

Manuel d'instructions pour le codage des cas de maladies rares en France

Version initiale
20/02/2017

PARTIE 1 – INTRODUCTION ET CONTEXTE	3
PARTIE 2 – DESCRIPTION DE LA NOMENCLATURE ET DE LA CLASSIFICATION ORPHANET	5
I. Objectifs et applications	5
II. Description de la nomenclature.....	5
1. La terminologie : terme principal, synonymes.....	5
2. Les concepts de maladie, groupes, catégories et sous-types.....	6
3. Relations avec d’autres nomenclatures, classifications et ressources	7
4. Descriptions des classifications Orphanet.....	8
5. Description sommaire des procédures de révision	9
PARTIE 3 – COMMENT UTILISER LA NOMENCLATURE ET LA CLASSIFICATION ORPHANET.....	11
I. Utilisation des termes pour le codage.....	11
1. Numéro ORPHA et code ORPHA	11
2. Utilisation des catégories d’organisation	12
PARTIE 4 — REGLES ET GUIDE POUR LE CODAGE DES CAS DE MALADIES RARES POUR L’EXPLOITATION NATIONALE.....	13
I. Les outils informatiques permettant le codage.....	13
1. Les codes permettant de représenter les maladies rares : les ORPHACODES	14
2. Les codes pour représenter des informations complémentaires	15
3. Les données à collecter : le Set de Données Minimum Maladies Rares (SDM-MR).....	17
4. Les outils pour collecter les données : DPI / BaMaRa	17
II. Les patients et les cas nécessitant un codage	18
III. Les informations à coder	19
1. Caractérisation du patient [codage obligatoire]	19
2. Statut du diagnostic [codage obligatoire pour les cas « <i>malades</i> »].....	19
3. Diagnostic de maladie rare [codage obligatoire pour les statuts « <i>suspecté</i> » et « <i>confirmé</i> » / codage possible pour le statut « <i>en cours</i> »].....	20
4. Informations complémentaires [codage recommandé]	20
IV. Protocole de codage	21
1. Protocole simple pour les données obligatoires	21
2. Protocole étendu pour les données complémentaires	22
3. Codage des comorbidités	23
4. Évolution du mode de confirmation du diagnostic.....	23
V. Principes de l’exploitation des données codées.....	26
1. Analyses locales au niveau d’un hôpital.....	26
2. Analyses régionales / nationales	26

Partie 1 – Introduction et contexte

Le plan national maladies rares (PNMR) 2011-2014 (prolongé jusqu'en fin 2016) vise, entre autres objectifs, à améliorer la connaissance du nombre et de la nature des maladies rares prises en charge dans les établissements de santé français. Dans ce cadre, il instaure notamment la création d'une banque nationale de données des maladies rares (BNDMR) et d'un système d'information dont l'objet est de recueillir dans le cadre du soin, un set minimum de données administratives, cliniques, puis à terme biologiques et thérapeutiques à des fins de santé publique, notamment de recherche épidémiologique.

Dans ce cadre, la Direction Générale de l'Organisation des Soins (DGOS) a confié à l'AP-HP la mise en œuvre de l'action A-1-4 du 2^e plan national maladies rares par une convention¹. L'action précitée vise à élaborer et déployer un système d'information commun aux établissements de santé, permettant la coordination et la fluidification du fonctionnement des filières de santé maladies rares et du travail en réseau (centres de référence maladies rares CRMR et centres de compétences CCMR). L'objectif est de documenter les modes de prise en charge et leur impact, de décrire la demande de soins et son niveau d'adéquation avec l'offre correspondante, de produire des connaissances médico-économiques sur les maladies rares, d'identifier au niveau national les patients susceptibles d'être éligibles pour l'essai clinique d'un médicament ou d'un dispositif médical, et enfin d'améliorer la connaissance épidémiologique des maladies rares dans certains cas.

La caractérisation des données à collecter (set minimum de données maladies rares) depuis tous les centres de référence et de compétence maladies rares sur le territoire a été validé par la DGOS en 2013. Le système d'information facilitant cette collecte sera déployé à partir du début de l'année 2017. L'obligation de participer à la BNDMR a été actée dans le cadre l'instruction DGOS/PF4/2016/11. Le contexte de cette mise en œuvre et des procédures relatives au codage des patients atteints de maladies rares et vus dans les CRMR et les CCMR sont détaillés dans ce manuel.

Ainsi, les centres de référence et de compétences maladies rares doivent, au cours de la prise en charge du patient, remplir une fiche maladie rare initiale, puis de suivi, permettant de colliger le set de données minimum maladies rares (SDM-MR) suivant le mode opératoire du recueil mis en œuvre dans leur hôpital (dossier patient informatisé, application de spécialité gérée par la DSI de l'hôpital ou BaMaRa si aucune application de ce dossier patient n'est compatible avec les flux de données de la BNDMR). Le recueil concerne tous les patients vus au titre de l'activité maladie rare du centre, qu'ils soient porteurs ou suspectés d'être porteurs d'une maladie rare et quelles que soient la cause et les conditions de leur prise en charge. Le champ exploré est large puisqu'il comprend toute prise en charge en consultation et en

¹ http://www.bndmr.fr/wp-content/uploads/2015/11/convention-BNDMR_DGOSetAPHP.pdf

hospitalisation (court et long séjours). Les avis d'expertise sur dossier sont pour le moment exclus du dispositif si les patients ne sont pas vus dans le cadre d'un centre maladies rares (ce point pourrait être révisé lorsque des outils de télé-expertise seront disponibles). Les données ainsi colligées permettront une mesure nationale plus fine de l'activité de prise en charge des centres maladies rares d'une part, et de participer à la surveillance épidémiologique nationale dans le cadre de la BNDMR selon les modalités d'inclusion définies par le comité scientifique de la BNDMR d'autre part.

Partie 2 – Description de la nomenclature et de la classification Orphanet

I. Objectifs et applications

La nomenclature Orphanet des maladies rares comporte un inventaire de maladies rares, selon la définition Européenne qui considère une maladie rare dès lors que sa prévalence est inférieure à 1/2000². Cet inventaire de maladies rares est organisé selon un système de classifications cliniques par anomalies de système (par ex : maladies neurologiques rares pour le système nerveux).

L'objectif de cette nomenclature est de permettre de répertorier les informations correspondantes à ces maladies, et d'être utilisée en tant que langage de référence commun à des bases de données de nature diverse : bases d'information, d'enregistrement (registres, dossiers patient) ou de recherche (corrélations génotype-phénotype...).

La nomenclature Orphanet est utilisée pour traduire le diagnostic des maladies rares en chiffres (le numéro ORPHA) de manière à faciliter la collecte, la recherche et l'analyse de données.

Elle est internationalement reconnue, à la fois dans les environnements de recherche notamment par IRDiRC (International Rare Diseases Research Consortium) que des environnements de santé, et a notamment fait l'objet d'une recommandation du Groupe expert des maladies rares de la Commission Européenne des maladies rares (CEGRD)³.

II. Description de la nomenclature

1. La terminologie : terme principal, synonymes

Chaque entité de la nomenclature Orphanet est définie par :

- **Un numéro ORPHA** : identifiant numérique unique, stable dans le temps et non réutilisable. Il est généré de manière aléatoire par la base de données.
- **Un terme principal** (terme préféré) : le nom le plus communément admis dans la communauté scientifique, d'après la littérature, ou bien le terme adopté par un comité *ad hoc* (consensus).

² Regulation of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:en:PDF>

³ [Recommendation on ways to improve codification for rare diseases in health information systems](http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/docs/recommendation_coding_cegrd_en.pdf) (12 November 2014) http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/docs/recommendation_coding_cegrd_en.pdf

- **Des synonymes** : termes parfaitement équivalents au terme principal. Le nombre de synonymes est indéfini. Les acronymes communément utilisés pour désigner la maladie sont inclus comme synonymes.

La nomenclature Orphanet est produite en anglais et traduite ensuite dans d'autres langues, dont le français.

