Expertisezoeker » (https://www.expertisezoeker.nl/) développé par l'Erfocentrum.

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 d'améliorer l'identification de chaque maladie rare dans les systèmes nationaux de santé et de remboursement, Orphanet a développé et met à jour la nomenclature Orphanet des maladies rares, un système standardisé unique et multilingue visant à fournir une terminologie spécifique pour les maladies rares. Ce système repose sur un code ORPHA unique et stable attribué à chaque entrée de l'inventaire, qui peut être utilisé à des fins de codification des données patient.

En 2014, le groupe d'experts de la Commission européenne sur les maladies rares a adopté une recommendation sur les moyens d'améliorer la codification des maladies rares. Dans ce document, les États membres sont encouragés à étudier la faisabilité de l'utilisation des codes ORPHA au niveau national et à inclure la codification des maladies rares dans leurs plans/stratégies nationaux pour les maladies rares Le soutien au grand nombre d'États membres qui ont déjà exprimé leur intérêt pour l'utilisation des codesORPHA (en complément des systèmes de codage existants) a été fourni par l'intermédiaire d'un module de travail dédié (WP5) de l'action commune pour les maladies rares RD-ACTION de 2015 à 2018 (www.rd-action.eu). Ce groupe de travail a notamment produit des informations essentielles, des guides de bonnes pratiques et des recommandations sur le codage ORPHA.

Le Steering Group on Promotion and Prevention (SGPP) ayant considéré que les ORPHAcodes étaient une bonne pratique (https://webgate.ec.europa.eu/dyna/bp-portal/transferred), le projet RD-CODE (www.rd-code.eu/), cofinancé par le troisième programme de santé, s'est déroulé entre 2019 et 2021.

L'objectif de ce projet était d'aider quatre États membres à améliorer la collecte d'informations sur les maladies rares à travers une implémentation dans des conditions réelles des ORPHAcodes dans différents contextes, afin de guider d'autres pays à l'avenir. Le projet a fourni des outils, des services de soutien, des ressources d'information, des guides de bonnes pratiques et des recommandations en fonction des cas d'usage des codes ORPHA dans des conditions réelles. Il s'agit d'outils indispensables pour garantir l'utilisation appropriée des ressources de codage et pour permettre la comparaison entre les pays et les contextes. En outre, un nouveau code ORPHA a été créé pour coder les **patients non diagnostiqués** après une exploration diagnostique complète, pour assurer la visibilité de ce groupe important de patients. Enfin, une étude intitulée « ORPHAcodes use for the coding of rare diseases : comparison of the accuracy and cross-country comparability » (Mazzuccato et al.2023) a été publiée en 2023.

L'expérience du projet RD-CODE a montré que l'implémentation réelle dans les systèmes d'information sur la santé est difficile en raison de l'hétérogénéité des systèmes de codage, des pratiques et des outils, et qu'un soutien local dans la langue locale pour les codeurs et les équipes techniques est nécessaire pour parvenir à une implémentation correcte conformément aux bonnes pratiques de codage afin d'améliorer la qualité et la

comparabilité des données. Les projets OD4RD et OD4RD2 ont été lancés pour garantir l'utilisation appropriée des ressources de codage et permettre la comparaison entre les pays et les contextes (comme décrit dans les paragraphes ci-dessus). Dans le cadre de l'OD4RD2, un rapport de l'état de l'art a été réalisée et publié mi-2023 faisant état de l'utilisation des codes ORPHAdans les États membres. Dans deux pays participants, les codes ORPHA sont utilisés pour produire des données ou des statistiques sur les maladies rares dans tous les hôpitaux. Dans la plupart des cas, les codes ORPHA sont utilisés dans des registres nationaux (10) et/ou régionaux (3). Dans la plupart des pays, les codes ORPHAsont utilisés dans les centres experts pour les maladies rares, soit au niveau national (5), soit au niveau régional (7). Dans trois pays, les codes ORPHA ne sont pas encore utilisés à cette fin, mais deux d'entre eux se préparent à les implémenter. Parmi les cinq pays qui ont participé en 2022 et qui n'utilisaient pas les codes ORPHA , un seul n'utilise pas encore les codes ORPHA, mais se prépare à lancer un registre national les utilisant en 2023.

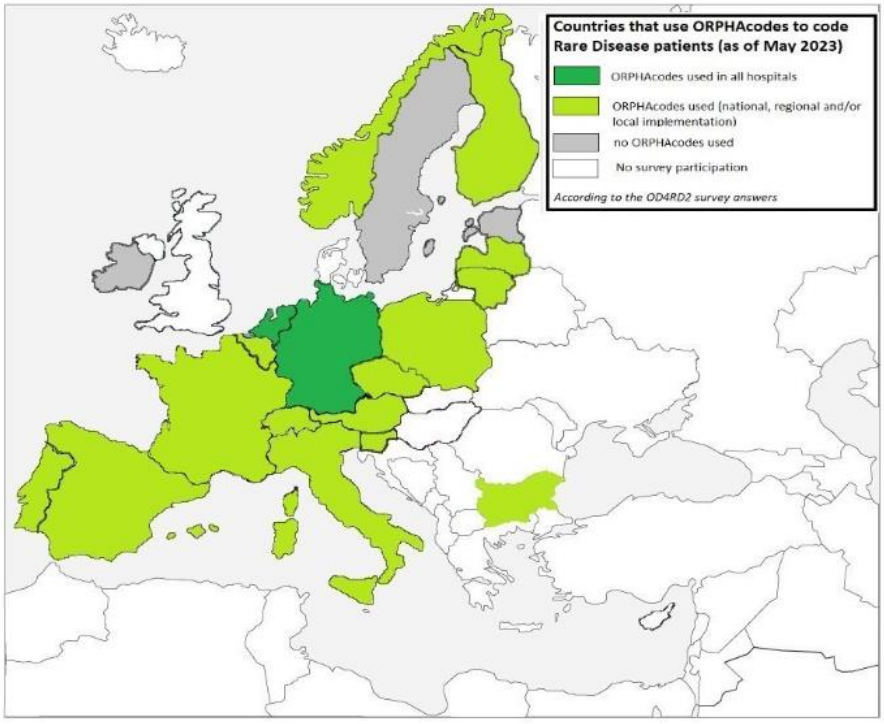


Figure 23: Utilisations des codes ORPHA dans les pays participant à l'enquête OD4RD2 (2023)

République tchèque

Les codes ORPHA sont utilisés en collaboration avec la Czech Society of Medical Genetics and Genomics et la General Health Insurance Company pour le remboursement, à titre expérimental, des fonds supplémentaires destinés aux membres tchèques des European Reference Networks for Rare Diseases et pour le remboursement du séquençage de nouvelle génération pour les maladies rares.

