

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB –BLIDA 1



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



Mémoire de fin d'étude

Pour l'obtention du titre de Docteur en Pharmacie

**Mise en place d'une stratégie pour une meilleure prise
en charge médicamenteuse des maladies rares**

Session : Juillet 2023

Présenté par :
LARBI Yasmine
LARBI BOUAMRANE Safaa

Encadrée par :
Dr. IMOUDACHE Hicham
Maitre assistant en Chimie minérale

Devant le jury :

Président :

Dr BENHAMIDA Soumia, Maitre assistante en Pharmacologie.

Examineur :

Pr ARAR Karima, Maitre de conférences en Pharmacognosie.

Dr REBIHA Soumeiya, Maitre assistante en Chimie minérale.

2022-2023

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ ﴿٣٢﴾

Remerciement

Nous tenons à exprimer nos plus vifs remerciements à **Allah** le tout puissant pour la volonté, la santé et la patience qu'il nous a donné durant toutes ces longues années d'études et qui nous ont permis d'en arriver là.

Ce travail est le fruit de recherche scientifique, de pratique et d'observation, impliquant un grand nombre de personne passionnées dans leur projet et dans leurs spécialités. Nous aimerons remercier ceux et celles qui d'une manière ou d'une autre, ont participé à sa réalisation.

Nous sommes conscientes de la reconnaissance que nous devons à Docteur **H. IMOUDACHE**, notre promoteur ; qui a toujours répondu favorablement pour toute sollicitation. Il nous a facilité toutes les conditions pour bien mener ce travail. Nous tenons à lui adresser un grand merci et nous sommes extrêmement fières d'avoir travaillé avec lui.

Nos remerciements vont à tous les membres du jury, pour avoir accepté d'en faire partie et pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce mémoire.

Nous souhaitons également remercier tous les enseignants du département de pharmacie, et tous ceux qui ont contribué des prés ou de loin à notre formation et à la réussite de cette étude.

Je dédie cette thèse :

A mes parents:

Pour m'avoir soutenue tout au long de ces études, ainsi que le bonheur que vous m'apportez et tout ce que vous faites pour moi au quotidien.

A toi maman, pour ta gentillesse et ta patience, pour m'avoir toujours guidé quand j'hésitais, et de m'avoir toujours m'encouragé.

Cette thèse est l'occasion de vous exprimer combien je suis fière d'être votre fille, et de vous dire une nouvelle fois MERCI.

A Mes grands-parents et mon oncle:

Un grand merci pour tous les merveilleux moments que nous avons passé en famille.

Mima, merci pour tout ce que tu m'as apporté depuis 23 ans, pour ta gentillesse et ta générosité qui font de toi une grand-mère exceptionnel.

Papi, Khalo, je pense toujours à vous lors de moments importants, je sais que vous auriez été fiers et heureux pour moi aujourd'hui si vous aviez été parmi nous.

A mes tentes :

Pour tout ce qui nous unit et nous rapproche, pour la complicité et l'amour qui nous lient. J'ai eu la chance de vous avoir eu comme modèles en grandissant.

Avec tous mes sentiments du respect, avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie
ma remise du diplôme et ma joie

À mon paradis, à la prunelle de mes yeux, à la source de ma joie et mon bonheur, ma
lune et le fil d'espoir qui allumer mon chemin, ma moitié, maman.

À celui qui m'a fait une femme, ma source de vie d'amour et d'affection, à mon support
qui était toujours à mes côtés pour me soutenir et m'encourager, à mon prince papa.

À mes diamants précieux, mes frères Abdelhadi, Mohammed et Ramzi pour l'amour
qu'ils me réservent

À mes chères, merveilleuses et les plus belles sœurs au monde Moufida et Amina qui
n'ont pas cessé de me conseiller

À mes petits neveux, Rostom et Younes

À mon adorable petit chat Kouki

J'ai la chance d'avoir une famille exceptionnelle, présente dans les bons comme dans les
mauvais moments

À mon encadreur, Dr H. IMOUDACHE pour son écoute et son aide

À tous ceux qui ont participé à ma réussite et aux personnes que j'aime

LARBI BOUAMRANE Safaa

Table des matières

Liste des figures.....	I
Liste des tableaux.....	II
Abréviations.....	III
Introduction générale.....	V

Étude bibliographique

Chapitre I : Maladies rares

1. Définitions et généralités.....	1
1.1. Terminologie.....	4
1.2. Maladie rare VS maladie orpheline.....	4
2. Origine.....	5
3. Classification.....	7
4. Maladies rares en Algérie.....	8
5. Bases de données.....	11
5.1. Définition.....	11
5.2. Principales bases de données.....	11
6. Épidémiologie des maladies rares.....	14
6.1. Absence de surveillance globale.....	17
6.2. Importance des connaissances en épidémiologie.....	18
6.3. Épidémiologie des maladies rares en Algérie.....	19
7. Enjeux de santé public.....	20
8. Accompagnement des maladies rares à l'officine.....	21
9. Défis posés par les maladies rares	23

9.1. Défis posés aux personnes atteintes et à leur famille.....	24
9.2. Défis posés aux cliniciens	25
9.3. Défis posés aux chercheurs.....	26
10. Maladies rares en pédiatrie.....	27
10.1. Mettre en lumière les enfants atteints d'une maladie rare.....	27
10.2. Utilisation de médicaments hors indication.....	28
10.3. Prise en charge pédiatrique.....	29
10.4. Qualité de vie des parents.....	30

Chapitre II : Médicaments orphelins

1. Définition des médicaments orphelins.....	33
2. Contexte historique des médicaments orphelins.....	35
2.1. Concept inventé aux États-Unis.....	35
2.2. Genèse des médicaments orphelins en Europe.....	36
3. Désignation et approbation de médicaments orphelins.....	38
3.1. Derniers chiffres d'approbations et désignations.....	40
4. Accès aux médicaments orphelins.....	41
4.1. Défis au développement et à la commercialisation.....	42
4.2. Réorientation des médicaments pour les maladies rares.....	43
4.3. Développement traditionnel / réorientation de médicaments.....	44
5. Difficultés de la prise en charge des médicaments orphelins.....	46

5.1. Rentabilité trop faible.....	46
5.2. Mécanismes d'incitation.....	46
5.3. Statut orphelin.....	48
6. Facilité d'accès aux médicaments.....	50
6.1. Raccourcir les délais d'approbation.....	50
6.2. Obstacle de l'accès au marché.....	50
7. Médicaments orphelins dans le marché algérien.....	51
7.1. Médicaments d'origine synthétique.....	51
7.2. Médicaments d'origine non synthétique.....	54

Étude expérimentale

A. Objectif de l'étude	58
B. Problématique.....	58
C. Hypothèse.....	58
D. Matériel et Méthode.....	58
D.1. Lieu de l'enquête.....	58
D.2. Critères du choix.....	59
D.3. Période de l'enquête.....	59
D.4. Récolte des données.....	59
D.5. Traitement des données.....	59
E. Résultats	60

F. Analyses et discussions	74
1. Dépistage et diagnostic des maladies rares en Algérie.....	74
2. Maladies rares mentionnées / non mentionnées dans le journal officiel.....	75
3. Nombre de personnes atteintes de MR.....	77
4. Fabrication des médicaments orphelins.....	77
5. Disponibilité des médicaments orphelins.....	78
6. Prix des médicaments orphelins.....	79
7. Coût annuel des malades atteints par des maladies rares.....	79
8. Acteurs dans la dispensation des médicaments orphelins en Algérie.....	80
8.1. Centres Hospitaliers Universitaires CHU.....	81
8.2. Établissements de Proximités Hospitalières EPH.....	81
8.3. Officines Privées.....	83
9. Remboursement des médicaments orphelins en Algérie.....	85
10. Gestion des médicaments orphelins au niveau de la PCH.....	86