2. Les concepts de maladie, groupes, catégories et sous-types

Le terme « maladie » comprend un ensemble hétérogène qui peut se décliner en :

- **Maladies** : altération de l'état de santé résultant d'un mécanisme physiopathologique, ayant une présentation clinique et une évolution homogènes et des possibilités thérapeutiques. Les anomalies du développement en sont exclues.
Exemple : ORPHA85438 Arthrite avec enthésite
- **Syndromes malformatifs** : ensemble d'anomalies morphologiques résultant d'une anomalie du développement impliquant plus d'un champ morphogénétique, indépendamment de la cause. Inclut les séquences et les associations.
Exemple : ORPHA808 Syndrome de Seckel
- **Syndromes cliniques** : ensemble de manifestations résultant d'une altération de l'état physiologique et pouvant se présenter au cours de maladies diverses.
Exemple : ORPHA95409 Insuffisance surrénalienne aiguë
- **Anomalies morphologiques** : ensemble d'anomalies morphologiques résultant d'une anomalie du développement impliquant un seul champ morphogénétique. Inclut des anomalies isolées et des variants anatomiques.
Exemple : ORPHA35099 Brachycéphalie isolée.
- **Anomalies biologiques** : altération des valeurs normales des paramètres biologiques.
Exemple : ORPHA168612 Déficit congénital en alpha-fœtoprotéine
- **Situations cliniques particulières définies au cours d'une maladie** : ensemble de manifestations constituant un sous-ensemble d'une maladie lors de circonstances particulières.
Exemple : ORPHA90066 Pneumonie due à une infection à Pseudomonas aeruginosa

Ces « maladies » sont organisées dans des classifications. A ces fins, les « maladies » sont organisées en groupes et divisées, si nécessaire, en sous-types. Groupes et sous-types sont donc également des entités de l'inventaire des maladies rares, et en possèdent les mêmes attributs (numéro ORPHA, nom principal, synonymes).

Il existe plusieurs types de sous-types de maladies :

- **Sous-types étiologiques** : sous-groupe d'une « maladie » défini par sa cause étant cliniquement identique à d'autres sous-types étiologiques pour la même entité.
Exemple : ORPHA98794 Syndrome d'Angelman dû à une délétion 15q11q13 d'origine maternelle
- **Sous-types cliniques** : sous-groupe d'une « maladie » défini par une présentation clinique distincte.
Exemple : ORPHA314911 Maladie de Canavan sévère
- **Sous-types histopathologiques** : sous-groupe d'une « maladie » défini par son aspect histopathologique distinct.
Exemple : ORPHA251601 Astrocytome fibrillaire

Les groupes, les différents types de « maladies » et les différents sous-types sont des annotations fournies avec la nomenclature Orphanet à des fins d'exploitation (www.orphadata.org).

Certains groupes sont en réalité des catégories qui servent à organiser les classifications, mais ne constituent pas des groupes homogènes au sens clinique. Ces catégories organisationnelles sont indiquées comme annotations dans la nomenclature à des fins d'exploitation. À titre d'exemple, « maladies neurologiques rares » est une catégorie organisationnelle tandis que « dystrophies musculaires des ceintures » est un groupe.

3. Relations avec d'autres nomenclatures, classifications et ressources

Les termes de la nomenclature Orphanet sont alignés avec d'autres terminologies médicales utilisées pour la codification des maladies ou bien dans des bases de données documentaires ou bien de recherche. L'alignement de la nomenclature Orphanet avec d'autres terminologies a pour but de contribuer à rendre la nomenclature ORPHA interopérable. Ces alignements font l'objet d'une mise à jour mensuelle (CIM10, OMIM) ou bien annuelle (UMLS, MeSH, MedDRA).

Les termes Orphanet sont alignés avec :

- Classification Internationale de Maladies de l'Organisation Mondiale de la Santé, CIM10, Version internationale, année 2016
- Classification Internationale de Maladies de l'Organisation Mondiale de la Santé, CIM11 (en cours de révision)
- Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM
- Métathésaurus de l'Unified Medical Language System, UMLS
- Medical SubHeadings, MeSH
- Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA

De plus, un accord de collaboration avec International Health Terminology Standards Development Organisation (IHTSDO) est en cours et aboutira à la production d'un fichier de transcodage entre Orphanet et SNOMED CT.

La relation entre deux termes (Orphanet - nomenclature cible) est qualifiée manuellement de manière à établir soit une correspondance exacte (les concepts de part et d'autre sont équivalents), soit une relation asymétrique (concept Orphanet plus large ou plus restreint que le concept dans la nomenclature cible). Ces relations sont disponibles en téléchargement sur Orphadata.

De plus, dans le cas de la CIM10, des annotations supplémentaires sont produites :

- Code spécifique (*specific code*): le terme correspondant à la maladie rare Orphanet possède un code spécifique dans la CIM10.
- Terme d'inclusion (*inclusion term*): le terme correspondant à la maladie rare Orphanet correspond à un terme inclus dans un code de la liste tabulaire de la CIM10, mais ne possède pas un code propre.
- Terme d'index (*Index term*): le terme correspondant à la maladie rare Orphanet correspond à un terme présent dans l'index de la CIM10, est absent de la liste tabulaire mais possède une référence à un code de cette liste fourni par l'index.
- Alignement attribué (*attributed by Orphanet*): le terme correspondant à la maladie rare Orphanet est totalement absent de la liste tabulaire et de l'index de la CIM10. Un alignement est fait par Orphanet en suivant des règles établies (http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Orphanet_ICD10_coding_rules.pdf)

4. Descriptions des classifications Orphanet

Orphanet a organisé les maladies, groupes et sous-types selon un système de classification visant à refléter l'aspect multidimensionnel des maladies rares. En effet, pour la plupart d'entre elles, plusieurs systèmes sont atteints sans que l'on puisse en privilégier au détriment d'un autre.

La classification Orphanet suit un critère clinique et est divisée par systèmes, correspondant de manière générale à l'organisation des grandes spécialités médicales. Par exemple, le système respiratoire donne lieu à la Classification Orphanet des maladies respiratoires rares, qui correspond à la pneumologie.

A l'intérieur de chaque classification clinique, les critères de classification adoptés varient en fonction du champ et collent à la manière dont chaque spécialité est organisée ou à la classification en usage dans ce champ. Aussi, des critères d'hérédité, anatomo-cliniques, d'imagerie, histologiques, voire mécanistiques peuvent être adoptés en fonction des pratiques.

Pour ce faire, des catégories sont créées de manière à organiser les différents groupes de maladies au sein d'une classification.

Chaque maladie peut être classée sous différentes catégories et dans différentes classifications par systèmes : c'est le principe de la poly-hiérarchie (ou poly-parenté).

Orphanet a procédé également à une "linéarisation" des maladies, en leur attribuant une classification préférentielle à des fins statistiques. Cette linéarisation est disponible au téléchargement sur Orphadata, ainsi que les règles ayant servi à la produire (http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Orphanet_linearisation_rules.pdf).

5. Description sommaire des procédures de révision

Aperçu de la méthodologie de révision.

La nomenclature et la classification Orphanet sont produites par une équipe composée de médecins et de scientifiques de l'Unité de Services 14 (US14) de l'Inserm. Sa production et sa mise à jour se fondent sur des publications scientifiques de journaux à comité de lecture et sur la consultation d'experts identifiés à l'échelle internationale pour les différents groupes de maladies selon une méthodologie établie. Les sources sont surveillées par une veille scientifique continue afin d'identifier :

- des maladies nouvellement décrites,
- des données récentes pouvant résulter en une modification de la définition, de la nomenclature ou de la classification des maladies existantes,
- des nouvelles classifications issues de consensus d'experts.

Un comité interne décide, après étude de la littérature et éventuellement consultation d'experts du domaine, de la création de nouvelles entités, de la modification de la nomenclature (termes principaux et/ou synonymes), de la modification de la façon dont une entité est classifiée, de la dépréciation ou de l'obsolescence d'une entité (voir plus bas). Les modifications sont intégrées dans la base de données et des contrôles qualité sont faits afin d'assurer la cohérence des données.