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. Dans le cadre du Troisème Plan National Maladies rares, et 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 le codage des maladies rares, dans lequel Orphanet a joué un rôle majeur. Une note de service du gouvernement a été publiée en janvier 2018[8], 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 de produire des guidesde codage afin d'en améliorer la qualité et la cohérence dans leurs domaines de spécialité respectifs.

De plus, Orphanet propose des sessions annuelles de formation aux Filières de santé maladies rares (FSMR) afin d'améliorer l'harmonisation des pratiques de codage. L'introduction des codesORPHA permet d'utiliser la BNDMR dans des études concernant, notamment, le délai de diagnostic, la mortalité ainsi que dans des études économiques sur la santé, lesquelles, sans cette codification, n'auraient pas été possibles

Allemagne

À l'issue du projet de six ans sur le codage des maladies rares, visant à intégrer la classification Orphanet des maladies en ajoutant des codes ORPHA et en élargissant l'inventaire des maladies rares dans la CIM-10-GM, un meilleur alignement des termes allemands relatifs aux maladies dans la base de données a permis davantage de congruence entre les deux systèmes. La mise en œuvre du fichier résultant (Alpha-ID-SE) dans les centres experts pour les maladies rares en Allemagne sera obligatoire dans tous les hôpitaux allemands pour coder les maladies rares.

Italie

En 2017, les codes ORPHA ont été intégrés aux systèmes d'information de santé et de la recherche dans huit régions italiennes. Le nouveau plan national concernant les politiques relatives aux maladies rares (LOI 10 novembre 2021, n° 175 Disposizioni per la cura delle malattie rare e per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani) a été publié en novembre 2021. L'article 4 prévoit que la liste actualisée des maladies rares/groupes de maladies rares devant être couverts par les niveaux essentiels de soins doit renvoyer aux codes ORPHA et au système de classification Orphanet. Le code ORPHA est mis en œuvre et actuellement utilisé par 10 régions/registres régionaux italiens pour les maladies rares.

Pays-Bas

Pour préparer la mise en œuvre des ORPHAcodes dans les systèmes d'information hospitaliers néerlandais, un groupe de travail composé de DHD (Dutch Hospital Data), Nictiz et Orphanet Netherlands a vérifié le fichier de correspondance alpha entre les concepts SNOMED CT et des

[8] http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2016/01/cir_40460.pdf

ORPHAcodes spécifiques. Plusieurs suggestions de modifications et de nouveaux mappings ont été envoyées à la fois à SNOMED International et à l'équipe de coordination d'Orphanet.

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.

L'Assemblée de la République a recommandé au ministère de la santé du Portugal la mise en place d'une carte personnelle pour les personnes atteintes de maladies rares visant à leur conférer ainsi un statut spécial dans le système de santé. Fin 2013, une carte pour personnes atteintes de maladies rares a vu le jour. Distribuée aux patients depuis 2014, cette carte comprend des informations pertinentes, telles que le nom et l'« ORPHA code » de la maladie, le nom du centre de référence et celui de la personne à contacter, ainsi que des recommandations sanitaires spécifiques (adressées à chaque patient) à fournir en cas d'urgence.

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, 65.8 % des maladies rares d'Orphanet sont représentées (dans la linéarisation conjointe pour des statistiques de mortalité et morbidité et/ou fondation) de la CIM-11 pour les statistiques de mortalité et de morbidités. Un fichier de correspondance entre les codes ICD11 et ORPHA est publié par Orphanet en même temps que le Pack Nomenclature d'Orphanet depuis 2023. Orphanet contribue à l'enrichissement de la CIM-11 en ce qui concerne les maladies rares, dans le cadre du centre collaborateur français de l'OMS depuis 2021.

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 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 premier fichier d'alignement a été mis à disposition en octobre 2021 (et mis à jour chaque année en octobre depuis), distribué parallèlement par SNOMED International à ses membres sous licence dans un format computable, et par Orphanet via Orphadata dans un format lisible par l'homme (Excel).

5.2.4. COLLABORATION AVEC LE NIH – GENETIC & RARE DISEASE INFORMATION CENER

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. Les alignements ont été révisés et mis à jour en 2023.

5.3. Catalogue des services

5.3.1. 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 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 approuvées 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, la Corée du Sud, et l'Afrique du Sud, entre autres.

Grâce au cofinancement de la Commission européenne (dans le cadre du projet Support-IRDiRC et du programme européen de cofinancement pour les maladies rares, EJP RD), Orphanet a coordonné le développement d'une plateforme d'analyse de la recherche sur les maladies rares mise à la disposition des membres de l'IRDiRC et d'Orphanet, permettant de dresser facilement un tableau de la situation de la recherche et de contribuer à l'élaboration d'une stratégie de recherche sur les maladies rares dans le domaine d'IRDiRC.

Orphanet fournit également des analyses de données régulières pour l'IRDiRC chaque année pour les indicateurs suivants : le nombre de nouvelles maladies rares, le nombre de gènes liés aux maladies rares, et le nombre de produits médicinaux possédant une désignation orpheline et une autorisation de commercialisation pour le traitement de maladies rares aux Etats-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. La coordination de l'IRDiRC a été transférée à un

autre service de l'Inserm (ITMO GGB), 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.

5.4.2. 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.

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

Orphanet constitue la 30ème 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, 20 plateformes comptent parmi ses membres, 7 plateformes contributrices, et 8 équipes associées. 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.

Après avoir participé dans la phase pilote d'utilisation d'ELIXIR pour les maladies rares dans le contexte du projet EXCELERATE et avoir été inclus dans la plateforme *Biosharing* d'ELIXIR, 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.

5.4.4. 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 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). En 2022, un accord a été signé avec la National Library of Medicine pour permettre l'intégration de la nomenclature Orphanet des maladies rares dans l'Unified Medical Language System (UMLS), une réalisation clé visant à positionner les codes ORPHA en tant que vecteur d'interopérabilité en santé et en recherche au niveau mondial.

Gene Curation Coalition

Orphanet est l'un des membres fondateurs de la Gene Curation Coalition (GenCC), une coalition composée de plusieurs groupes et ressources fournissant des informations sur la validité des relations gène-maladie. GenCC a créé une base de données regroupant ces données : les relations gène-maladie sont soumises par les organisations membres de GenCC, dont Orphanet. En fournissant des définitions harmonisées pour les différents niveaux de validité gène-maladie sur la base des ressources existantes, GeneCC vise à résoudre les conflits de curation, permettant ainsi une meilleure cohérence dans les tests génétiques et l'interprétation des variants.