Conclusion générale

Références bibliographiques

Annexes

Résumé

Liste des figures

Figure 1. Prévalence mondiale des maladies rares et communes pour 10000.....	1
Figure 2. Distribution des maladies rares en fonction de la prévalence.....	2
Figure 3. Les différentes origines des maladies rares.....	6
Figure 4. Classification des maladies rares selon Orphanet.....	7
Figure 5. Les principales bases de données.....	11
Figure 6. Prévalence des maladies rares selon les pays.....	15
Figure 7. Les wilayas avec le plus grand nombre des malades atteints des maladies rares en Algérie.....	20
Figure 8. Les défis posés par les maladies rares.....	23
Figure 9. Les acteurs impliqués autour du patient.....	27
Figure 10. les besoins de soins de soutien des parents.....	31
Figure 11. Le Parcours du médicament de la recherche à la commercialisation.....	33
Figure 12. Total des désignations de statut d’orphelin et de mises sur le marché aux USA entre 1983 et 2000.....	38
Figure 13. Derniers chiffres d’approbation et de désignation aux États-Unis et dans l’Union européenne en 2015 et en 2016.....	40
Figure 14. Avantages de la réorientation des médicaments par rapport a la méthode traditionnelle de développement des médicament orphelins.....	45
Figure 15. Disponibilité de l’examen du CHG et de FISH au niveau des hôpitaux algériens...	74
Figure 16. MR retrouvées sur le terrain et leur état de répertoriage dans le journal officiel.....	76
Figure 17. Disponibilité du traitement pour les MR retrouvées en Algérie.....	78
Figure 18. Comparaison des coûts annuels par patient utilisant des médicaments orphelins en Algérie pour l’année 2023.....	79
Figure 19. La dispensation Ambulatoire des médicaments selon le Circulaire 007.....	82
Figure 20. Les acteurs dans la dispensation des médicaments orphelins en Algérie.....	84

Liste des tableaux

Tableau 1. Les principales caractéristiques des maladies rares.....	3
Tableau 2. Quelques maladies rares en Algérie selon le journal officiel 2013.....	9
Tableau 3. Besoins et défis actuels de l'utilisation de médicaments non autorisés.....	28
Tableau 4. Médicaments réaffectés pour d'autres indications.....	43
Tableau 5. Principales incitations de la législation sur les médicaments orphelins en Europe et aux États-Unis.....	47
Tableau 6. Principales différences dans les procédures de désignation des produits orphelins dans l'UE et aux États-Unis.....	49
Tableau 7. Quelques médicaments orphelins d'origine synthétique.....	52
Tableau 8. Quelques médicaments orphelins d'origine non synthétique.....	54
Tableau 9. Les maladies rares dépistées au niveau du CHU Mustapha Pacha.....	60
Tableau 10. Les MR rares mentionnées dans le journal officiel en 2013 et celles retrouvées...	62
Tableau 11. Les MR retrouvées au niveau du CHU Mustapha Pacha.....	64
Tableau 12. Les MR retrouvées au niveau du CHU Beni Messouss.....	64
Tableau 13. Les MR retrouvées au niveau du CHU Frantz Fanon.....	65
Tableau 14. Exemples de laboratoire fournisseurs de MO en Algérie.....	66
Tableau 15. Quelques maladies rares retrouvées et les produits destinés à leur traitement.....	66
Tableau 16. Les médicaments et les produits destinés à leur traitement avec leur prix unitaire	68
Tableau 17. Le coût annuel des malades atteints de la maladie de Fabry, Hunter et de Gaucher.....	70
Tableau 18. Les 16 Centres Hospitalo-universitaires CHU en Algérie.....	71
Tableau 19. Les Établissements de Proximités Hospitalières EPH repartis sur 48 Wilayas...	72
Tableau 20. Exemples des médicaments orphelins disponibles au niveau des officines.....	73

Abréviations

ADN	Acide Désoxyribonucléique
AFM	Association Française Contre les Myopathies
AINS	Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens
AMM	Autorisation de mise sur le marché
CE	Conseil Européens
CFR	Code of Federal Regulations
CHG	Hybridation Comparative de Génome
CHU	Centre Hospitalo-universitaires
CIM	Classification Internationale des Maladies
CIVD	Coagulation Intravasculaire Disséminée
CM	Classification des Maladies
COMP	Comité des Médicaments Orphelins
DA	Dinar Algérien
EMA	European Medicines Agency
EMEA	Agence Européenne du Médicament
EPH	Etablissement de Proximités Hospitaliers
ETP	Education Thérapeutique du Patient
EURORDIS	European Organisation for Rare Diseases
FDA	Food and Drug Administration
GH	Growth hormone
HGPS	Syndrome de Hutchinson-Gilford
IHTSDO	International Health Terminology Standards Development Organisation
IM	Intramusculaire
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomic and Outcomes Research
IV	Intraveineuse
MC	Maladies Communes
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MeSH	Medical Subject Headings

MO	Médicaments Orphelins
MPS	Muccopolysaccharidose
MR	Maladies Rares
NIH	National Institutes of Health
NPS	Syndrome de Nailpatella
ODA	Orphan Drug Act
OI	Ostéogenèse Imparfait
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
OMS	Organisation mondiale de la Santé
OOPD	Office of Orphan Products Development
OTC	Ornithine Transcarbamylase
PCH	Pharmacie central des hopitaux
PCU	Phénylcétonurie
PhRMA	Pharmaceutical Research and Manufacturers of America
PID	Immunodéficiences Primaires
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
R&D	Recherche et Développement
SI	Systèmes d'Information
SNIRAM	Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie
TNF	Tumor Necrosis Factor
UCSC	University Of California Santa Cruz
UE	Union Européenne
USA	United States of America
UMLS	Unified Medical Language System
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

Introduction

Les maladies rares sont par définition des maladies qui touchent un nombre restreint de personnes et posent de ce fait des problèmes spécifiques liés à cette rareté. À l'échelle mondiale on estime leur nombre compris entre **6000** et **8000**. Celles-ci peuvent être génétiques ou non génétiques. Il peut s'agir également d'apparition de maladies infectieuses rares telle que la peste ou la maladie de Lyme, mais aussi de pathologies auto-immunes ou de cancers.

Le développement clinique de nouveaux traitements dans les maladies rares est un challenge de taille pour les industries pharmaceutiques, les institutions publiques et les autorités de santé. Le nombre de maladies rares ne cesse de croître, laissant de nombreux patients dans l'attente de diagnostic, de traitement et d'accompagnement dans le combat contre la maladie.

Le traitement de ces maladies est en effet trop souvent inexistant ou incertain. Le marché médical représenté par chacune de ces maladies est trop faible pour inciter les grands laboratoires pharmaceutiques à investir dans la recherche thérapeutique dans ce domaine. Un statut de médicament orphelin a donc été créé. Les médicaments reconnus comme «orphelins» bénéficient d'un statut particulier permettant à l'industrie de rentabiliser son effort de recherche.

Cette thèse vise à explorer la situation des malades atteints par des maladies rares en Algérie dont principalement leur accessibilité aux médicaments orphelins par une investigation générale afin de proposer une stratégie pour une meilleure prise en charge médicamenteuse qui peut résoudre leur problème actuel.

Ce mémoire débutera par un grand chapitre qui détaillera d'abord les généralités sur les maladies rares avec précision de celles existantes en Algérie, puis Une seconde partie est consacre pour les médicaments orphelins; leur définition, leur Contexte historique et leur disponibilités dans le marché algérien.

Et Enfin, la dernière partie issue de notre investigation et recherche pratique sur ces maladies rares et leurs médicaments orphelins principalement au niveau de CHU FRANTZ FANON de Blida et d'Alger MUSTAPHA PACHA et BENI MESSOUSS.

Étude bibliographique

Chapitre I : Maladies rares

1. Définitions et généralités :

Une maladie rare est un état de santé qui affecte un petit nombre de personnes par rapport à d'autres maladies répandues dans la population générale. Elles sont potentiellement fatales ou débilitantes.[1,2]

La définition des maladies rares peut différer selon les pays, le plus souvent, elles sont définies par leur prévalence. La prévalence de nombreuses maladies rares est bien inférieure à 1 sur 2 000, mais le consensus international général définit la prévalence médiane des maladies rares à 1 sur 2 000, bien que ce taux ne repose sur aucun véritable critère statistique ou clinique.[3]

De nombreuses maladies rares affectent beaucoup moins de personnes dans le monde, certaines avec un seul cas confirmé, d'autres avec des dizaines ou des centaines. Cependant, à ce jour, entre 6000 et 8000 maladies rares ont été répertoriées et de 250 à 280 nouvelles sont signalées chaque année, affectant environ 6 à 8% de la population mondiale.[1]