Les concepts d'obsolescence et de dépréciation

Dépréciation : Une entrée est dite dépréciée dans le cas où, ayant été considérée par le passé comme une entité clinique unique, devient, grâce à l'évolution des connaissances, partie d'une autre entité clinique. N'étant plus considérée comme une entité *per se*, ces maladies sont exclues de la nomenclature et des classifications Orphanet. Néanmoins, elles sont conservées dans les fichiers de téléchargement avec une relation (appelée *movedto*) qui les rattache à l'entité reconnue. Ce faisant, les dossiers ayant utilisé leur numéro ORPHA par le passé peuvent

être facilement requalifiés pour utiliser le numéro de l'entité reconnue. Les sources bibliographiques utilisées pour la prise de décisions sont renseignées dans les fichiers de téléchargement de la nomenclature.

Obsolescence : Des entités de la nomenclature peuvent être considérées obsolètes lors des révisions de la nomenclature ou des classifications. Il s'agit en général de la découverte d'erreurs dans la nomenclature (doublons) ou bien de catégories organisationnelles qui ne seraient plus utilisées après la révision d'une partie de la classification. Dans le premier cas, une relation est faite entre le doublon passé « obsolète » et l'entité qui est conservée de manière à pouvoir requalifier les dossiers qui auraient utilisé le premier numéro ORPHA non conservé (relation appelée *referred_to*). En revanche, dans le cas de catégories obsolètes, aucune relation n'est produite puisque ces catégories n'ont plus de correspondance dans la nomenclature et ne sont pas utilisables pour le codage (voir plus loin).

Les versions de la classification Orphanet et ses différents supports

La nomenclature et les classifications Orphanet suivent un cycle mensuel de révision. Les modifications sont introduites au fur et à mesure sur la version consultable sur le site Orphanet (www.orpha.net) dont la mise à jour est continue et l'usage est l'information des internautes.

La nomenclature est aussi publiée en format PDF en tant que liste alphabétique des termes (principaux et synonymes) en 8 langues tous les six mois à l'adresse : http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Liste_maladies_rares_par_ordre_alphabetique.pdf

En revanche, les révisions de la nomenclature et des classifications sont publiées sur la plateforme de téléchargement Orphadata (www.orphadata.org) le 1^{er} de chaque mois, la version étant identifiable par la datation du fichier (format XML).

La nomenclature est aussi disponible au sein de l'Orphanet Rare Diseases Ontology (ORDO) publiée deux fois par an, également disponible sur Orphadata, et dont les versions sont numérotées et les différentiels entre deux versions publiés (formats OWL et obo).

Partie 3 – Comment utiliser la nomenclature et la classification Orphanet

I. Utilisation des termes pour le codage

1. Numéro ORPHA et code ORPHA

Comme signalé précédemment, chaque entité de la nomenclature et classification Orphanet des maladies rares possède un identifiant unique, le numéro ORPHA, qui sert à identifier chacune des entités sans ambiguïté. Ce numéro ORPHA peut être utilisé pour identifier le diagnostic d'une maladie rare, d'un sous-type de maladie, voire d'un groupe clinique lorsqu'un diagnostic précis ne peut pas être établi avec certitude.

Lorsqu'un numéro ORPHA est utilisé pour la codification du diagnostic pour un patient particulier, on parle de code ORPHA. La définition de ce qu'est un code ORPHA est donc une définition conventionnelle d'usage.

En règle générale, les numéros ORPHA des « maladies » (c'est-à-dire des entités n'étant ni groupes cliniques ni sous-types de maladie) sont des codes ORPHA (aussi appelés ORPHACODES). Certains groupes cliniques, à l'exclusion de catégories, peuvent également être utilisés pour la codification, ainsi que les sous-types de maladies, pour affirmer un diagnostic plus précis (par exemple, sous-type génétique).

L'identification du code ORPHA peut se faire en utilisant les différents supports décrits plus haut, et plus particulièrement la recherche par termes principaux ou synonymes dans le site Orphanet ou dans la liste alphabétique des maladies publiée en format imprimable (PDF) tous les 6 mois. Cependant, les différences de dates de mise à jour de ces différents supports doivent être prises en compte.

Le site Orphanet, ainsi que l'application LORD qui sert à visualiser les classifications, permet une recherche par groupes ou catégories (voir paragraphe suivant) permettant de retrouver en parcourant les classifications.

Enfin, des outils ont été développés par la BNDMR qui utilisent les alignements faits par Orphanet avec d'autres terminologies, avec des gènes (nomenclature HGNC) ou encore avec des phénotypes (Human Phenotype Ontology, HPO) afin d'identifier un numéro ORPHA en partant d'autres vocabulaires (voir Partie 4).

2. Utilisation des catégories d'organisation

Les catégories n'étant que des regroupements organisant la structure de la classification, elles ne se prêtent pas à l'affirmation d'un diagnostic de maladie rare et ne sont pas dès lors destinées à être utilisées pour le codage. Elles peuvent en revanche orienter l'utilisateur vers un système ou un groupement afin d'identifier le code ORPHA le plus approprié, ou bien, être utilisées pour une première classification d'un malade dont la procédure diagnostique est en cours et un diagnostic n'a pas encore pu être affirmé.

Partie 4 — Règles et guide pour le codage des cas de maladies rares pour l'exploitation nationale

Bien qu'ayant une perspective principale visant à améliorer la connaissance épidémiologique de toutes les maladies rares, la caractérisation des cas de maladies rares (MR) vus au sein des centres MR français répond à un double objectif : permettre de rendre compte de l'activité MR des centres labellisés et faciliter la mise en œuvre d'études nationales telles que décrites précédemment.

La perspective du codage reste ici différente de celle en vigueur dans le cadre du PMSI, qui vise à établir des procédures permettant la tarification à l'activité.

Cette caractérisation est donc réalisée par attribution aux patients de codes de maladies (les ORPHACODES), décrivant la maladie rare suspectée ou diagnostiquée, ou bien par la description d'un tableau de signes cliniques, d'informations génétiques selon les cas et les réseaux. Ce guide présente les outils et les règles de cette activité de codage relative à la mesure d'activité d'un centre et relative à l'exploitation nationale pour la BNDMR.

I. Les outils informatiques permettant le codage

Les outils permettant la caractérisation des patients et des cas de MR vus dans les centres (CRMR/CCMR) ont les objectifs suivants :

1. Représenter les maladies, les signes ainsi que d'autres notions médicales permettant de décrire les cas (par exemple les gènes dans le cas des maladies rares de cause génétique). **Il s'agit des ressources terminologiques**, comme par exemple la Classification Internationale des Maladies 10^e éd. (CIM-10) ou la nomenclature Orphanet (les ORPHACODES).
2. Assister les professionnels de santé pour trouver les codes. **Il s'agit des outils d'aide au codage**, comme par exemple l'outil en ligne LORD (*Linking Opendedata for Rare Diseases*) ou d'autres outils intégrés au système d'information de l'établissement de santé (par exemple ORBIS à l'APHP).
3. Assister les professionnels de santé pour la collecte structurée des données. **Il s'agit du dossier patient informatisé (DPI) ou de tout autre système d'information compatible avec BaMaRa**. Cette collecte de données est par exemple supportée par la « fiche maladie rare » déjà intégrée dossier patient d'ORBIS à l'APHP, qui assure la collecte du set de données minimum maladies rares (SDM-MR).

4. Exploiter ces données pour réaliser des analyses épidémiologiques nationales ou au niveau des centres MR. **Il s'agit de méthodes d'analyse et de regroupement de cas selon différentes catégories**, comme par exemple les catégories définies par la classification Orphanet ou encore les catégories de la CIM-10 (cf. section sur l'exploitation des données, page 26.)