MAPI Research Trust

Orphanet co-coordonne le WP3 du projet européen ERICA, dont l'objectif général est de faciliter la mise en œuvre à l'échelle européenne d'indicateurs de résultats axés sur le patient (PCOM) et d'indicateurs de résultats rapportés par le patient (PROM) pour les maladies rares, tout en assurant l'implication de la communauté des patients dans leur développement et leur processus de validation. Orphanet contribue à ce travail par le biais de sa base de données des conséquences fonctionnelles des MR et de la collaboration avec MAPI Research Trust (MRT) afin d'évaluer les PCOMs et PROMs déjà disponibles, ceux qui sont manquants et ceux qui pourraient être exploités pour plusieurs maladies. En dehors du cadre de ce projet, Orphanet et MRT collaborent à l'établissement de liens directs entre les pages individuelles maladies rares d'Orphanet et la base de données PROQOLID, et vice-versa, afin de donner une visibilité, via Orphanet, aux PCOMs et PROMs spécifiques aux maladies rares (voir **LINKS TO EXTERNAL RARE DISEASE LITERATURE** pour plus d'informations et de statistiques).

COALITION MONDIALE POUR LES DONNÉES EN SCIENCES DE LA VIE (GLOBAL BIODATA COALITION)

Le 15 décembre 2022, la Global Biodata Coalition a annoncé sa première liste de ressources mondiales de référence pour les données en sciences de la vie (Global Core Biodata resources, ou GCBR). Orphadata Science, qui comprend la base de connaissances scientifiques, la nomenclature (codes ORPHA) et les ontologies d'Orphanet, figure parmi les 37 ressources dont le financement et la viabilité à long terme sont jugés essentiels pour les sciences de la vie et la recherche biomédicale dans le monde.

Ce statut intervient 4 ans après qu'Orphadata Science ait reçu le statut de ressource clé pour la recherche en sciences de la vie « ELIXIR Core Data Resource » en 2019, et fait d'Orphadata Science l'une des 12 ressources européennes à avoir été reconnue au niveau international par la Coalition.

Les ressources sélectionnées sont considérées comme essentielles pour la gestion, la conservation et l'accès aux données de recherche. Il s'agit soit de bases de dépôt de données, soit de bases de connaissances telles qu'Orphanet, qui rassemblent des données et génèrent de la valeur ajoutée grâce à la conservation et à l'annotation par des experts. Grâce à un processus de candidature rigoureux en deux étapes et à l'implication de plus de 50 experts indépendants, la Coalition définit ces ressources ouvertes comme des « *espèces clés d'un écosystème dont absence aurait un impact critique sur l'effort de recherche au niveau mondial* ».

Les financeurs de la recherche partenaires de la Coalition vont à présent travailler activement avec les ressources sélectionnées afin de déterminer les modèles de financement permettant d'assurer la viabilité à long terme de ces ressources, qui pourront ainsi être développées et continuer à servir la communauté mondiale de la recherche.

5.4.2. PARTENARIATS PASSES

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 ».

6. Financement

Le budget d'Orphanet était d'environ 4.45 millions d'euros en 2023, provenant de 10 contrats différents pour le financement de l'activité centrale en France et de divers autres contrats dans certains des pays participants Figure 24).

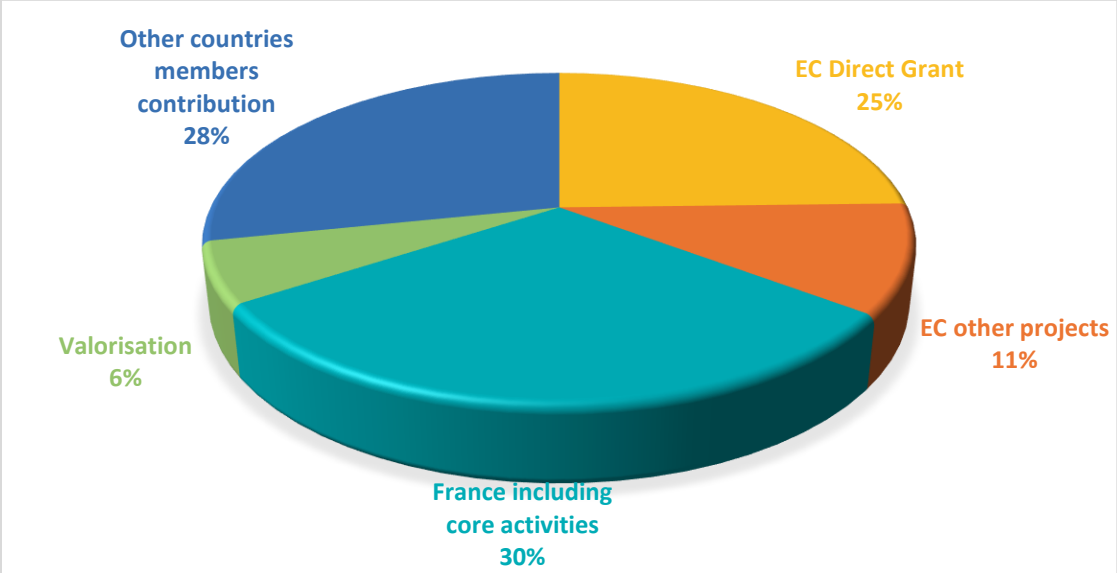


Figure 24. Budget global d'Orphanet en 2023

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, la nomenclature Orphanet en anglais, classifications, annotations scientifique, production de l'encyclopédie, le système de management de la qualité et la communication ainsi que les activités de partenariats et valorisation. Elles excluent le recueil de données sur les ressources expertes dans les pays participants, ainsi que les activités de traduction.

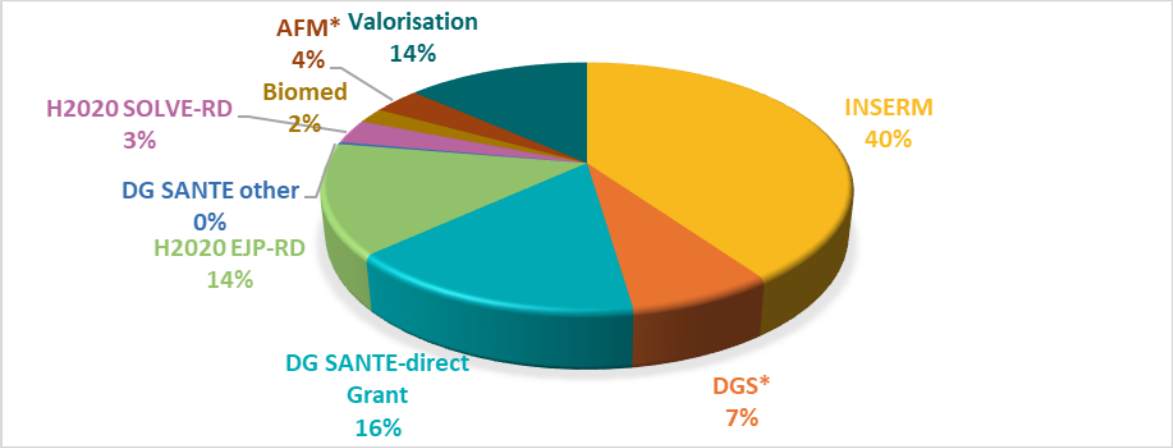


Figure 25. Financement des activités centrales d'Orphanet en 2023

Ce budget (environ 1.98 millions d'euros) exclut le coût de l'infrastructure (locaux), qui est essentiellement assumé par l'Inserm (Figure 25).