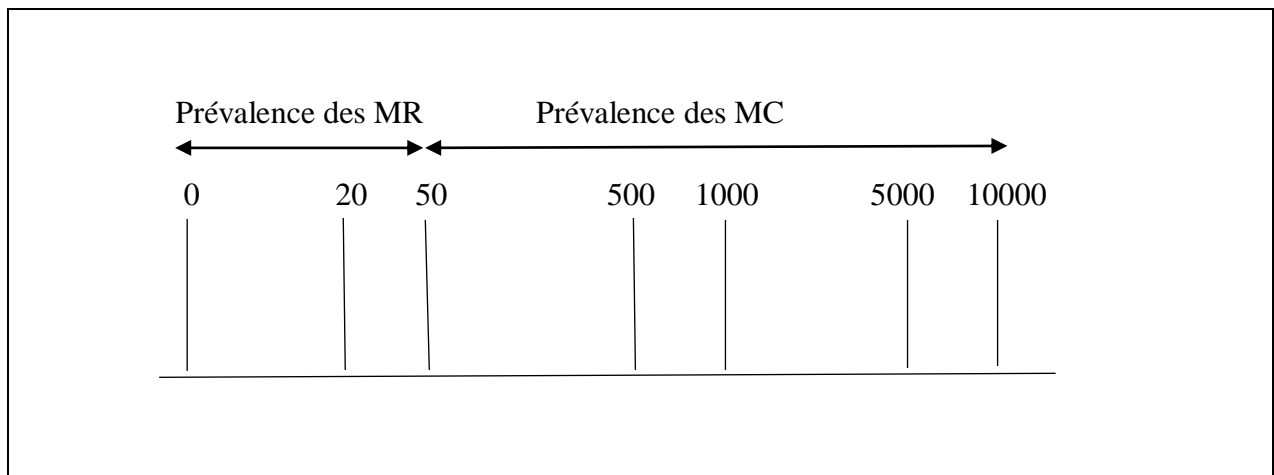


Figure 1. Prévalence mondiale des maladies rares et communes pour 1000 [4].

Le point commun à toutes les définitions est la faible prévalence. Mais, l'utilisation d'autres critères est parfois appliquée, comme par exemple la gravité de la maladie, si la maladie est mortelle ou non, la disponibilité de traitements alternatifs et les critères génétiques de la maladie.[5.6]

Malgré les progrès réalisés dans de vastes activités réglementaires collaboratives au niveau international, il n'existe pas une définition admise des maladies rares. En outre, il est nécessaire de poursuivre les recherches pour bien comprendre l'étendue de la variation mondiale des définitions relatives aux maladies rares et d'étudier la possibilité d'harmoniser les définitions des maladies rares entre les juridictions et éventuellement à l'échelle mondiale, en mettant l'accent sur des critères plus rigoureux et plus objectifs.[6]

La recherche sur les maladies rares est difficile à développer à cause du faible nombre de patients touchés à travers le monde pour chaque maladie rare. Investir dans une étude clinique visant à développer un médicament pour une maladie rare est un risque que beaucoup d'industries ne voulaient pas prendre.

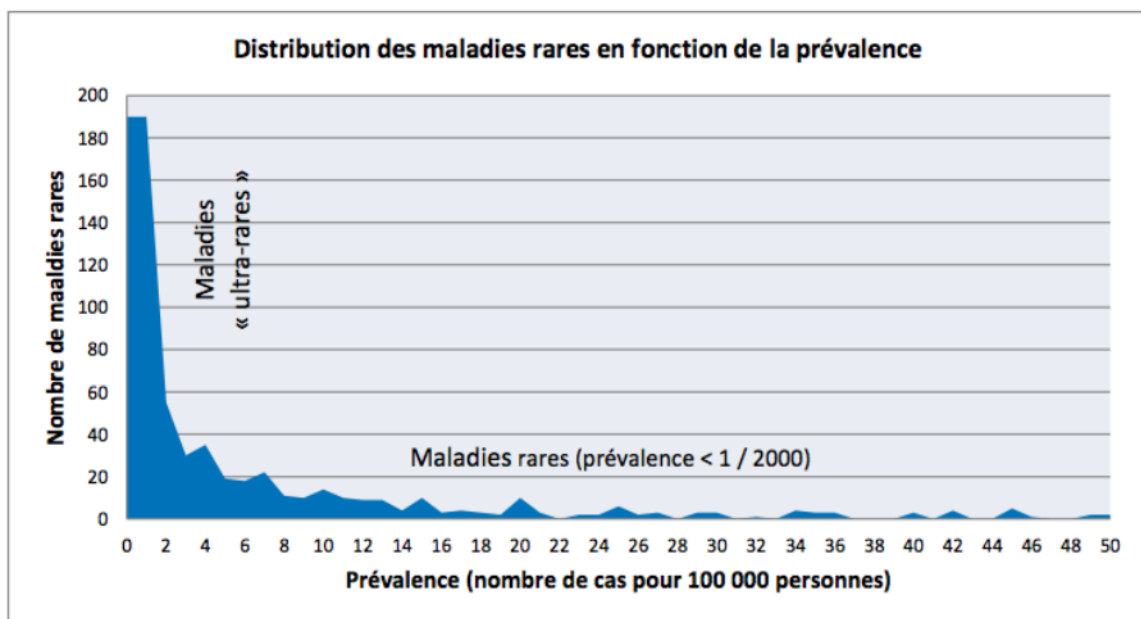


Figure 2. Distribution des maladies rares en fonction de la prévalence.[7]

Il existe aussi des maladies « ultra-rares », ce sont les maladies rares qui ont un très faible seuil de prévalence. Ce seuil ne dépasse généralement pas plus de 2 à 4 cas sur 100 000 personnes et pose un problème pour le développement de thérapies à cause du faible nombre de sujets pouvant être recrutés dans les essais cliniques. Trouver un traitement pour ces maladies est un gros défi de santé public.[7]

Il faut par ailleurs être conscient qu'une maladie peut être rare dans une certaine zone ou au sein de certaines populations et fréquente dans d'autres. Par exemple, l'alpha-thalassémie, une anémie d'origine génétique, est rare dans le Nord de l'Europe, alors qu'elle est fréquente autour de la Méditerranée, en Asie (Cambodge, Laos, Birmanie, Thaïlande notamment) et en Afrique équatoriale.

Ainsi, la prévalence de l'alpha-thalassémie varie énormément selon les régions du monde, avec une prévalence allant de 1 personne atteinte par million d'habitants dans les pays du nord à 1 sur 10.000 dans les pays du sud.[8]

Les maladies rares englobent des maladies génétiques (à 80%), des cancers rares, des maladies auto-immunes, des malformations congénitales, des maladies d'origine toxique ou infectieuse.

En dépit d'une grande hétérogénéité, les maladies rares présentent des caractéristiques communes. Très souvent graves, chroniques et évolutives, elles peuvent mettre en jeu le pronostic vital. L'atteinte des fonctions implique souvent une perte d'autonomie et des invalidités qui peuvent altérer la qualité de vie et donc être à l'origine de handicap.[9]

Tableau 1. Les principales caractéristiques des maladies rares selon le ministère français de la Santé et des Solidarités.[9]

Caractéristiques des maladies rares	Le pourcentage des cas à risque, Dans :
Graves et invalidantes	65% des cas
Comportant des douleurs chroniques	20% des cas
Une déficience motrice, sensorielle ou intellectuelle	50% des cas
Une déficience qui réduit l'autonomie	33% des cas
Affectant l'espérance de vie	65% des cas

L'atteinte peut être visible dès la naissance ou l'enfance, comme par exemple pour l'amyotrophie spinale infantile, la neurofibromatose, l'ostéogénèse imparfaite ou le syndrome de Rett. Cependant plus de **50%** des maladies rares apparaissent à l'âge adulte, comme la maladie de Huntington, la maladie de Crohn, la maladie de Charcot-Marie-Tooth, la sclérose latérale amyotrophique ou le sarcome de Kaposi. [9]

1.1. Terminologie :

D'après un travail du groupe de recherche sur la terminologie et la définition des maladies rares, qui a été créé sous l'égide de la commission européenne d'ISPOR (International Society for Pharmacoeconomic and Outcomes Research) en 2013, la terminologie et la définition sont identifiées à partir d'une recherche systématique sur le Web et la documentation de 32 organisations nationales et internationales pertinentes provenant de six régions géographiques (l'Amérique du Sud, du Nord, l'Afrique, l'Asie, l'Europe et l'Océanie) : « Malgré les variations dans la terminologie et les seuils de prévalence utilisés pour définir les maladies rares entre les différentes juridictions et organisations, les termes 'maladie rare' et 'médicament orphelin' sont les plus largement utilisés et le seuil de prévalence moyen se situe entre 40 et 50 cas /100000 personnes ».