1. Les codes permettant de représenter les maladies rares : les ORPHACODES

Les ORPHACODES⁴ sont les codes permettant l'identification des maladies référencées par Orphanet et sont les seuls utilisés pour coder les maladies rares dans le cadre de cette instruction de codage. L'ensemble des ORPHACODES utilisables en situation de codage a été validé par les filières de santé MR, en fonction de leur pratique du codage avec les classifications d'Orphanet. Ces codes représentent ainsi le niveau minimum de précision du codage des maladies pour des cas de maladies rares.

Les grandes catégories de maladies ne font pas partie des ORPHACODES, étant trop générales (imprécises) pour décrire les cas. Certaines maladies comportent plusieurs formes clinico-biologiques appelées « sous-types » ; chaque sous-type est donc associé à un ORPHACODE différent de celui de la maladie, ces codes permettant une précision plus importante du codage des cas. La Figure 1 illustre le niveau de précision des ORPHACODES parmi les différentes entités Orphanet.

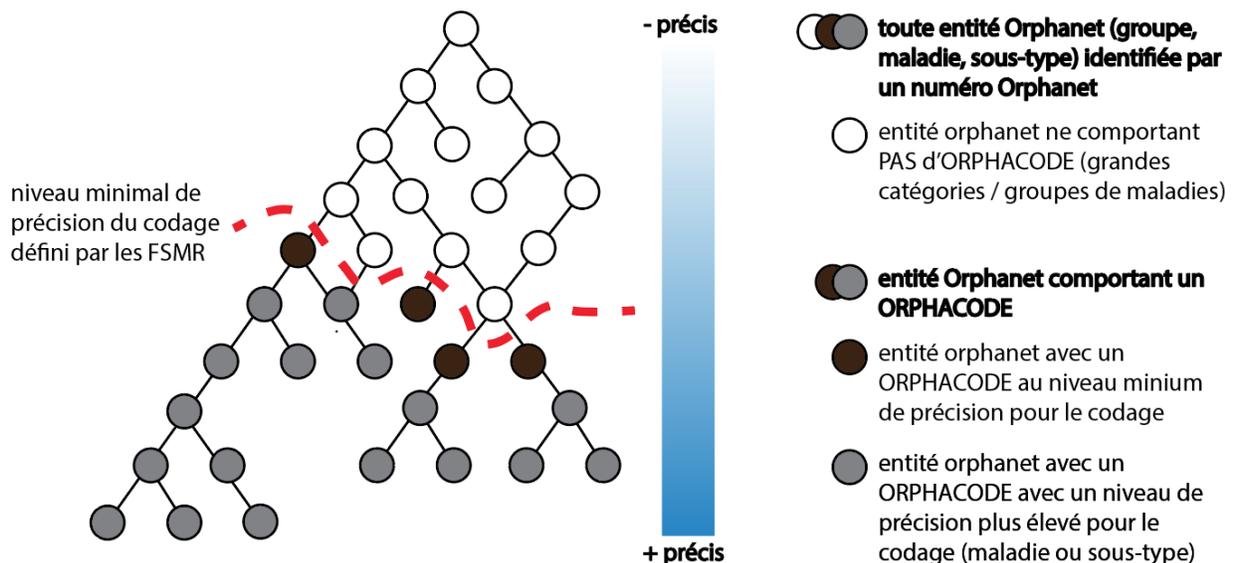


Figure 1 - Entités Orphanet et ORPHACODES.

⁴ Cf. partie 3 de ce guide pour la définition des ORPHACODES et le détail de leur sélection par les filières de santé maladies rares (FSMR)

En pratique, la liste des codes compatibles pour l'acte de coder est défini par les filières sur la base de propositions d'Orphanet. Le niveau de précision du codage requis parmi les ORPHACODES doit être défini par la filière ou le CRMR s'il diffère (plus précis) du niveau national minimum requis dans des instructions spécifiques. Celles-ci doivent rester compatibles avec le niveau national quoiqu'il arrive.

La liste officielle des codes utilisables à un temps T est validée et distribuée par la BNDMR afin de garantir une comparabilité des données.

Comment trouver un code de maladie [ORPHACODE] :

L'accès direct à des fonctionnalités de recherche des maladies via les libellés de celles-ci ou les ORPHACODES sont directement intégrés dans votre outil de saisie des données disponible dans le centre MR (CCMR/CRMR) : le dossier patient informatisé ou BaMaRa le cas échéant. La version en vigueur de la nomenclature intégrée doit être mise à jour conformément aux distributions de celle-ci émises par la BNDMR (en lien avec Orphanet).

Alternativement, l'outil LORD (<http://lord.bndmr.fr>) de navigation de la classification Orphanet, utilisant les alignements de nomenclatures et de gènes produits par Orphanet, permet de rechercher une maladie par mots-clés (nom de syndrome, localisation anatomique, gène impliqué...) couplée à une navigation selon des hiérarchies de maladies (anomalies cardiaques rares, ...).

2. Les codes pour représenter des informations complémentaires

Les ORPHACODES permettent de décrire les maladies rares connues, mais ils ne permettent pas toujours la description précise des phénotypes ou des variations génétiques. Il peut être important de renseigner ce type d'informations complémentaires pour caractériser plus spécifiquement les cas de maladies rares. Ce besoin survient en particulier lorsqu'une maladie présente une forme clinico-biologique particulière qui n'est pas un sous-type habituel de la maladie ou encore lorsqu'aucune maladie n'a pu être identifiée chez le patient.

Dans certains cas (1 cas sur 2 environ pour les anomalies du développement), il est entendu qu'il n'existera pas d'ORPHACODE pour caractériser le malade. Une telle situation peut survenir lorsqu'une maladie est nouvelle⁵, et dans ce cas un code sera proposé lors d'une prochaine version des ORPHACODES. Dans d'autres cas, le diagnostic n'est pas déterminé parce qu'aucune maladie n'a pu être identifiée chez le patient. Dans ces deux situations, le diagnostic est considéré comme « *non déterminé* » et il est alors proposé en alternative aux ORPHACODES

⁵ Les centres MR demandeurs de code manquant pourront faire une demande d'ajout de code après d'Orphanet : <https://curation.orphanet.org/>

d'utiliser des descripteurs complémentaires pour caractériser le malade. Ces descripteurs complémentaires proviennent de terminologies internationales de référence pour la description des anomalies phénotypiques et des localisations génétiques. **L'utilisation de ces descripteurs complémentaires n'est PAS OBLIGATOIRE**, elle est néanmoins recommandée pour les cas de diagnostic « *non déterminé* » ou en cas de forme atypique de maladie rare. Il est entendu que la possibilité d'utilisation de ces descripteurs complémentaires au sein des dossiers patients informatisés dépend des éditeurs de logiciels métiers ou des DSI locales.

L'utilisation de ces descripteurs complémentaires peut être par ailleurs nécessaire pour établir des corrélations⁶ entre les génotypes et les phénotypes des cas, ce qui est particulièrement crucial dans les situations où le diagnostic de MR est « *non déterminé* » ou en cas de forme atypique. De plus, l'utilisation de descripteurs complémentaires « standards », c'est-à-dire partagés par différentes bases de données, est une condition permettant une interopérabilité de ces bases. L'interopérabilité qui permet une mutualisation des cas, ouvre de meilleures opportunités pour établir des corrélations entre génotypes et phénotypes fiables. Il s'agit à ce jour d'un des enjeux majeurs de la nouvelle génétique, par exemple pour l'interprétation des différents types de variants génétiques identifiés par ses nouvelles techniques.

Il existe un grand nombre de terminologies proposant ces descripteurs complémentaires pour la représentation des phénotypes, la représentation des entités génétiques, représentation de groupes de maladies. Les terminologies proposant ces descripteurs complémentaires qui sont compatibles avec la BNDMR sont actuellement les suivantes :

- La terminologie retenue pour la description des phénotypes cliniques est HPO⁷ (*Human Phenotype Ontology*). Il s'agit d'une ontologie comportant des codes permettant la description des phénotypes humains (> 11,000 termes). Elle est développée par l'université de la Charité à Berlin, internationalement reconnue dans le monde scientifique et n'implique pas de licence payante pour son utilisation.
- La terminologie retenue pour la description des gènes est HGNC⁸ (*HUGO Gene Nomenclature Committee*) qui est la nomenclature internationale de référence pour les gènes.
- Les terminologies retenues pour la description des groupes de maladies sont principalement la CIM-10 et les entités des classifications Orphanet qui ne comportent pas d'ORPHACODE proprement dit, mais uniquement un numéro ORPHA (cf. Partie 3).