6.1.1. FINANCEMENT EUROPEEN

La Commission Européenne cofinancait 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 DG Santé Orphanet Europe Joint Action 20102206 (2011-2013) et DG Santé Operating Grant Orphanet 20133305 (2014)). De 2015 à 2018 Orphanet coordonne RD-ACTION Joint Action (DG Santé 3HP Direct grant 677024) ; de 2018 à 2020 Orphanet coordonne OrphaNetWork Direct Grant (DG Santé 3HP Direct grant 831390) ; entre 2019 et 2021 le projet RD-Code de la DG Santé 3HP (826607) ; et le projet EH4H OD4RD 101070531 de la DG Santé en 2022. En 2015, Orphanet a participé à l'activité d'intégration ECRIN (ECRIN-IA, 284395), financée par le Programme Cadre 7 de l'Union européenne. Entre 2012 et 2018, Orphanet a coordonné contrat Support-IRDiRC. Orphanet a coordonné le

projet HIPBI-RD (Appels conjoints E-Rare) [2016-2019] et depuis 2018, Orphanet participe au projet H2020 Solve-RD 779257, depuis 2019, au projet H2020 EPJ-RD 825575 et au projet H2020 X-eHealth 951938, depuis 2021, Orphanet participe à l'ERICA (H2020 Coordination and support action 964908), à l'EU4H TEHDAS 101035467 (2021-2023) et à l'EUH4 EHDSPilot2 101079839 (2023-2024). Le réseau Orphanet est financé par l'EU4H Orphanet Direct Grant OD4RD2 101110100 (2023-2025).

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

Instituts thématiques Inserm Institut national de la santé et de la recherche médica	L'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) finance l'activité centrale d'Orphanet. 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.
Liberté • Égalité • Fraternité RÉPUBLIQUE FRANÇAISE MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ	La Direction générale de la santé (DGS) finance l'activité centrale d'Orphanet.
Co-funded by the Health Programme of the European Union	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.
AFMTÉLÉTHON INNOVER POUR GUÉRIR	L'Association française contre les myopathies (AFM) finance OrphaNews France, la veille scientifique, ainsi que le recueil de données sur le dépistage néonatal.
FONDATION IPSEN	OrphaNews International est réalisé avec le soutien de la Fondation IPSEN, sous l'égide de la Fondation de France. La Fondation IPSEN soutenait en 2023 également l'annotation des maladies rares avec leurs conséquences fonctionnelles.

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.

World Health Organization	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.
hpo	HPO et Orphanet collaborent sur des annotations de phénotype de maladie.
GENATLAS	Référencement croisé avec la base de données Genatlas sur les gènes impliqués dans les maladies génétiques.
UniProt	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.
HGNC HUGO Gene Nomenclature Committee	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.
OMIM® Online Mendelian Inheritance in Man®	Référencement croisé avec le projet OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man).
REACTOME A CURATED PATHWAY DATABASE	Référencement croisé avec la base de données Reactome des processus biologiques.
e!Ensembl	Référencement croisé avec Ensembl, un système bio-informatique d'annotation automatique de génomes.
IUPHAR international union of basic and clinical pharmacology	Référencement croisé avec l'Union internationale de la pharmacologie fondamentale et clinique (IUPHAR-DB) / Guide de Pharmacologie.
LOVD Leiden Open Variation Database	La plateforme LOVD (Leiden Open Variation Database) a été mise à jour avec des liens vers les pages d'Orphanet dédiées aux gènes.
RD Connect	Orphanet fournit la nomenclature sur les maladies rares au plateforme GPAP RD-Connect. Les deux initiatives collabore dans le cadre du projet Solve-RD.
SNOMED International Leading healthcare terminology, worldwide	Une collaboration entre Orphanet et SNOMED International 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.

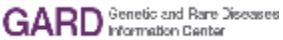
 	Orphanet est la 30ème structure de bioinformatique de l'Institut Français de Bioinformatique, qui est le nœud français d'ELIXIR. Orphadata est labellisée *Core Data Resource* par ELIXIR.
	Orphanet collabore avec le Centre d'information sur les maladies rares et génétiques (Genetic and Rare Disease Information Center - GARD), hébergé par NIH-NCATS, afin d'aligner leurs nomenclatures et améliorer leur provision en information textuelle sur les maladies rares. La nomenclature Orphanet est intégrée à l'UMLS (Unified Medical Language System) depuis 2022.
	Orphadata Science est une ressource mondiale de de référence en données en sciences de la vie, reconnue par la Global Core Biodata Coalition.

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 rélatives à la recherche à l'échelle nationale est également soutenu par la Commission Européenne (EJP-RD). En 2023, la mise en place des centres nationaux de nomenclature a été soutenue par la subvention directe OD4RD2. Globalement, ce budget atteint 2.47M € en 2023 dont 56M€ de contributions nationals. Voir la Figure 27 pour un aperçu du financement des activités nationales.