L'utilisation d'une terminologie et d'une définition incohérentes peut contribuer à la difficulté d'accès au traitement, et aussi à l'augmentation de l'utilisation de certains termes tels que « ultra-orphelines » ou « négligées » d'une manière qui n'est pas toujours conforme aux définitions officielles de ces termes. En plus, certains termes peuvent être implicitement associés à des connotations émotionnelles, par exemple « danger de mort » « orphelin » et « négligé » qui peuvent différer selon le type d'organisation faisant référence au terme.[6]

1.2. Maladie rare vs Maladie orpheline :

Le terme « orphelin » est apparu au début des années 1980 aux Etats-Unis en rapport avec le traitement des maladies rares. Ainsi, on disait qu'une maladie était orpheline s'il n'existait pas de traitement pour cette maladie autre que le traitement des symptômes. Les compagnies ou les chercheurs étaient peu disposés à développer un médicament pour une maladie rare, car ce ne serait pas économiquement rentable.

Le terme « maladie orpheline » a été généralisé et « maladie rare » et « maladie orpheline » sont souvent confondues, car la grande majorité des maladies rares sont orphelines sur bien des plans: manque d'information sur la maladie, retard dans le diagnostic, peu d'information sur la prise en charge médicale, peu ou pas de recherche et pas de traitement...etc. Les maladies orphelines sont donc des maladies « orphelines » de traitement efficace, de recherche et représentant un marché apparaissant comme peu intéressant.

Remarque : les maladies orphelines comprennent aussi les maladies négligées, qui sont des maladies communes transmissibles qui affectent principalement les personnes vivant dans des pays en développement (ex. des parasites tels que les vers ronds, la maladie de Chagas, le leishmaniasis, etc.). Parce qu'elles ne sont pas une priorité de santé publique dans les pays industrialisés, elles font l'objet de peu de recherche et de peu de développement de médicaments. Elles sont « négligées » par l'industrie pharmaceutique parce que le marché est généralement perçu comme non profitable.

Il est important de noter qu'un très faible pourcentage des maladies rares identifiées sont couvertes par un traitement. [10]

2. Origine :

Elles peuvent avoir une origine multifactorielle ou être entièrement déclenchées par des facteurs environnementaux, mais il peut aussi s'agir de véritables troubles génétiques, appelés "maladies mendéliennes", qui sont dus à des mutations limitantes du patrimoine génétique.[11]

Environ 80%, c'est-à-dire la majorité des maladies rares, sont d'origine génétique, mais elles ne le sont pas toutes. Certaines d'entre elles peuvent être infectieuses ou auto-immunes ; on retrouve également des cancers rares dans la classification de ces maladies.[12]

La plupart des maladies rares entraînent souvent une invalidité grave, raccourcissant considérablement l'espérance de vie et altérant les capacités physiques et mentales; les troubles métaboliques congénitaux sont un exemple, dont la plupart sont rares (la prévalence varie de 1 sur 1400 à 1 sur 5000).[13]

Plusieurs maladies affectent le système immunitaire. Les maladies associées à une diminution des réponses aux antigènes non-soi sont appelées immunodéficiences. Les immunodéficiences les plus courantes sont secondaires à des infections, comme le VIH, une chimiothérapie ou des maladies systémiques comme le diabète. D'autre part, les immunodéficiences primaires (PID) sont le plus souvent des maladies rares associées à des mutations génétiques. [14]

Les maladies rares ne sont pas toujours handicapantes, mais elles peuvent engendrer plusieurs degrés de déficits sensoriels, moteurs et mentaux. À cela s'ajoute le manque d'informations concernant ces maladies, tant au niveau des professionnels de la santé que des organismes d'assurance. Les patients font souvent face à un isolement social et à une incompréhension de leur entourage proche, sans compter les problèmes d'autonomie et de professionnalisation causés par leur maladie. [12]

La rareté des traitements curatifs efficaces reflète bien ce que représentent ces maladies et le fait qu'il s'agit d'un problème de santé publique majeur encore à l'heure actuelle.

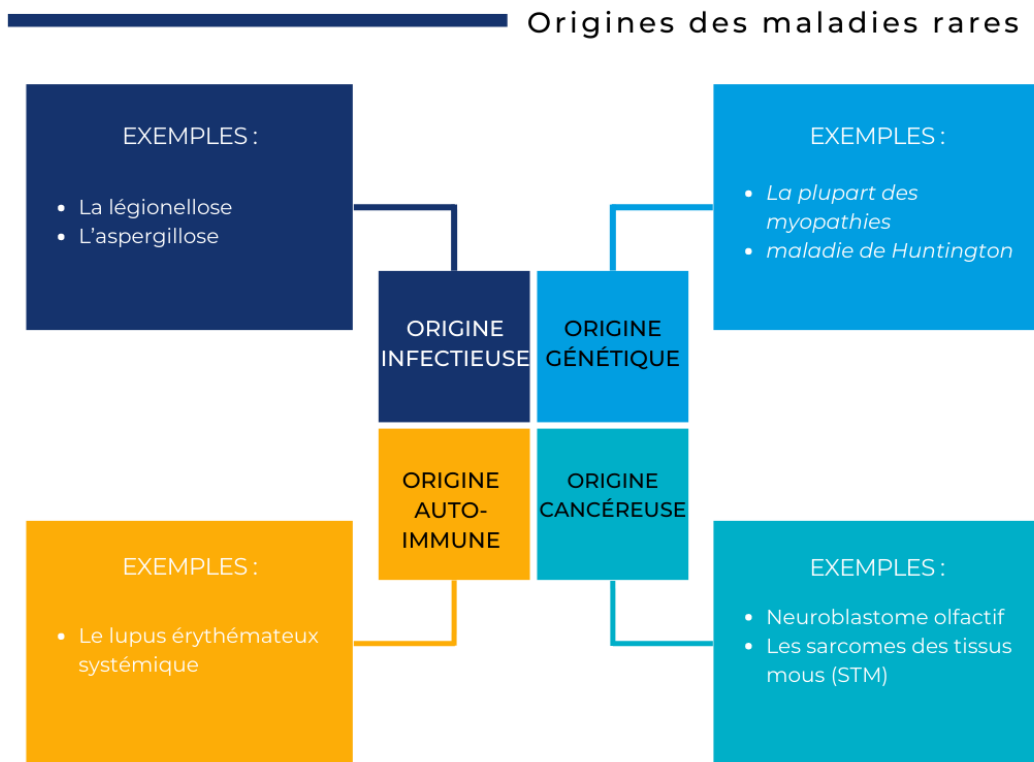


Figure 3. Les différentes origines des maladies rares.

3. Classification des maladies rares :

La classification des maladies rares est un enjeu primordial, car l'inclusion au système de santé des patients qui en sont atteints en dépend. En effet, la codification de ces maladies permet d'améliorer leur identification et donc potentiellement une première prise en charge des symptômes associés à la maladie.

La classification internationale des maladies (CIM) utilisée dans la plupart des pays n'est pas adaptée aux maladies rares. L'absence d'un système de codage universellement reconnu empêche l'enregistrement fiable des patients dans les bases de données nationales ou internationales.[13]

Les maladies rares sont très souvent chroniques, c'est à dire que ce sont des maladies de longues durées et évolutives, elles sont aussi systémiques: affectant plusieurs organes.

Il existe une grande hétérogénéité phénotypique dans les maladies. En effet, une même maladie rare donnée peut s'exprimer différemment selon les patients: les expressions de la maladie sont différentes, et peuvent être en fonction de la géographie, du climat, du sexe du patient...