⁶ <http://www.matchmakerexchange.org>

⁷ <http://human-phenotype-ontology.github.io/about.html>

⁸ <http://www.genenames.org/about/overview>

Outre HPO, HGNC, CIM-10 et Orphanet, d'autres terminologies comportent des descripteurs complémentaires potentiellement utiles à description des phénotypes, notamment dans le cas particulier où le patient est un fœtus. Cette situation est courante en cas de consultation génétique en cours de grossesse ou encore en cas de consultations de génétique suite à un examen fœtopathologique après une interruption de grossesse. Dans ces cas, les terminologies étudiées pour une compatibilité future avec la BNDMR sont l'ADICAP et le CFEF.

- [ADICAP] – Le thésaurus de l'Association pour le Développement de l'Informatique en Cytologie et en Anatomie Pathologiques pour les phénotypes en fœtopathologie.
- [CFEF] – Le thésaurus / ontologie du Collège Français d'Échographie Fœtale pour phénotypes en imagerie fœtale (échographie prénatale).

Attention : ces terminologies ne sont pas aujourd'hui prises en compte dans le cadre de l'interopérabilité avec les dossiers patients informatisés car trop spécifiques.

3. Les données à collecter : le Set de Données Minimum Maladies Rares (SDM-MR)

Les données à recueillir pour les patients malades ont été définies par le Set de Données Minimum Maladies Rares (SDM-MR)⁹ ; c'est donc dans ce cadre que le recueil doit s'effectuer. L'ensemble des items du SDM-MR devra être renseigné pour décrire les cas de maladies rares. Les items 9 et 10 du SDM (cf. Figure 2) représentent les variables du recueil pour qui sont décrits en détail dans ce guide de codage. Ces variables représentent le diagnostic et la confirmation du diagnostic de maladie rare¹⁰.

4. Les outils pour collecter les données : DPI / BaMaRa

Les données doivent être saisies dans une application compatible avec la BNDMR. A savoir, une application mettant en œuvre les éléments nécessaires à la saisie du Set de données minimum maladies rares et les outils d'extraction de données vers la BNDMR (éventuellement via BaMaRa). Les outils compatibles sont généralement les dossiers patients informatisés de votre hôpital.

BaMaRa est une application web¹¹ offrant un outil sécurisé de saisie de données maladies rares (le cas échéant) et une interface permettant de les suivre et de les exploiter. Elle s'adresse en priorité aux centres de référence et aux centres de compétences maladies rares en France. Elle permet de recueillir dans le cadre du soin, un set minimum de données pour tous les patients atteints de maladies rares.

⁹ La version 1.09.4 du SDM MR est disponible à l'adresse suivante : http://www.bndmr.fr/wp-content/uploads/2017/01/Set-de-donnees-minimum-national-maladies-rares_v1.09.4.pdf

¹⁰ http://www.eucerd.eu/wp-content/uploads/2015/03/WP8_Registries_MDS.pdf

¹¹ <http://bamara.bndmr.fr/>

BaMaRa est mise à disposition par l'AP-HP dans chaque établissement de santé partenaires du projet suite à la signature de la convention cadre.

L'application permet un recueil longitudinal de données de soin, soit en saisie directe (mode autonome), soit grâce à l'interopérabilité avec le dossier patient informatisé (DPI) de l'Hôpital (mode connecté). Ces deux modes de recueil pourront être complémentaires : les données du dossier patient du DPI envoyées à BaMaRa pourront être complétées dans un second temps dans l'application si certains items n'ont pas pu être recueillis dans le dossier patient informatisé (DPI).

Les informations recueillies s'appuient sur des standards de codage en e-Santé et des vocabulaires partagés, afin de garantir un haut niveau d'interopérabilité nationale et internationale. Cela facilitera la standardisation de la saisie des données, leur partage, leur échange ainsi que leur analyse. BaMaRa utilise notamment la terminologie des maladies rares définie par Orphanet.

9. Diagnostic	Information nécessaire pour toute étude épidémiologique ou d'identification de patients MR pour la recherche clinique	9.1	obligatoire		Statut actuel du diagnostic	Quel est le statut du diagnostic ?	En cours Probable Confirmé Non déterminé Inclassable	Soumis aux critères d'inclusion
		9.2	obligatoire si diagnostic confirmé ou probable		Diagnostic de la maladie rare	Diagnostic du (de la) patient(e), évalué dans le Centre MR	Code Orphanet	Soumis aux critères d'inclusion
		9.3	optionnel		Signes complémentaires associés à la MR	Diagnostic(s) phénotypique(s) du (de la) patient(e), évalué dans le Centre MR	Code HPO et CIM10	Soumis aux critères d'inclusion
		9.3 bis	optionnel		Signes inhabituels associés à la MR	Signe(s) inhabituel(s) associé(s) au diagnostic de la maladie rare, évalué dans le Centre MR	Code HPO et CIM10	Soumis aux critères d'inclusion
		9.4	optionnel		Cas sporadique ou familial	Le cas est-il isolé ou familial au moment de l'observation (évalué par le professionnel de santé) ?	Sporadique Familial	Soumis aux critères d'inclusion
10. Confirmation du diagnostic	Informations nécessaires pour apprécier les techniques utilisées pour établir des diagnostics MR	10.1	obligatoire		Investigations réalisées	Type(s) de méthode(s) de confirmation du diagnostic ou d'investigation(s) utilisée(s)	Clinique Test génétique Biochimique Biologie Imagerie Autre	Soumis aux critères d'inclusion
		10.2 (cond 10.1)	obligatoire		Techniques sur lesquelles repose le diagnostic	Préciser la(les) technique(s) sur laquelle (lesquelles) repose le diagnostic.	Chromosomique (caryotype standard, FISH) ACPA (CCH-Array, ...) Séquençage ciblé Séquençage non ciblé Autre	Soumis aux critères d'inclusion
	Information nécessaire pour toute étude épidémiologique ou d'identification de patients MR pour la recherche clinique	10.3	optionnel		Gènes	Quel(s) gène(s) est (sont) associé(s) au diagnostic de la maladie rare ?	Nomenclature HGNC	Soumis aux critères d'inclusion
		10.3 bis	optionnel		Autres descriptions génétiques	Mutations en cause ou autres descriptions génétiques ?	Texte libre	Soumis aux critères d'inclusion
		10.4	obligatoire si diagnostic confirmé		Sujet apparemment sain	Le sujet, porteur de la mutation, est-il apparemment sain ? (porteur sain)	Oui Non	Soumis aux critères d'inclusion

Figure 2 - Set de Données Minimum Maladies Rares - Groupes d'items 9 et 10 (v1.09.4)

II. Les patients et les cas nécessitant un codage

Tout patient pris en charge dans un centre MR doit être l'objet d'un recueil standardisé d'information. Les patients doivent tout d'abord être caractérisés comme malade ou non-malade au niveau du dossier patient ou d'une application compatible avec BaMaRa, ceci afin de pouvoir caractériser l'activité MR du centre.

Dans le cadre de l'activité de conseil génétique, il est possible que le sujet de la prise en charge soit un fœtus. Dans ce cas, le cas doit bien être identifié comme distinct du dossier de la mère, selon les modalités prévues dans le cadre d'interopérabilité national publié. Les règles de codage des cas selon le SDM MR s'appliquent également dans cette situation.

NB. La caractérisation des cas lors d'une activité de télé-expertise est pour le moment en dehors du présent dispositif.