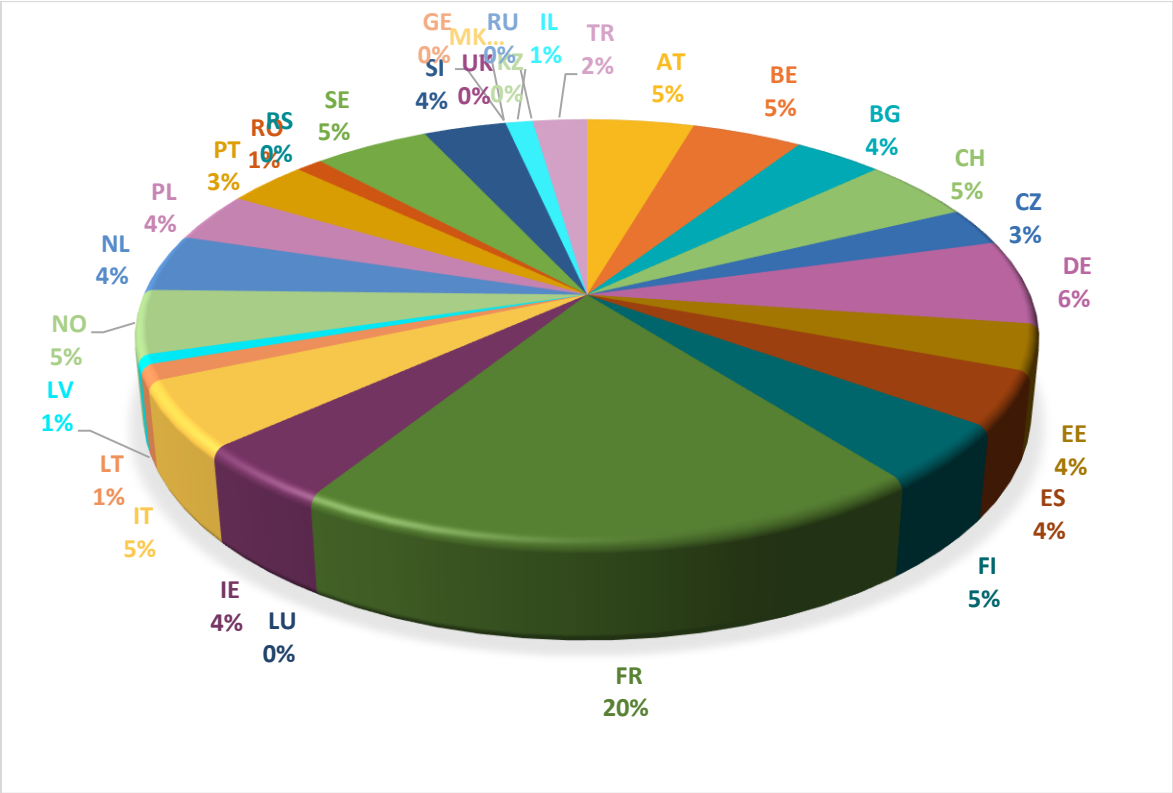


Figure 27. Sources de financement pour les activités nationales en 2023[9]

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	
Federal Institute for Drugs and Medical Devices	BfArM (Federal Institute for Drugs and Medical Devices) finance la collecte des données pour le catalogue des ressources experts en Allemagne.
AUTRICHE	
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN	L'Université de médecine de Vienne est un partenaire bénéficiaire du Direct Grant Orphanet Netwrok 831390 qui héberge les activités d'Orphanet Autriche depuis 2004. Elle soutient partiellement (en nature) le travail du coordinateur pays.

9 Pour calculer ce budget : les coûts réels sont utilisés pour l'INSERM US14 ; (le budget de la DGS et de l'AFM est arbitrairement divisé en deux pour les activités principales et les activités nationales). Pour les autres pays, le budget est estimé à partir du poste THE nécessaire à la collecte de données sur les ressources expertes et du salaire médian de l'UE de 6 000k€ par mois.

Bundesministerium Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz	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.
BELGIQUE	
sciensano	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.
federal public service HEALTH, FOOD CHAIN SAFETY AND ENVIRONMENT	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).
INAMI-RIZIV	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.
BULGARIE	
Bulgarian Association for Promotion of Education and Science BAPES	L'Association bulgare pour la promotion de l'éducation et de la science (BAPES) abrite les activités d'Orphanet Bulgarie.
CROATIE	
Hrvatski savez za rijetke bolesti	HSRB, l'Alliance croate pour les maladies rares était un partenaire bénéficiaire de RD-ACTION 677024.
ESPAGNE	
ciberer Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Raras MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD Instituto de Salud Carlos III	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. 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.
ESTONIE	
	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.
HONGRIE	
	Le Bureau du médecin-chef (Orszagos tisztifoorvosi 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.

Bambino Gesù OSPEDALE PEDIATRICO	L'Hôpital pour enfants Bambino Gesù est un partenaire bénéficiaire de RD-ACTION 677024.
SANOFI GENZYME	Genzyme, filiale du groupe Sanofi, finance OrphaNews Italie.
IRLANDE	
HSE Feidhmeannacht na Seirbhíse Sláinte Health Service Executive	Le service de santé publique de l'Irlande apporte un co-financement pour le personnel d'Orphanet Irlande
JAPON	
AMED	L'Agence japonaise pour la recherche et le développement médicaux (AMED) finance les activités principales d'Orphanet au Japon.
Boehringer Ingelheim	Nippon Boehringer Ingelheim Co ., Ltd., une société pharmaceutique, a fourni des fonds pour soutenir les activités nationales 2021.
LETTONIE	
Centre for Disease Prevention and Control of the Republic of Latvia	Le Centre letton pour la prévention et le contrôle des maladies (Slimību profilakses un kontroles centrs) était un partenaire bénéficiaire de RD-ACTION 677024.
LITUANIE	
VILNIAUS UNIVERSITETAS 1579 UNIVERSITAS VILNENSIS	Le centre de génétique médicale de l'hôpital universitaire de Vilnius (Santariškių Klinikos) était un partenaire bénéficiaire de RD-ACTION 677024.
NORVÈGE	
Helsedirektoratet	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.
NKSD Nasjonal kompetansetjeneste for sjeldne diagnoser	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.
PAYS-BAS	
Ministry of Health, Welfare and Sport	Le ministère néerlandais de la santé, du bien-être et du sport cofinance les travaux du Dr Judith Carlier et du professeur Wendy van Zelst-Stams.
Amsterdam UMC Universitair Medische Centra	L'UMC d'Amsterdam contribue au projet grâce au temps consacré par le professeur Martina Cornel, présidente du conseil scientifique néerlandais d'Orphanet.
Radboudumc	Le Radboudumc contribue au projet en allouant du temps au Dr Wendy van Zelst-Stams.
POLOGNE	
	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.
Ministerstwo Zdrowia	Le ministère de la Santé polonais contribue à la traduction de l'encyclopédie Orphanet et du site internet Orphanet international en polonais.
PORTUGAL	
IBMC INSTITUTO DE BIOLOGIA MOLECULAR E CELULAR INSTITUTE FOR MOLECULAR AND CELL BIOLOGY	L'Institut de biologie moléculaire et cellulaire (Instituto de Biologica Molecular e Celular, IBMC) a hébergé Orphanet Portugal de 2009 à juin 2015.
U.PORTO INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR UNIVERSIDADE DO PORTO	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.
Direcção-Geral da Saúde www.dgs.pt Ministério da Saúde	La Direction générale de la santé au ministère portugais de la Santé et héberge l'équipe Orphanet Portugal depuis juin 2015.
REPUBLIQUE TCHEQUE	
CHARLES UNIVERSITY	L'Université Charles de Prague – 2ème Ecole de médecine était un partenaire bénéficiaire de RD-ACTION 677024.