Les symptômes également sont très variables pour une pathologie donnée d'un patient à l'autre, ce qui explique parfois la complexité du diagnostic.[15]

Groupe I : Maladies systémiques et auto-immunes rares <i>Sclérodémie systémique (15.4)</i>	Groupe X : Maladies neuromusculaires <i>Sclérose latérale amyotrophique (5.2)</i>
Groupe II : Maladies cardio-vasculaires rares <i>Hypertension artérielle pulmonaire (3.3)</i>	Groupe XI : Maladies pulmonaires rares <i>Mucoviscidose (7.4)</i>
Groupe III : Anomalies du développement et syndromes malformatifs <i>Progeria (<1/1 000 000)</i>	Groupe XII : Maladies sensorielles regroupant les maladies ophtalmologiques rares et les surdités congénitales et génétiques <i>Kératocone</i>
Groupe IV : Maladies dermatologiques rares <i>Epidermolyse bulleuse héréditaire (<1/1 000 000)</i>	Groupe XIII : Maladies rénales rares <i>Polykystose rénale (1.17)</i>
Groupe V : Maladies endocriniennes rares <i>Syndrome de Prader-Willi (2.8)</i>	Groupe XIV : Maladies osseuses rares <i>Maladie des os de verre (1 à 9)</i>
Groupe VI : Maladies hépato-gastro entérologiques rares	Groupe XV : Déficits immunitaires rares <i>Agammaglobulinémie type Bruton (<1/1 000 000)</i>
Groupe VII : Maladies hématologiques non malignes rares <i>Drépanocytose (15)</i>	Groupe XVI : Maladies de la trame conjonctive <i>Syndrome de Marfan(15)</i>
Groupe VIII : Maladies héréditaires du métabolisme	Groupe XVII : Malformations rares de la tête et du cou <i>Dysostoses craniofaciales</i>
Groupe IX : Maladies neurologiques rares <i>Chorée de Huntington (2.7)</i>	Groupe XVIII : Autres maladies rares <i>Maladie de Hodgkin (10 à 50)</i>

Figure 4. Classification des maladies rares selon Orphanet.

4. Maladies rares en Algérie:

Vingt-huit maladies rares ont été citées dans le journal officiel Algérien de 2013 dont les plus fréquentes sont:

- ❖ La maladie de Gaucher avec 78 cas.
- ❖ La maladie de mucopolysaccharidose type 1 (syndrome de Hurler) avec 47 cas, dont les causes sont d'origine consanguine en Algérie à raison de 30%.
- ❖ La maladie de Fabry, méconnue en Algérie et pour laquelle il suspecte au minimum 300 cas non diagnostiqués. [16]

Aussi le déficit en facteur VII, en fibrinogène, en hormone de croissance et la maladie de Von Willebrand.

Cependant, il existe d'autres maladies non listées en 2013 telles que : la mucoviscidose, la maladie de Kawasaki, le syndrome de Nailpatella (NPS type 2), et la maladie de Turner.

Un recensement a révélé 6435 personnes atteintes par 17 types de maladies rares prévalentes telles que l'hémophilie et la myopathie. [17]

Tableau 2. Quelques maladies rares en Algérie selon le journal officiel 2013: signes cliniques et traitements.

Maladie	Description	Signes cliniques	Traitement
Glanzmann	La thrombasthénie de Glanzmann est une maladie hémorragique caractérisée par un défaut d'agrégation plaquettaire.	-Ecchymoses -les hémorragies sont surtout muqueuses (purpura, épistaxis, gingivorragies, ménorragies).	L'administration de facteur VII recombinant (<i>eptagog alfa</i>).
Tyrosinémie héréditaire	Cette maladie est causée par une absence de l'enzyme fumaryl acétoacétoate hydrolase essentielle au métabolisme de l'acide aminé * la tyrosine*, ce qui entraîne une accumulation de produits métaboliques toxiques dans divers tissus.	Une rate et un foie volumineux, un abdomen distendu, des jambes enflées, diarrhée, vomissements fréquents, et une évolution vers la cirrhose du foie et ses complications.	Pour traiter la tyrosinémie, le nitisinone est avéré bénéfique, et la greffe du foie demeure le seul moyen efficace pour traiter la maladie après que celle-ci ait atteint les stades plus avancés.
Maladie de Lobstein	L'ostéogénèse imparfaite (OI) est caractérisée par une fragilité osseuse, une faible masse osseuse et une tendance aux fractures de sévérité variable.	L'âge au diagnostic dépend de la sévérité de la maladie. Cinq formes cliniques différentes d'OI ont été identifiées, toutes ont pour principale caractéristique une fragilité osseuse manifestant par de multiples fractures spontanées.	Les biphosphonates, puissants inhibiteurs de la résorption osseuse, sont aujourd'hui le traitement de choix des formes sévères, mais ne sont pas curatifs.
Maladie de Wilson	La maladie de Wilson est une maladie héréditaire caractérisée par une accumulation excessive de cuivre dans l'organisme, plus particulièrement le foie.	Hypertrophie (grossissement) du foie et de la rate, trouble de l'élocution, l'affaiblissement de la voix, des écoulements salivaires, des tremblements et une déglutition difficile.	<i>D-pénicillamine</i> ou du zinc à forte dose.

<p>Maladie de Still</p>	<p>La maladie de Still est un rhumatisme inflammatoire rare.</p>	<p>Elle se caractérise par des signes évocateurs tels qu'une fièvre supérieure à 39° qui provoque une éruption cutanée. -Des douleurs articulaires et/ou musculaires. -Augmentation de volume des ganglions. -Augmentation de taux des globules blancs. -Une perturbation du foie.</p>	<p>-L'aspirine et les anti inflammatoires (AINS) en première intention. -Il peut s'agir de <i>Méthotrexate</i> et <i>ciclosporine</i>. -L'<i>immunoglobuline intraveineuse</i> ou l'agent <i>anti-TNFalpha</i>.</p>
<p>Maladie de pompe</p>	<p>La maladie de pompe est une maladie génétique progressive et souvent fatale en rapport avec une anomalie de fonctionnement de l'<i>alpha-1,4-glucosidase acide</i>, une enzyme lysosomiale qui hydrolyse le glycogène en glucose.</p>	<p>Il y a deux formes : -Forme infantile : débute le plus souvent dans les premiers jours de la vie par une hypotonie, une hypotrophie, des troubles respiratoires et surtout par une atteinte cardiaque. -Forme adulte : le tableau est essentiellement musculaire et respiratoire, l'atteinte cardiaque étant inconstante.</p>	<p>L'<i>alpha-glucosidase Myozyme®</i> est une enzyme humaine produite par génie génétique. Dans les formes infantiles, il prolonge substantiellement la survie en diminuant l'atteinte musculaire et cardiaque.</p>
<p>Phénylcétonurie</p>	<p>La phénylcétonurie (PCU) est la plus commune des anomalies innées du métabolisme, elle est caractérisée par un déficit mental léger à sévère chez les patients non traités.</p>	<p>-Retard de croissance -microcéphalie -convulsions -eczéma. Les patients non traités développent un déficit intellectuel, des troubles du comportement (hyperactivité) et de la motricité.</p>	<p>-un régime pauvre en phénylalanine.</p>
<p>Polyradiculonévrie aiguës (Syndrome de Guillain Barré)</p>	<p>Dans le syndrome de Guillain-Barré, le système immunitaire du patient Attaque une partie du système nerveux périphérique. Le syndrome peut atteindre les nerfs qui commandent les mouvements musculaires.</p>	<p>Les premiers symptômes du syndrome de Guillain-Barré se manifestent comme une faiblesse ou des picotements, qui généralement débutent dans les jambes, et peut se propager dans les bras et le visage.</p>	<p>Le syndrome de Guillain-Barré est potentiellement mortel. Pour éliminer les anticorps du sang on utilise une injection d'<i>immunoglobulines intraveineuses</i>.</p>

5. Bases de données :

5.1 Définition :

Une base de données des maladies rares est un système basé sur la collecte de toutes sortes d'information qui concerne les maladies rares, tels que, la classification des maladies rares, les médicaments orphelins, les centres experts existants, les associations de patients, les projets de recherche en cours...etc.

Il s'agit d'une plateforme, qui a pour but de rassembler et d'améliorer les connaissances sur les maladies rares, afin de faciliter et perfectionner le diagnostic, le soin et le traitement des patients, tout en offrant un accès libre aux informations pour toutes les parties prenantes ; les patients et leur famille, les médecins, les pharmaciens, les chercheurs, et les industries pharmaceutiques également.

Les bases de données dédiées pour la classification des maladies rares sont nombreuses et librement accessibles sur internet. Certaines de ces bases de données sont moins exhaustives que d'autres et ne se concentrent pas uniquement sur les maladies rares comme peut le faire la base de données Orphanet.

5.2 Principales bases de données :

Les principales bases de données qui sont utilisées actuellement sont : Orphanet, OMIM et GeneClinics.