III. Les informations à coder

1. Caractérisation du patient [codage obligatoire]

- **Malade / Non Malade** : Le patient est vu dans le cadre du centre de référence ou de compétence maladie rare. Il est référencé comme malade si la prise en charge le concerne et qu'une investigation afin d'établir son diagnostic ou d'effectuer son suivi thérapeutique est en cours. Il est référencé comme non-malade dans le cas où le diagnostic est infirmé ou qu'il n'y a pas de suspicion de maladie rare. Dans ce cas, l'activité d'expertise ou menant à l'infirmation du diagnostic suspecté est décomptée au niveau local (dossier patient) selon les règles de comptabilisation en vigueur.
- **Si ne patient est apparemment sain (cas des « porteurs sains »)** : le patient sera malgré tout codé comme « *malade* » et les informations relatives à la maladie et aux gènes pourront être saisies selon les modalités décrites dans les paragraphes suivants. Le fait d'être porteur sain de la mutation est renseigné dans la rubrique 10.4 du MDS (cf. figure 2).

2. Statut du diagnostic [codage obligatoire pour les cas « *malades* »]

Il existe quatre niveaux d'assertion diagnostique pour renseigner le statut du diagnostic. Ces niveaux, correspondant à l'item 9.1 du SDM MR, sont les suivants :

- **Initial / en cours** : Le diagnostic est en cours, en phase précoce d'investigation. Aucun résultat d'examen n'est encore revenu. Le niveau de confiance est nul ou très faible. Les codes de maladies éventuels ne seront **pas pris en compte** pour les analyses épidémiologiques au niveau national mais pourront servir à la mesure de l'activité ou afin d'établir un indicateur sur le délai au diagnostic.
- **Suspecté / probable** : L'hypothèse diagnostique est vraisemblable compte tenu des données disponibles. Cependant, l'ensemble des signes ou analyses nécessaires pour affirmer le diagnostic ne sont pas réunis pour qu'il puisse être confirmé à ce jour. Selon les études et les réseaux, ces cas pourront être intégrés dans des études spécifiques.

- **Confirmé** : Le diagnostic posé a été confirmé. Dans ce cas, la méthode de confirmation est obligatoirement renseignée selon une des catégories de la section 10 du SDM MR (voir figure 2 de ce guide).
- **Non déterminé** : Le médecin suspecte une maladie rare, mais il ne peut pas y associer d'entité diagnostique précise. Cela peut être dû à l'absence (ou l'indisponibilité) d'examens diagnostiques, ou à des examens non contributifs. Les investigations sont terminées ou impossibles à réaliser. Dans tous les cas, ces investigations n'ont pas permis de situer le diagnostic parmi les ORPHACODES. Des descripteurs complémentaires pourront être utilisés afin de situer le cas sur le plan phénotypique ou génotypique.

NB. Plusieurs diagnostics peuvent être associés un même patient, avec des niveaux d'assertion différents.

3. Diagnostic de maladie rare [codage obligatoire pour les statuts « *suspecté* » et « *confirmé* » / codage possible pour le statut « *en cours* »]

Le diagnostic de maladie rare, pour les statuts différents de « *non déterminé* » ou « *en cours* » doit être décrit par un ORPHACODE. Il est recommandé d'utiliser des outils d'aide au codage afin d'identifier l'ORPHACODE le plus pertinent pour coder le cas. Le principe général de ces outils est de proposer une interface de recherche de code par un moteur de recherche, idéalement couplé à une navigation dans des classifications de maladies. Ces outils peuvent être intégrés au DPI ou bien être indépendants de celui-ci.

4. Informations complémentaires [codage recommandé]

Les informations complémentaires pour la description des malades sont codées à l'aide de descripteurs complémentaires issus de terminologies présentées dans les paragraphes précédents de ce guide. Ces éléments complémentaires et les terminologies immédiatement compatibles avec la BNDMR sont les suivants :

Les phénotypes – HPO

Cette terminologie permet de décrire les phénotypes cliniques. Les descripteurs d'HPO permettent de compléter un diagnostic de maladie rare « *en cour* », « *suspecté* » ou « *confirmé* » pour fournir une description clinique détaillée d'un malade ou pour préciser des formes particulières de la maladie. HPO permet également de caractériser les phénotypes cliniques dans les cas de diagnostic « *indéterminé* ».

Les gènes – HGNC

Cette terminologie permet de décrire le(s) gène(s) impliqué(s) dans la maladie rare selon les standards internationaux.

Les groupes de maladies – Classifications Orphanet et CIM-10

Ces terminologies permettent de décrire des malades atteints de manifestations rares de maladies non rares (ou maladies « communes ») en leur attribuant un code de maladie « commune » provenant de la CIM-10 par exemple.

Elles permettent également de décrire des malades avec des descripteurs plus généraux (donc moins précis) ou des descripteurs hétérogènes provenant des « groupes » de maladies définis dans les classifications Orphanet par exemple (cf. Partie 2).

IV. Protocole de codage

Nous distinguons dans cette partie deux versions du protocole de codage. La version « protocole simple » décrit comment effectuer le codage réglementaire minimal. Une version « protocole étendu » permet un codage plus large, répondant aux besoins spécifiques (par exemple décrire des phénotypes ou encore coder avec des noms de gènes) à certains centres MR ou dans certains cas.

1. Protocole simple pour les données obligatoires

Le protocole de codage simple commence dès la prise en charge d'un patient dans un centre MR. Ce protocole est représenté graphiquement dans la Figure 3 et comporte les étapes suivantes :

- 1- Caractérisation du patient
- 2- Caractérisation du statut du diagnostic si le patient est un malade
 - Si le diagnostic est « *confirmé* » ou « *probable* », attribuer un ORPHACODE au cas et lister les types d'investigations réalisés (modes/méthodes de confirmation)
 - Si le diagnostic est « *non déterminé* », lister les types d'investigations réalisés (modes/méthodes de confirmation)

Les éléments pour décrire les investigations réalisées pour l'enquête diagnostique comportent des types d'investigations réalisées (item 10.1 du SDM MR) et, uniquement pour les cas de diagnostic par test génétique, le détail de la technique utilisée (item 10.2 du SDM MR). Les

types d'investigations devront obligatoirement être renseignées pour les diagnostics de statuts « *confirmé* » et « *non déterminé* ».

Les 6 options pour décrire les types d'investigations réalisées sont les suivantes :

- **clinique** : L'examen repose sur des symptômes présentés par le patient et la prise en compte de son état général.
- **test génétique** : Tout examen de biologie moléculaire ou de cytogénétique pour rechercher des anomalies sur le matériel génétique (chromosomes, gènes...)
- **biochimique** : Analyse des substances chimiques contenues dans le sang, les urines, les sécrétions, etc.
- **biologique** : Tout autre examen biologique ne référant pas à un test génétique ou à la biochimie.
- **imagerie** : Toute présentation visuelle des structures ou des fonctions des organes ou des tissus en vue d'une évaluation diagnostique. L'imagerie comprend entre autres la radiologie (X, IRM, scintigraphie, échographie), la fœtopathologie, l'anatomopathologie (macro, microscopie) et l'ultramicroscopie.
- **autre** : Tout autre examen non classable dans les modes de confirmation de diagnostic cités plus haut, à préciser dans le champ texte.

La technique sur laquelle repose les diagnostics par test génétique doit être décrite selon une des 5 possibilités suivantes :

- **chromosomique (caryotype standard, FISH)**: techniques de cytogénétique conventionnelle (caryotype) ou de cytogénétique moléculaire (FISH)...
- **ACPA (CGH-Array, ...)** : Analyse Chromosomique sur Puce à ADN
- **séquençage ciblé (1 ou plusieurs gènes)**: méthode de séquençage permettant d'étudier un ou plusieurs gènes de manière ciblée
- **séquençage non ciblé (Mendéliome, Exome, Génome)** : méthodes de séquençage recherchant une anomalie sur une large portion du matériel génétique.
- **autres méthodes** : Toute autre méthode non citée plus haut.