	L'Association tchèque des maladies rares finance l'activité de l'équipe tchèque depuis avril 2012.
	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.
	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.
ROUMANIE	
	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.
ROYAUME-UNI	
	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.
SLOVAQUIE	
	L'Hôpital universitaire pour enfants de Bratislava (Univerzita Komenskeho 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.
	La Coordination nationale des maladies rares (kosek) a signé un accord de coopération avec Orphanet Suisse en mai 2019, et a aloué un budget pour le recrutement d'un chef de projet.
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	

Government of Western Australia Department of Health	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 Djecje bolesti Zagreb) contribue au projet Orphanet en allouant le temps du coordinateur pays.
ESPAGNE	
PRINCIPE FELIPE CENTRO DE INVESTIGACION	Le centre de recherche Prince Felipe (CIPF) héberge des activités d'Orphanet Espagne.
IRLANDE	
Mater Hospital Dublin	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.
ISRAEL	
	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	
INH	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	
ИМГГИ IMGGE	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.
	The Federal Ministry of Health (BMG) soutient officiellement Orphanet Allemagne.
	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 ude 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 (*Bulgarian Association for Promotion of Education and Science*) 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.

	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.
ESTONIE	
	Le ministère des Affaires sociales d'Estonie soutient officiellement Orphanet.
FINLANDE	
	Le ministère des Affaires sociales et de la Santé de Finlande soutient officiellement Orphanet
	Terveysportti (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 inclu dans les résultats de recherche sur Terveysportti concernant les 300 maladies rares les plus courantes. En conséquence, Orphanet devrait accroître sa notoriété parmi les professionnels de santé finlandais.
FRANCE	
	Le ministère de la Santé et le Ministère de la Recherche soutiennent officiellement Orphanet dans le cadre du 3ème Plan National pour les Maladies Rares.
	La Haute Autorité de santé (HAS) et Orphanet coopèrent pour la publication en ligne des Protocoles nationaux pour le Diagnostic et le Soin (PNDS) produits par les CRMR.
	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.
HONGRIE	
	Le Secrétaire d'Etat en charge de la Santé au sein du ministère des Ressources humaines soutient officiellement Orphanet.

IRLANDE	
An Roinn Sláinte DEPARTMENT OF HEALTH	Le Département de la Santé soutient officiellement Orphanet et assure la gestion d'Orphanet Irlande.
NRDO National Rare Diseases Office	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.
HSE Health Service Executive / ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS OF IRELAND	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 / medical research charities group / IPPOSI	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	
Istituto Superiore di Sanità	L'Institut supérieur de Santé italien soutient officiellement Orphanet.
Telethon	Le Téléthon collabore avec Orphanet dans le recueil de données concernant les projets de recherche.
UNIAMO Federazione Italiana Malattie Rare Onlus	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.it project by RURLO	Netgene collabore avec Orphanet pour la diffusion d'informations sur les maladies rares.
FARMINDUSTRIA	L'association italienne des entreprises pharmaceutiques Farmindustria finance les publications d'Orphanet.
Osservatorio Malattie Rare O.Ma.R.	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.

	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.
LETTONIE	
Ministry of Health of the Republic of Latvia	Le ministère de la Santé de la République de Lettonie soutient officiellement Orphanet.
	La Société des maladies rares en Lettonie vise à promouvoir l'égalité des droits et des chances pour les patients atteints de maladies rares.
PALĪDZĒSIM.LV	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.
LITUANIE	
MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF LITHUANIA	Le ministère de la Santé de la République de Lituanie soutient officiellement Orphanet.
PAYS-BAS	
NFU NEDERLANDSE FEDERATIE VAN UNIVERSITAIR MEDISCHE CENTRA	La NFU (Fédération néerlandaise des centres médicaux universitaires) coordonne la désignation des centres experts pour les maladies rares. Après l'évaluation des centres candidats selon les critères EUCERD par des experts externes, le ministère néerlandais de la santé est conseillé sur la désignation officielle des centres individuels. L'équipe néerlandaise d'Orphanet est partenaire de cette procédure.
erfocentrum	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.
VSOP	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

	DHD (Dutch Hospital Data), responsable du thésaurus des diagnostics utilisé dans les systèmes d'information des hôpitaux néerlandais, collabore avec Orphanet Netherlands pour préparer la mise en œuvre des ORPHAcodes dans le thésaurus des diagnostics.
	Nictiz, le centre de compétence néerlandais pour l'échange électronique d'informations sur la santé et les soins, est responsable de l'édition néerlandaise de la SNOMED et collabore avec le DHD et Orphanet Netherlands pour la mise en œuvre des ORPHAcodes dans le thésaurus Diagnosis.
POLOGNE	
	L'association de patients Ars Vivendi fournit aux patients et aux parents des informations sur les services d'Orphanet et coopère avec Orphanet Pologne.
REPUBLIQUE TCHÈQUE	
	Le ministère de la Santé de la République Tchèque soutient officiellement Orphanet.
ROUMANIE	
	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.
	Orphanet Roumanie collabore avec l'Association des médecins de Roumanie dans la mise à jour des données sur les professionnels de la santé.
	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.
	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.

ROYAUME-UNI	
DH Department of Health	Le Département de la Santé soutient officiellement Orphanet.
Ataxia UK	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.
RARE DISEASE UK	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.
Genetic Alliance UK Supporting. Campaigning. Uniting.	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.
SLOVAQUIE	
	Le ministère de la Santé de la République de Slovaquie soutient officiellement Orphanet.
SLOVENIE	
REPUBLIC OF SLOVENIA MINISTRY OF HEALTH	Le ministère de la Santé de Slovénie soutient officiellement Orphanet.
SUEDE	

REGERINGSKANSLIET Ministry of Health and Social Affairs, Sweden	Le ministère de la Santé et des Affaires sociales de la Suède soutient officiellement Orphanet.
SUISSE	
HON Health On the Net Foundation	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.
PRORARIS Alliance Maladies Rares – Suisse Allianz Seltener Krankheiten – Schweiz Alleanza Malattie Rare – Svizzera	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.
TURQUIE	
TURKEY	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.

Tableau 13. Partenariats non-financiers pour les activités nationales

7. Communication

7.1. Supports de communication

En 2023, des flyers au format A5 présentant Orphanet et ses services ont été mis à jour lorsque cela était nécessaire et distribués comme suit :

- Orphanet
- Orphadata (anglais)
- OrphaNews (anglais & français)
- Application Orphanet Guides pour iPhone et iPad (français)
- Ressources dépistage néonatal (anglais et français)
- RDK Rare Disease Knoweldge App (anglais et français)
- Codes ORPHA (anglais)
- Structure et principaux produits de la base de données Orphanet (anglais)
- Enregistrer votre activité en tant que professionnel chez Orphanet (anglais)
- Ressources pour les Réseaux européens de référence (anglais)
- Les tutoriaux d'Orphanet.

Une brochure courte au format A4 résumant les réalisations d'Orphanet a également été publiée et distribuée.

En 2022, nous avons également lancé notre vidéo expliquant les missions d'Orphanet et un pack de communication pour les équipes d'Orphanet dans le cadre de notre objectif de durabilité, axé autour du slogan « Orphanet : Know the Rare for Better Care ».