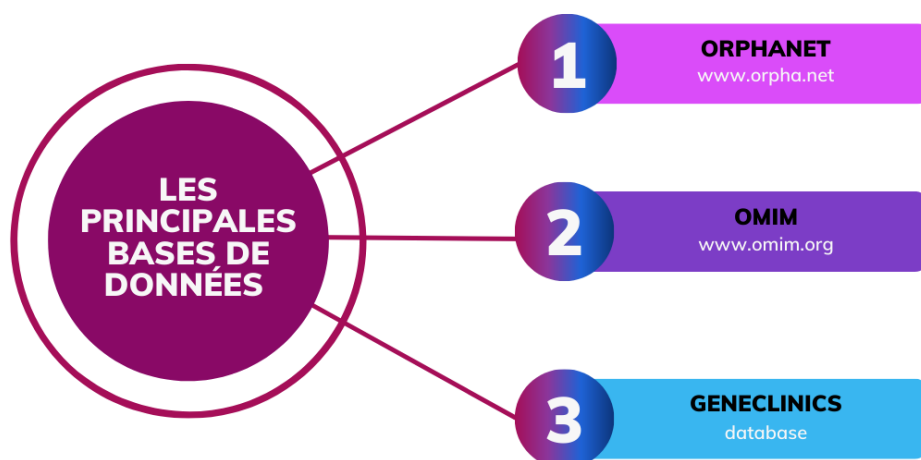


Figure 5. Les principales bases de données

D'autres bases de données ont été recensées avec un nombre moindre de maladies rares par rapport aux précédentes et qui portent surtout sur l'exploration de génome d'organisme vivant tel que UCSC et ENSEMBL, ou encore le National Center for Biotechnology Information (NCBI), qui est un institut américain spécialisé dans l'information en biologie moléculaire. Le NCBI développe lui aussi des logiciels permettant d'obtenir des données sur des génomes.

La classification internationale des maladies (CIM) est une initiative de l'OMS. Elle est basée sur un système de classification par la morbidité. Elle est applicable depuis 1949, année de sa création.

La CIM a été revue une dizaine de fois depuis cette date, avec la publication de la CIM-10 en 1993 et de la CIM-11 en 2017, en se basant sur Orphanet comme modèle pour son élaboration.

Cette classification comporte environ 500 maladies rares recensées par un code spécifique, ce qui est un nombre assez faible au vu de celui de ces maladies dans la totalité.

La SNOMED CT est la nomenclature systématisée des termes cliniques en médecine ; elle est accessible dans plus de 50 pays et propose un système de codage international et spécifique pour près de 3000 maladies rares. Un accord de collaboration avec l'IHTSDO est en cours et aboutira à la production d'un fichier de transcodage entre Orphanet et SNOMED CT. [18]

Orphanet

Orphanet est un service de l'INSERM (institut national de la santé et de la recherche médicale) qui a développé un système de codage organisé de façon poly-hiérarchique. Il s'agit de la base de données la plus complète qui existe actuellement au monde, celle-ci est accessible en ligne et donne accès à une classification exhaustive de toutes les maladies rares identifiées à l'heure actuelle.

Le site internet Orphanet possède actuellement un répertoire de plus de 7000 maladies rares, chacune d'entre elles possédant un code Orpha (Orphacode) qui permettra de les identifier rapidement. Le système de codage d'Orphanet est en relation avec d'autres systèmes de classification médicale : la classification internationale de maladies de l'organisation de santé (CM-10 et CM-11), l'OMIM, l'UMLS, le MeSH et le MedDRA.

Les informations retrouvées sur le site internet Orphanet sont actualisées régulièrement pour permettre aux professionnels de la santé d'obtenir des informations à jour concernant les maladies rares et leurs spécificités. Orphanet met à dispositions un inventaire des maladies rares, ainsi qu'une classification exhaustive de celles-ci avec les gènes associés à chacune des maladies.

On y retrouve également d'autres informations utiles telles que :

- Un inventaire des médicaments orphelins ;
- Un répertoire des associations et des services aux patients ;
- Un répertoire des professionnels de la santé et des institutions dédiées ainsi qu'un répertoire des centres experts sur les maladies rares ;
- Un répertoire des laboratoires médicaux fournissant des tests diagnostiques pour le dépistage des maladies rares ;
- Un répertoire des projets de recherche en cours, des essais cliniques achevés ou en cours de réalisation, des registres et des bio banques ;
- Une collection de rapports thématiques : les cahiers d'Orphanet.

Orphanet est donc une plateforme très complète si l'on souhaite obtenir des informations pertinentes concernant les maladies rares et les acteurs impliqués dans la recherche sur ces pathologies.

OMIM

L'Online Mendelian Inheritance in Man est un portail d'information spécialisé dans le domaine des maladies génétiques de transmission mendélienne chez l'homme. Il a été mis en place pour faciliter la recherche en génétique, l'étude des maladies génétiques et les pratiques cliniques dans ce domaine. Ce système est accessible au Centre National de l'Information en Biotechnologie (NCBI) et permet d'avoir accès à différents phénotypes déterminés par une entrée OMIM, mais aussi à des références scientifiques, des séquences d'ADN et de nombreuses autres informations en génétique. Sur ce portail, les maladies génétiques orphelines sont identifiées comme celles qui ont une base moléculaire encore inconnue, des gènes non identifiés.

GeneClinics

Il s'agit également d'un site web qui donne accès à des informations en génétique médicale. GeneClinics est un site qui a été mis au point pour aider les professionnels de la santé en leur fournissant des informations effectives sur différentes maladies.

Ces informations passent par l'intermédiaire de GeneReviews. Ce sont des publications en ligne de revues d'experts sur une maladie. Le site web est accessible librement pour tous ceux qui souhaitent obtenir des informations ou des précisions concernant les maladies qui se trouvent sur le site.

6. Épidémiologie des maladies rares :

Bien que ces pathologies soient rares individuellement, le nombre total de maladies rares est très élevé. Les études épidémiologiques de l'INSERM (institut mondial de la santé et de la recherche médicale) et des NIH (national institutes of health) estiment à 7000 le nombre de maladies rares, et suggèrent qu'un patient sur 20 (entre 6 et 8%) dans le monde est atteint d'une maladie rare. [3]

La loi américaine sur les maladies rares (2002) définit les maladies rares comme des maladies affectant moins de 200 000 citoyens américains. Cela correspond à une prévalence d'environ 1/1 500. Par conséquent le nombre de patients atteints d'une maladie rare pourrait être d'environ 25 millions. [3,13]

Au Japon, la maladie est définie comme rare si moins de 50 000 personnes sont touchées, ce qui correspond à une prévalence plus faible d'environ 1/2 500. [3]

L'Union européenne (UE) définit une maladie comme rare lorsque sa prévalence est inférieure à 1/2 000, ce qui correspond à environ 27 à 36 millions de personnes touchées. [3,19]

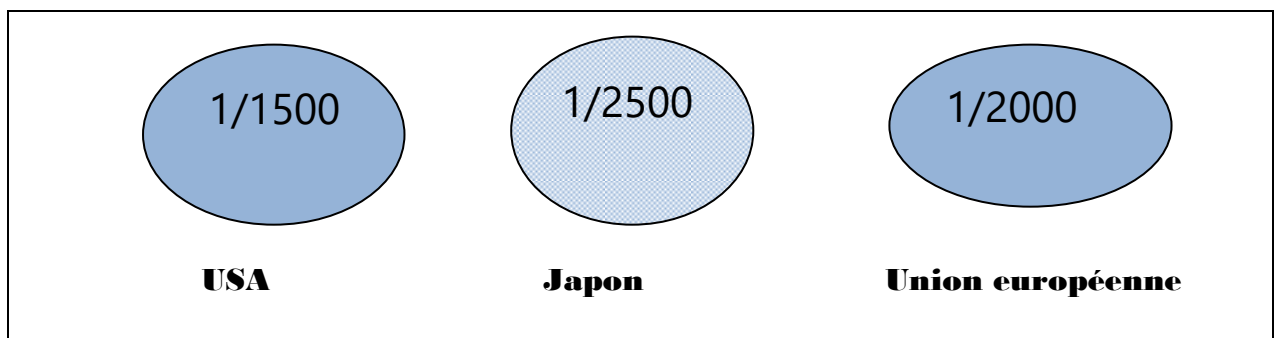


Figure 6. Prévalence des maladies rares selon les pays.

Il convient de noter que la prévalence des maladies rares varie selon les pays et dépend de la population du pays concerné.

Il est difficile d'évaluer le véritable fardeau des maladies rares en Europe et dans le reste du monde. En effet, les données épidémiologiques ne sont pas disponibles pour la majorité de ces maladies.[13]

L'incidence d'une maladie quantifie le nombre de nouveaux cas apparaissant sur une période donnée. **La prévalence** d'une maladie dans une population donnée, représente la proportion moyenne de malades en vie dans cette population. Cette notion dépend de la capacité à diagnostiquer les maladies. Quelle que soit l'incidence d'une maladie, la prévalence associée dans la population baisse lorsque les malades sont statistiquement moins visibles, c'est-à-dire lorsque le diagnostic de la maladie est tardif (en retard sur l'apparition de la maladie) ou lorsque la maladie écourte la durée de vie [20]. Alors que l'incidence représente la réalité épidémiologique des maladies, la prévalence représente la visibilité des malades dans la population.