2. Protocole étendu pour les données complémentaires

Le protocole de codage étendu commence dès la prise en charge d'un patient dans un centre MR. Ce protocole est représenté graphiquement dans la Figure 4 et comporte les étapes suivantes :

1- Caractérisation du patient

- 2- Caractérisation du statut du diagnostic si le patient est un malade
 - Si le diagnostic est « *confirmé* » ou « *probable* », attribuer un ORPHACODE au cas
 - Si le diagnostic est « *confirmé* », lister les types d'investigations réalisés (modes/méthodes de confirmation du diagnostic)
 - Si le diagnostic est « *probable* », lister les types d'investigations réalisés (modes/méthodes de confirmation du diagnostic)
 - Si le diagnostic est « *initial / en cours* », attribuer un ORPHACODE au cas si possible
- 3- Caractériser le cas à l'aide de descripteurs complémentaires
 - Descripteurs phénotypiques / génotypiques / groupes de maladies
 - Possible pour tous les statuts du diagnostic
 - Recommandé pour les cas « *non déterminé* »

3. Codage des comorbidités

Les « situations cliniques rares » correspondant à des formes rares de maladies non rares sont référencées par Orphanet, permettant leur codage par les ORPHACODES comme cela a été précédemment décrit dans ce guide.

Par ailleurs, dans la situation où un malade présente plusieurs maladies rares, il est nécessaire de renseigner (de coder) l'ensemble des diagnostics correspondant au malade. Dans l'outil BaMaRa, par exemple, il est possible de coder plusieurs maladies en suivant l'ensemble des étapes du protocole de codage.

4. Évolution du mode de confirmation du diagnostic

Dans certaines situations, les investigations réalisées pour l'enquête diagnostique et en particulier la méthode de confirmation du diagnostic (clinique, imagerie, génétique moléculaire...) peut évoluer dans le temps. En effet, un diagnostic peut être confirmé sur un mode clinique puis, secondairement et possiblement des années plus tard, être confirmé par une technique de biologie moléculaire. Par conséquent, il appartient aux CRMR de maintenir à jour les évolutions éventuelles des investigations réalisées.

Il est important de rappeler que, pour une maladie génétique dont le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une mutation précise, la méthode de confirmation de référence implique une méthode de biologie moléculaire. **Lorsqu'un diagnostic est confirmé par une méthode donnée, cela signifie que du point de vue médical, la méthode en question est suffisante pour affirmer le diagnostic.**