Dans le cadre du projet RD-CODE financé par le 3e programme de santé de l'UE, Orphanet a produit un courte vidéo document expliquant aux utilisateurs potentiels ce que sont les codes ORPHA et quelle est leur utilité lorsqu'il s'agit d'améliorer la visibilité des maladies rares dans les systèmes d'information en santé. La vidéo met également en évidence les différentes ressources disponibles pour ceux qui souhaitent mettre en œuvre les codes ORPHA. La version anglaise a été traduite en tchèque, en allemand, en français, en italien, en roumain et en espagnol.

Une video-tutoriel de codage Orpha est également disponible.

Une video présentant des lignes directrices pour le codage des patients non diagnostiqués est désormais disponible.

7.2. Invitations à des conférences en 2023

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 52 conférences en 2023. Ces interventions portaient principalement sur la présentation de la base de données Orphanet, de politiques de santé publique, Orphadata, 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 2023

En 2023 noups avons tenus des stands aux évènements suivants :

- SIGU Congress 2023, 04-05/06/2023, Rimini, Italy
- European Society of Human Genetics, 10-12/06/2023, Glasgow, UK
- Congrès de l'Alliance Maladies rares, 10/06/22 Paris, France
- American Society of Human Genetics, 02-04/11/2023, Washington DC, USA

7.4. Articles dans des revues à comité de lecture

Le réseau Orphanet a contribué aux articles suivants en 2023 :

- Mazzucato, M., Pozza, L.V.D., Facchin, P. et al. ORPHAcodes use for the coding of rare diseases: comparison of the accuracy and cross country comparability. Orphanet J Rare Dis 18, 267 (2023). https://doi.org/10.1186/s13023-023-02864-6

- Roberts AM, et al. Towards robust clinical genome interpretation: developing a consistent terminology to characterize disease-gene relationships - allelic requirement, inheritance modes and disease mechanisms. medRxiv [Preprint]. 2023 Apr 3:2023.03.30.23287948. doi: 10.1101/2023.03.30.23287948. Update in: Genet Med. 2024 Feb;26(2):101029. doi: 10.1016/j.gim.2023.101029. PMID: 37066232; PMCID: PMC10104222.

- Anne-Sophie Denommé-Pichon et Al, A Solve-RD ClinVar-based reanalysis of 1522 index cases from ERN-ITHACA reveals common pitfalls and misinterpretations in exome sequencing, Genetics in Medicine, Volume 25, Issue 4, 2023, 100018, ISSN 1098-3600,
- https://doi.org/10.1016/j.gim.2023.100018.

- Fiore, M., Giraudet, JS., Alessi, MC. *et al.* Emergency management of patients with Glanzmann thrombasthenia: consensus recommendations from the French reference center for inherited platelet disorders. Orphanet J Rare Dis 18, 171 (2023). https://doi.org/10.1186/s13023-023-02787-2

- Lennart F. Johansson et al, A unified data infrastructure to support large-scale rare disease research, medRxiv 2023.12.20.23299950; doi: ttps://doi.org/10.1101/2023.12.20.23299950

Orphanet, les codesORPHA et les ressources Orphanet ont été cités environ 365 fois en 2023.

7.5. Réseaux sociaux

L'équipe coordinatrice Orphanet tient une page Facebook (6 500 abonnés, et 6 000 'likes') et un compte Twitter (@orphanet : 6 479 abonnés) ainsi qu'une chaîne YouTube, Orphanet Tutorials. A Page LinkedIn est également disponible.

L'équipe Orphanet Italie tient également une page Facebook (17 000 abonnés) et une chaîne YouTube.

7.4. Événements

Orphanet a de nouveau été invité par EURORDIS à promouvoir l'événement annuel, Black Pearl Awards, qui se tient autour de la Journée des maladies rares, visant à reconnaître celles et ceux qui font la différence dans le domaine des maladies rares au quotidien. Orphanet a également contribué à l'examen des candidatures pour le prix Black Pearl scientifique.

8. L'équipe Orphanet en 2023

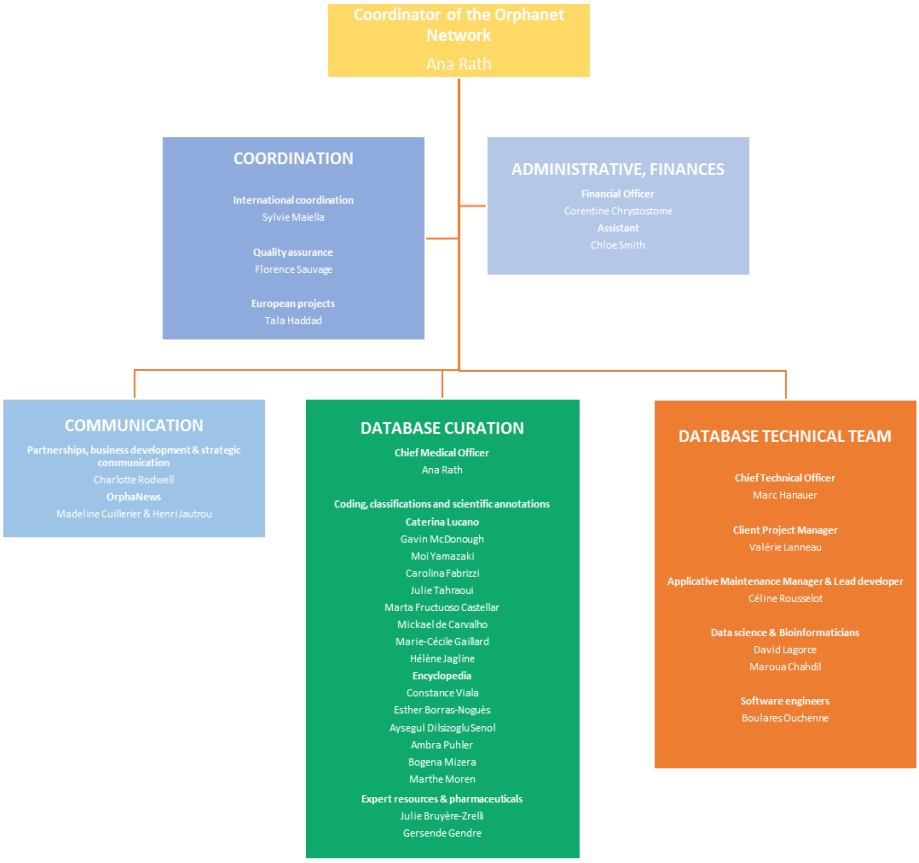


Figure 28. Organigramme fonctionnel d'Orphanet (Décembre 2023)