À titre d'exemples:

- Une maladie jamais diagnostiquée, ou mortelle dès son apparition, possède une prévalence nulle dans la population.
- Une maladie qui apparaît à la naissance et n'est pas mortelle possède une prévalence égale à l'incidence à la naissance.
- Une maladie dont l'incidence à la naissance est de 20 pour 100 000, et qui provoque le décès dans un délai moyen de 8 années (ce qui correspond à 10% de la longévité moyenne de la population, qui vaut 76,5 ans en Algérie, possède une prévalence de 2 pour 100 000 (c'est-à-dire 10% de l'incidence). [21]
- Une maladie dont l'incidence est de 20 pour 100 000 à l'âge moyen de 30 ans et qui n'est pas mortelle, possède une prévalence qui vaut:

$$\text{Prévalence} = \text{Incidence} * \frac{76,5 - 30}{76,5} = 60 \% * \text{Incidence} = 12 / 100\ 000$$

- Une maladie non mortelle qui est diagnostiquée en moyenne à 30 ans, possède une prévalence égale à 62% (49/79) de son incidence. Si le diagnostic intervient plus tôt et en moyenne à 20 ans, la prévalence augmente à 75% (59/79) de l'incidence.

La vitesse du diagnostic possède un impact sur la prévalence.

6.1. Absence de surveillance épidémiologique globale pour les maladies rares :

La mise en place d'études épidémiologiques pour les maladies rares est une tâche complexe étant donné les spécificités de ces pathologies.

D'abord, leur diversité ne permet pas une surveillance globale pour toutes les maladies. Malgré la création de registres qualifiés avec la mise en place de certaines études, l'évaluation complète de l'impact de la totalité des maladies rares reste insuffisante.[22]

En outre, il est difficile de systématiser la surveillance épidémiologique des maladies rares sans l'identification et l'implication directe de tous les acteurs intervenant dans la prise en charge et le suivi des patients, tels que les pédiatres, les généralistes et les spécialistes de ville qui ne sont pas intégrés dans les centres de référence.

Les outils nationaux tels que le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) ou le Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) sont quant à eux inadaptés pour cet usage.

Dans le cadre du PMSI, il existe plusieurs raisons qui empêchent la détection des maladies rares via ce système ;

- Le codage diagnostique pour la mesure d'activité des établissements de soins est basé sur la Classification Internationale de Maladies (CIM) qui n'intègre qu'un nombre restreint de maladies rares (généralement les maladies les plus fréquentes).
- Des codes non précis, faisant référence à des groupes de maladies, sont souvent utilisés pour y remédier.
- Dans d'autres cas, le code diagnostique maladie rare n'est pas utilisé parce que le contexte du recueil n'incite pas à son utilisation.
- Dans le cadre de la tarification à l'acte, pour un patient atteint de cystinose par exemple, l'acte de la dialyse est souvent indiqué pour une insuffisance rénale et non pas pour une cystinose malgré la présence du code de cette maladie dans la CIM.
- Les consultations ne sont pas intégrées dans le cadre du PMSI. Ainsi, certains patients atteints de maladies rares, vus en consultations mais non hospitalisés, ne sont pas répertoriés dans le système.

Dans le cadre du SNIIRAM, qui ne dispose pas des diagnostics des maladies, la détection des maladies rares est possible par l'intermédiaire d'un « médicament traceur ».

Par exemple, la maladie de Fabry est une maladie lysosomale génétique, liée au chromosome X provoquée par un déficit enzymatique de l'alpha-galactosidase lysosomale avec accumulation de globotriaosylcéramide et de digalactosylcéramide dans les cellules. Un traitement est constitué par l'Agalsidase-alpha ou bêta, un équivalent de synthèse fabriqué par génie génétique, qui pallie l'enzyme manquante. À partir de ce traitement le SNIIRAM peut identifier la maladie de Fabry car ce traitement est spécifique. Cette approche ne s'applique qu'au nombre très limité des maladies rares pour lesquelles un traitement spécifique est identifiable. [23]

La réutilisation des données de soins dans le cadre de la recherche épidémiologique ou clinique est aussi une solution envisageable. Mais étant donné l'hétérogénéité et la complexité du paysage des systèmes d'information (SI) de santé cela nécessite d'importants travaux d'homogénéisation.

Diverses initiatives régionales ont été lancées pour encourager le développement des systèmes d'information hospitaliers. D'autres initiatives poussent au développement des nouvelles technologies pour la santé publique et la recherche. Malheureusement, ces initiatives ont été lancées indépendamment les unes des autres et ne s'intègrent pas dans une approche globalisée. Cette hétérogénéité des systèmes est donc entretenue par la diversité des acteurs, des financements et des objectifs de mise en œuvre et complexifie d'avantage le paysage. Ce manque d'interopérabilité ne permet donc pas une réutilisation des données de soins pour des études épidémiologiques nationales.

6.2. Importance des connaissances en épidémiologie :

L'estimation précise de l'incidence et de la prévalence des maladies rares est essentielle pour planifier des programmes de santé publique appropriés.

De plus, un diagnostic et un suivi corrects de tous les cas, y compris les plus bénins, sont essentiels pour évaluer l'histoire naturelle des maladies, y compris la mortalité et la morbidité. Ces informations permettent d'évaluer le pronostic des patients et de fournir des données historiques utiles pour évaluer les thérapies innovantes.

Enfin, les informations sur la prévalence et l'histoire naturelle des maladies sont essentielles pour permettre aux Agences médicales de négocier les prix des médicaments innovants.

Alors, l'épidémiologie des maladies rares doit être correctement évaluée pour évaluer le pronostic, la prévention et le traitement, planifier des services de santé appropriés et, en définitive, fixer des prix équitables et durables pour les médicaments innovants. [14]

6.3. Épidémiologique des maladies rares en Algérie :

L'Algérie compte entre deux millions et deux millions et demi de personnes souffrantes de maladies rares.

L'absence de données épidémiologiques et de registre national inhérents à ces pathologies font que le seul recensement disponible remonte à 2014 et faisant état de 11.144 cas déclarés.

Plus de 270 maladies rares ont été recensées en Algérie, les wilayas qui comptaient le plus de cas étaient celles de **Tizi Ouzou, Bejaia, Ghardaïa et Jijel**, où les mariages consanguins sont plus fréquents.

Ainsi, 35% des cas recensés dans ces wilayas sont directement dus aux mariages consanguins.[24]

Et le seul chiffre communiqué des malades recensés est 373 enfants atteints de phénylcétonurie et d'immunodéficience parmi les nouveau-nés à travers 18 wilayas.[25]



Figure 7. Les wilayas avec le plus grand nombre des malades atteints des maladies rares en Algérie.

7. Enjeux de santé publique :

La rareté des cas exposés rend plus difficile la compréhension de l’histoire naturelle de la maladie. Ceci pose un problème essentiel au niveau de la prise en charge car les durées d’errance diagnostique, selon les maladies, peuvent être très conséquentes. De plus, la plupart de ces maladies rares sont des maladies orphelines; des maladies pour lesquelles il n’existe pas de traitement curatif.

Les patients qui sont pris en charge bénéficient de soins visant à prolonger la durée de vie et à améliorer la qualité de vie ce qui est primordial pour des maladies qui sont pour la plupart chroniques, invalidantes et engageant souvent le pronostic vital.

Les maladies rares, considérées dans leur totalité, constituent clairement un enjeu de santé publique. Cependant, même à cette échelle, il manque des données épidémiologiques assez précises. En particulier, dans les systèmes actuels, les maladies sont souvent mal « codées ». [26]

Des études épidémiologiques plus précises permettraient d'une part une meilleure structuration des réseaux de prise en charge des patients atteints de maladies rares, mais aussi une avancée en recherche clinique en facilitant la mise en place d'études permettant de mieux comprendre l'interaction génotype-phénotype, d'essais cliniques pour les nouveaux médicaments et/ou d'études interventionnelles ou observationnelles.