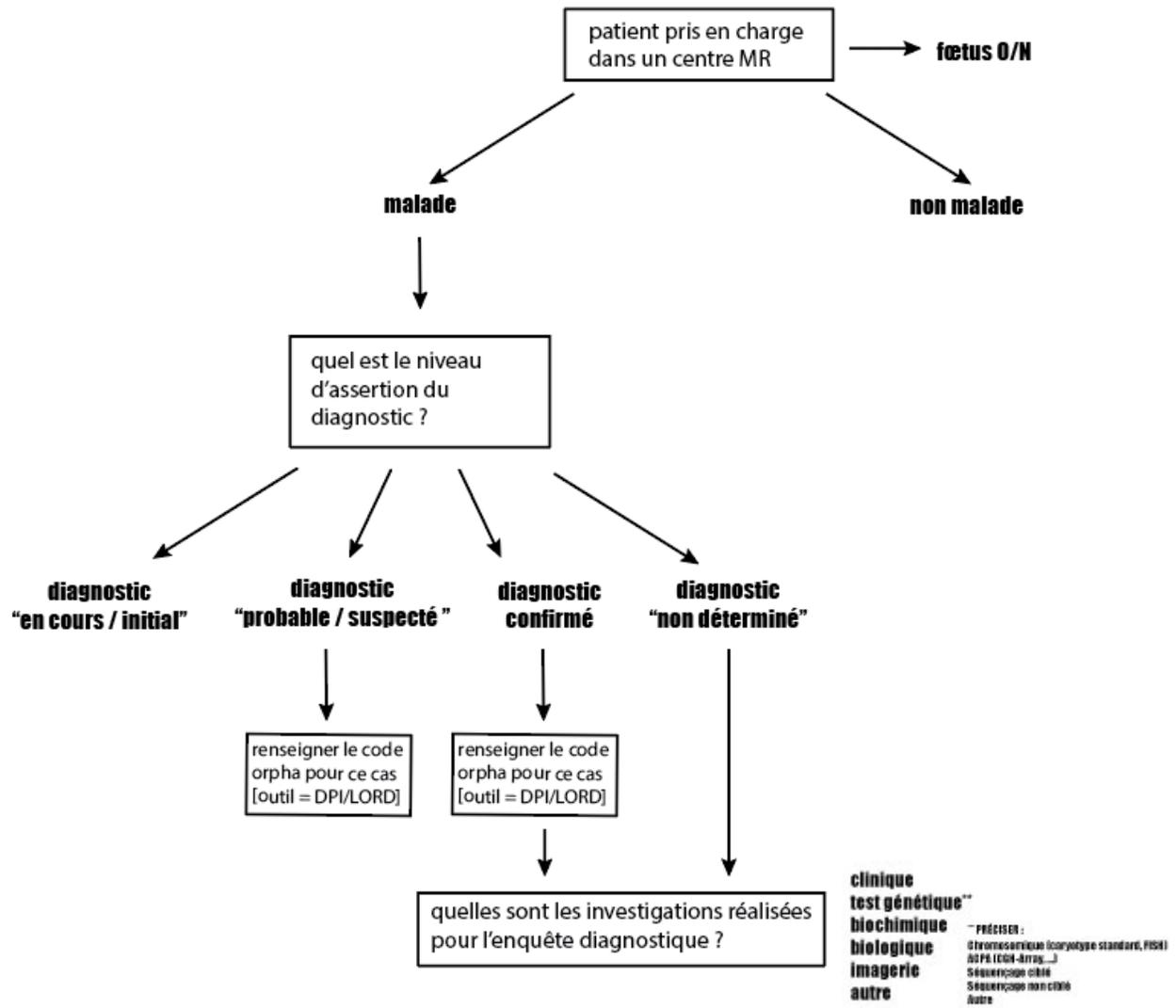


Figure 3. Protocole simple de codage des patients et des cas de maladies rares

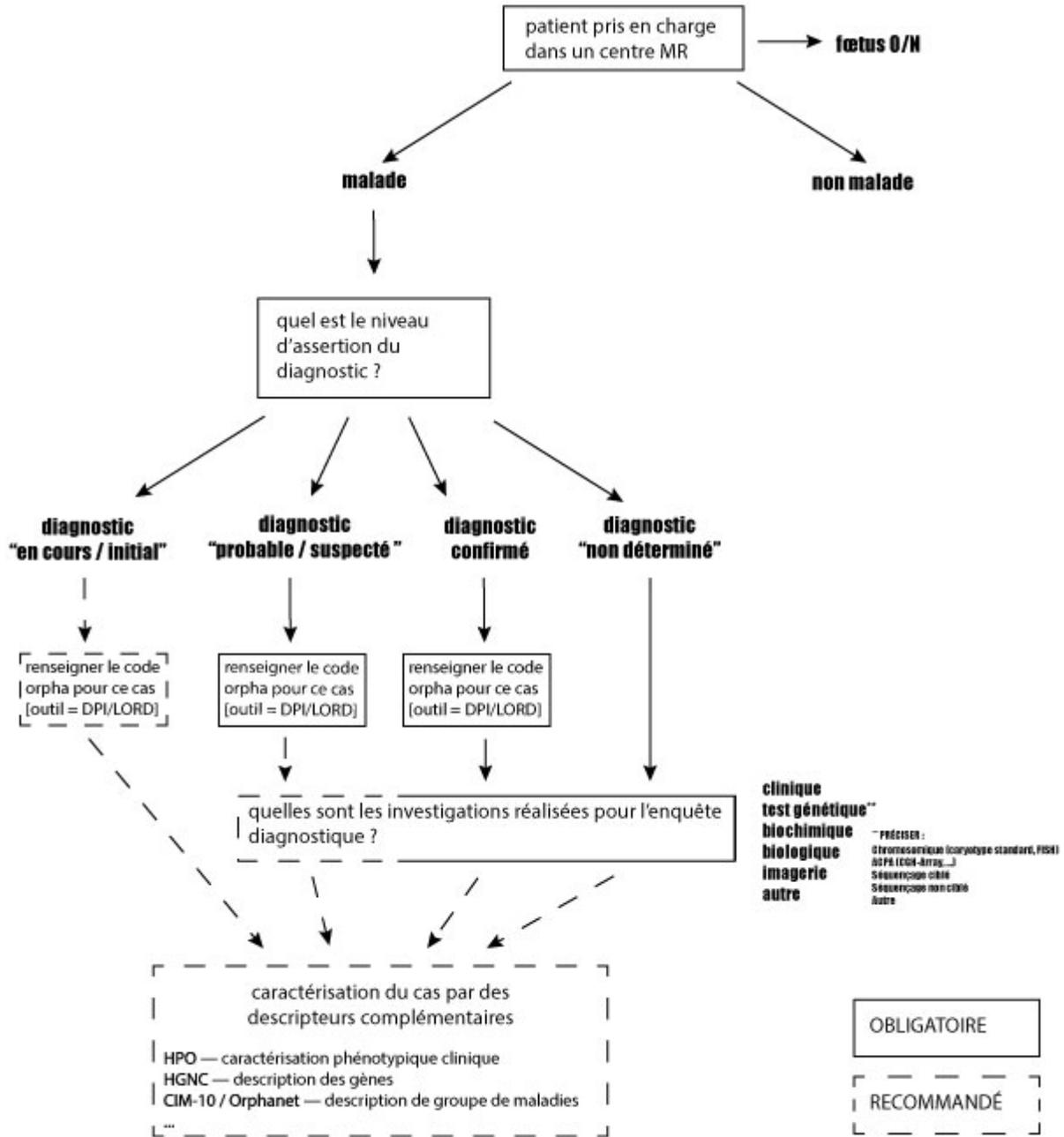


Figure 4. Protocole étendu de codage des patients et des cas de maladies rares

V. Principes de l'exploitation des données codées

Il existe deux niveaux distincts pour l'analyse des données maladies rares : le niveau local au niveau d'un site d'un CRMR et le niveau national au niveau de la BNDMR (multi-sites/hôpitaux/CRMR). La figure 5 représente les différentes informations codables et leur exploitation à ces différents niveaux.

1. Analyses locales au niveau d'un hôpital

Ces analyses mettent en jeu les données de sites MR (CR ou CC) pour l'établissement de son bilan d'activité, pour la conduite d'une étude interne à l'hôpital selon un protocole établi au sein du centre. Ces données sont celles saisies dans le dossier patient (ou dans BaMaRa).

Exemples d'exploitations locales (hospitalières) dans les centres MR (CCMR/CRMR)

- Production d'indicateurs d'activité par pathologie
- Caractérisation des centres (établissement de profils)
- Suivi de cas et de la confirmation des diagnostics
- ...

L'ensemble des 4 niveaux d'assertion du diagnostic sera utilisé pour des mesures d'activité locales au centre MR. Par contre, seuls les 3 niveaux « *probable/suspecté* », « *confirmé* » et « *non déterminés* » seront utilisés lors des analyses à l'échelle nationale par la BNDMR (voir ci-dessous).

2. Analyses régionales / nationales

Les analyses de la BNDMR ont pour objet la production d'indicateurs de santé publique à un niveau multicentrique (c'est à dire qui dépasse le cadre strict d'un hôpital). Il s'agit par exemple d'établir des estimations de prévalence de maladies ou de groupes de maladies rares.

Ces analyses s'appuient sur les données collectées qui sont référencées dans le Set de Données Minimum Maladies Rares (SDM-MR). Ainsi, le niveau de précision du codage défini par les ORPHACODES les plus généraux (cf. les ronds noirs dans la Figure 1) constitue le niveau de précision le plus élevé des analyses **que la BNDMR pourra conduire**. Ce niveau de précision a été conjointement établi entre Orphanet et les FSMR.

NB. Si une précision de codage différente est nécessaire à certains usages (spécifiques au sein de CRMR ou de FSMR), il sera alors nécessaire que les investigateurs produisent des instructions de codages plus spécifiques.

De plus, selon les analyses envisagées, ces ORPHACODES pourront être regroupés selon les catégories de la CIM-10, des classifications Orphanet ou d'autres classifications, afin d'agréger des comptes de malades par catégories.

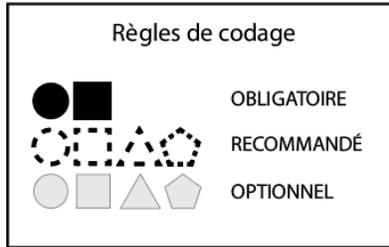
Exemples d'exploitations :

- Estimation de la prévalence des MR
- Caractérisation des déplacements des patients pour accéder aux centres, filière par filière
- Caractérisation des centres (établissement de profils)
- Évaluation de l'adéquation (ou l'inadéquation) entre l'offre et la demande dans le domaine des MR
- Production d'indicateurs d'activité par pathologie
- Suivi de cas et de la confirmation des diagnostics
- Délai au diagnostic des MR
- Etude des non-diagnostiqués
- Parcours de soins
- Etudes médico-économiques
- ...

Il sera également possible de pointer, quantifier et qualifier les patients nécessitant une confirmation biologique de type NGS (« *Next Generation Sequencing* »). Concrètement, les malades dont le diagnostic est « *probable* » et qui n'ont pas bénéficié d'investigation cytogénétique ou génétique moléculaire pourraient être des candidats au NGS. De même, les malades dont le diagnostic est « indéterminé » pourraient être des candidats au NGS.

De plus, en fonction des pathologies et si le protocole de codage étendu a été utilisé (description des phénotypes), les données collectées pourront servir de support à l'étude de corrélations entre génotype et phénotype.

Le tableau suivant résume les modalités de codage obligatoires, conseillées et optionnelles selon le degré d'assertion au diagnostic. Il précise que les patients qui seront inclus dans la BNDMR le seront sur la base au minimum d'une suspicion de diagnostic forte.



	diagnostic "en cours / initial"	diagnostic "probable / suspecté"	diagnostic confirmé	diagnostic "non déterminé"
○ diagnostic [ORPHACODE]				—
□ investigations réalisées				
△ phénotype				
⬠ gène (HGNC)				

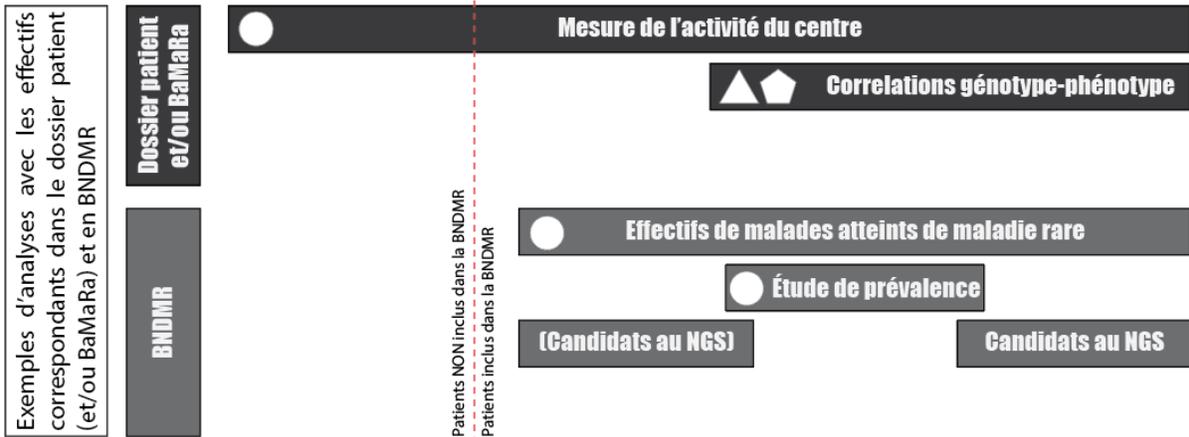


Figure 5. Règles de codage et niveau exploitation des informations codées