Equipes du réseau Orphanet par pays	
Arménie	
Center of Medical Genetics and Primary health care	
Kristine Hovhannesyan	Coordinateur
Tamara Sargsyan	Information Scientist
Autriche	
Medizinische Universitat Wien	
Till Voigtlander	Coordinateur
Ursula Unterberger	Project Manager

Belgique	
Sciensano	
Olivier Deyvust	Coordinateur
Kim Van Roey	Translator
Annabelle Calomme	Information Scientist
Bulgarie	
Bulgarian association for Promotion and Education and Science	
Rumen Stefanov	Coordinateur
Eva Popova	Information Scientist
Georgi Stefanov	Project Manager
Konstantin Dimitrov	Information Scientist
Suisse	
CMU Institute of Medical Genetics- Geneva university Hospital	
Loredana D'Amato Sizonenko	Coordinateur
Martin Arles	Information Scientist
Béatrice Geissbuhler	Information Scientist
République tchèque	
Charles University Prague	
Milan Macek	Coordinateur
Marek Turnovec	Information Scientist
Allemagne	
BFarm	
Carina Thomas	Coordinateur
Kathrin Rommel	Project Manager
Kurt Kirch	Project Manager OD4RD
Sven Ruetz	Technical Support
Estonie	
University of Tartu	
Vallo Tillmann	Coordinateur
Sille Vahtra	Information Scientist
Spain	
CIBERER	
Francesc Palau	Coordinateur
Virginia Corrochano	Project manager
Elisa Checa	Information Scientist
María Elena Mateo	Information Scientist
Noeila Millan	Information Scientist
Finlande	
Tkl-THL	
Kääriäinen Helena	Coordinateur
Leena Toivanen	Information Scientist
Kanninen Anna	Information Scientist

France	
Inserm US14	
Julie Bruyère Zrelli	Information Scientist
Florence Sauvage	Information Scientist
Gersende Gendre	Information Scientist
Constance Viala	Information Scientist
Henri Jautrou	OrphaNews France
Royaume-Uni	
Public Health Institute	
Sarah Stevens	Coordinateur
Luke Willis	Information Scientist
Dean Ali	Information Scientist
Jeanette Aston	Information Scientist
Géorgie	
GeraD	
Tamari Rukhadze	Coordinateur
Oleg Kvlividze	Project Manager
Dodo Aglave	Information scientist
Dr Lali Margvelashvili	Advisor
Croatie	
Zagreb university	
Ingeborg Barisic	Coordinateur
Mijana Kero	Project Manager
Irelande	
National Centre for Medical genetics	
Eileen Treacy	Coordinateur
Debby Lambert	Information Scientist
Rita Marron	Information Scientist
Daniel Murphy	Bioinformatician
Israël	
Chaim Sheba Medical center	
Annick Raas- Rotshild	Coordinateur
Sarah Funtowiez	Project Manager
Italie	
The Bambin Gesù Children's Hospital	
Bruno Dallapiccola	Coordinateur
Rita Mingarelli	Project manager
Michele Nutini	Information Scientist
Serena Ciampa	Information Scientist
Japon	
Translational Research Informatics Center (TRI)	

Dr. Atsuhiko Kawamoto	Coordinateur
Keisuke Yuasa	Substitute
Mayuka Sugimoto	Project manager
Lituanie	
Center for Medical genetics-Vilnius University Hospital	
Birute Tumiene	Coordinateur
Evelina Vaiteniene	Information Scientist
Luxembourg	
Ministry of Health	
Silvana Masi	Coordinateur
Lettonie	
Childrens University Hospital	
Madara Auzenbaha	National Coordinatro
Gita Taurina	Information Scientist
Inese Ledina	Information Scientist
Ana Kursa	Information Scientist
Macédoine du Nord	
Research Centre for Genetic Engineering and Biothechnology "Georgi D.Efremov"	
Dijana Plaseska- Karanfilska	Coordinateur
Predrag Noveski	Information Scientist
Malte	
Ministry of Health	
Neville Calleja	Coordinateur
Francis Agius	Coordinateur
Pays-Bas	
NFU/Radboudumc	
Wendy van Zelst- Stam	Coordinateur
Judith Carlier De Leeuw Van Weenen	Information Scientist
Simone Dusseljee	Information Scientist
Norvège	
OUF-HS	
Stein Are Aksnes	Coordinateur
Lene Martinsen	Project Manager
Maria Emilie Gresslien	Information Scientist
Pologne	
Instytut Pomnick Centrum Zdrowia Driecka	
Krystyna Chrzanowska	Coordinateur
Agnieszka Madej-Pilarczyk	Information Scientist
Portugal	
DGS - Health General Directorate	

Carla Pereira	Coordinateur
Rui Gonçalves	Information Scientist
Cristina Rocha	Project manager
Roumanie	
Universitatea de Medicina si Farmacie Iasi	
Cristina Rusu	Coordinateur
Monica Panzariu	Information Scientist
Serbie	
Institute of molecular genetics and genetic engeineering- Belgrade University	
Maja Stojiljkovic	Project manager
Sara Stankovic	Information Scientist
Suède	
Karolinska Institutet	
Rula Zain	Coordinateur
Terese Boderus	Information Scientist
Slovénie	
University Medical Center Ljubljana	
Luca Lovrecic	Coordinateur
Nusa Trost	Information Scientist
Esada Keric	Information Scientist
Slovaquie	
Children's Hospital	
Gabriela Hrcková	Coordinateur
Turquie	
Institute for Public Health	
Ugur Ozbek	Coordinateur
Ilham Satman	Coordinateur
Omer Faruk	Information Scientist
Merve Yemenici	Information Scientist
Emrah Yucesan	Project Manager
Interlocuteur	
Argentine	
Ministry of Health	
Romi Armando	Coordinateur
Australie	
Office Population Health genomics	
TBA	Coordinateur
Tunisie	
Farhat HACHED University Hospital, Soussa	
Dorra H'MIDA-BEN BRAHIM	Coordinateur

Maroc	
Institut National d'Hygiène	
Abdelaziz Sefiani	Coordinateur
Imane Cherkaoui- Jaouad	Information Scientist
Information Scientist	
Chypre	
Cyprus Ministry of Health MMC	
Marios Antoniades	Coordinateur
Canada	
McGill University	

Figure 26 Organigramme (Décembre 2023)

Pour toute question ou suggestion, n'hésitez pas à nous contacter :
contact.orphanet@Inserm.fr

Éditrice en chef : Ana Rath ; *Rédactrice en chef* : Charlotte Rodwell ;
Rédactrice contributrice : Sylvie Maiella *Traductrice* : Bogena Mizera
Le format approprié pour citer ce document est le suivant :
Orphanet – Rapport d'Activité 2023 V1.1, Cahiers d'Orphanet, Série Comptes-rendus, Traduction octobre 2024

http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/RapportActivite_2023.pdf