Les maladies rares soulèvent donc des soucis particuliers aux patients qui en sont atteints, aux cliniciens qui les traitent et aux chercheurs qui étudient leurs états.[28]

8. Accompagnement des maladies rares à l'officine :

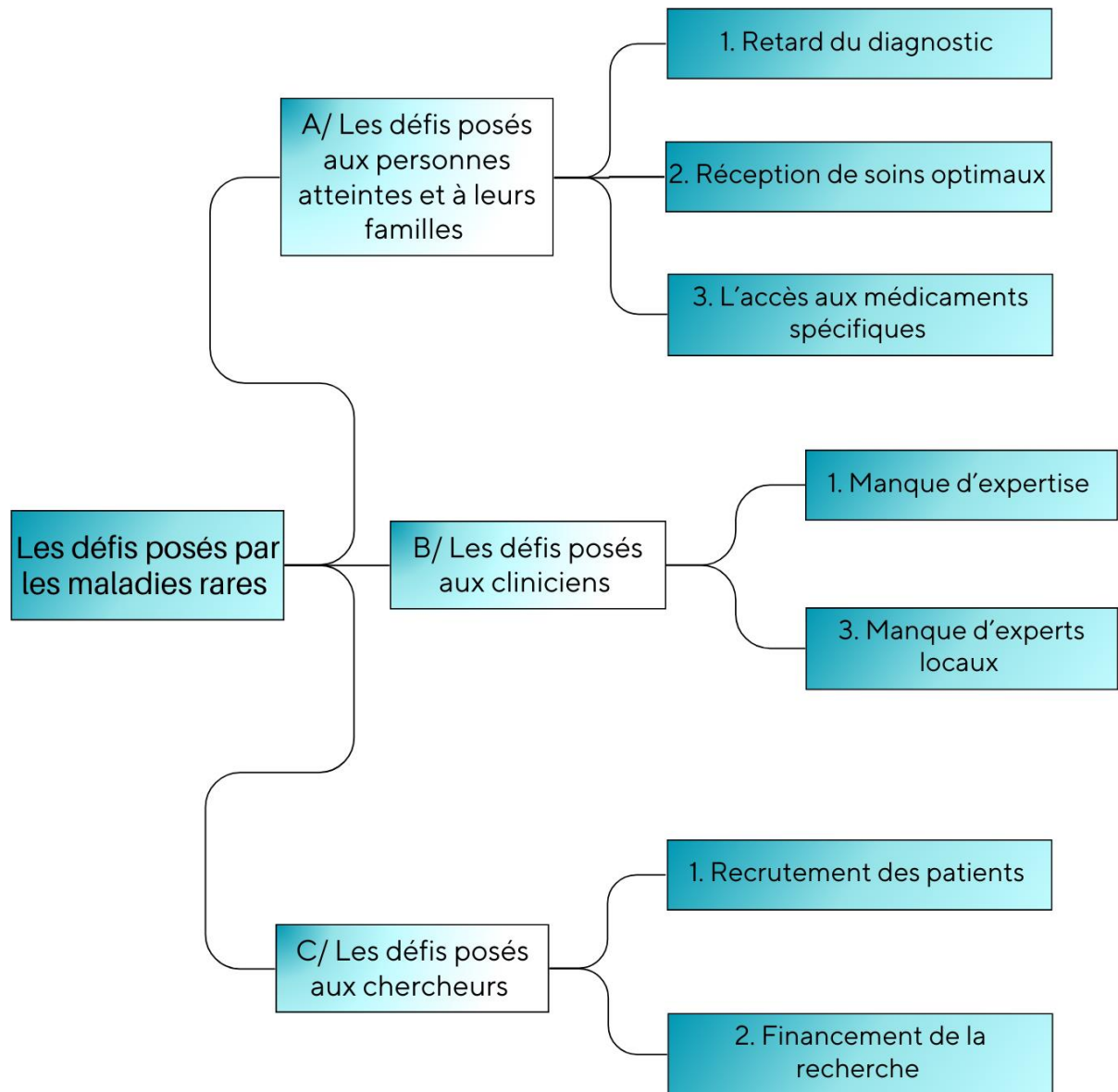
Il est de notre devoir en tant que pharmacien d'officine et acteur de santé publique de proximité d'agir pour :

- Favoriser une meilleure connaissance des maladies rares et de leur vécu auprès du grand public et les professionnels de santé.
- Promouvoir la formation et l'information des étudiants en pharmacie et pharmaciens sur les maladies rares.
- Renforcer le lien ville-hôpital pour favoriser un accompagnement compétent du patient à l'aide ressources attentives.
- Rompre l'isolement social et psychologique des patients et de leur entourage.
- Participer à l'inclusion des patients porteurs de maladies rares dans la société, être un interlocuteur de qualité et de confiance dans leur parcours de soins difficilement coordonné, et un véritable accompagnant.

Les pharmaciens d'officine sont de véritables acteurs de santé de proximité et de premier recours dans le sens où ils disposent de nombreux atouts pour intervenir dans l'éducation pour la santé et l'éducation thérapeutique du patient (ETP) :

- Leur formation à la fois scientifique et professionnelle.
- Leur crédibilité auprès du public en tant que professionnel de santé.
- Leur proximité géographique (plus de 14.730 pharmacies sur l'ensemble du territoire nationale).[27]
- Leur accessibilité et leur disponibilité sur de larges plages horaires.
- Leurs contacts fréquents avec le public.
- Leur connaissance globale du patient (contexte familial et socioprofessionnel, contact avec l'entourage, historique médicamenteux...).
- Une relation de confiance instaurée avec le patient.

9. Défis posés par les maladies rares :



Figur 8. Les défis posés par les maladies rares.

9.1. Défis posés aux personnes atteintes et à leurs familles :

Pour les patients atteints d'une maladie rare, la maladie n'est plus rare pour eux, elle fait partie intégrante de leur vie et de celle de leur famille. [5]

Les patients atteints de maladies rares confrontent plusieurs défis dès l'apparition de leur maladie, notamment :

1. Retard du diagnostic :

De nombreuses personnes atteintes de maladies rares connaissent souvent un long délai entre les premiers symptômes causaux et le diagnostic initial (souvent appelé intervalle de retard diagnostique).

Il est logique de supposer qu'un diagnostic tardif est associé à des résultats cliniques négatifs, en particulier, les patients dont le diagnostic est retardé ont une maladie plus avancée avec une charge symptomatique plus importante au moment du diagnostic initial. [28]

2. Réception de soins optimaux :

Les patients atteints de maladies rares vivent les pires expériences en termes de perte d'opportunités sociales et économiques et de perte de revenus médicaux et de soins de santé. En effet, ils peuvent subir les conséquences de la maladie et passer totalement inaperçus. [13,28]

L'information et l'expertise médicale sur les maladies rares sont souvent insuffisantes, et que l'accès aux soins est difficile. Par conséquent, le risque de complications médicales et de séquelles tardives est accru. [13]

3. Accès aux médicaments spécifiques :

Seules 5% des maladies rares disposent d'une option thérapeutique homologuée. La plupart de ces maladies mettent la vie en danger, ce qui met en évidence l'ampleur des besoins non satisfaits en matière de la disponibilité de médicaments. [29]

9.2. Défis posés aux cliniciens :

La rareté de ces maladies représente des défis importants pour les patients atteints, leurs familles et aussi pour les cliniciens qui tentent d'obtenir un diagnostic définitif et de mettre en œuvre des soins optimaux.[1]

Les défis auxquels sont confrontés les cliniciens qui s'occupent de ces personnes sont représentés sous trois angles :

1. Manque d'expertise :

Les connaissances et l'expérience de la prise en charge de ces maladies sont concentrées dans des centres dispersés et qui sont relativement peu nombreux, où les cliniciens ont présenté un intérêt particulier et ont acquis une expérience approfondie pour ces maladies.

Il est clair que l'expérience du clinicien dans la prise en charge d'une maladie est proportionnelle à la fréquence à laquelle il rencontre et prend en charge des patients atteints de cette maladie. [28]

2. Manque d'experts locaux :

Un autre défi partagé par les cliniciens et les patients est que les centres dotés d'une expertise approfondie sont souvent géographiquement dispersés, obligeant les patients à parcourir de longues distances pour se faire soigner ou à renoncer à se déplacer si les frais de voyage ou le fait de sortir du réseau d'assurance empêchent de telles visites.

Finalement, Les maladies rares posent des défis aux cliniciens et aux patients qui convergent vers la triste vérité que la disponibilité et l'accès aux soins spécialisés peuvent être limités. [28]

9.3. Défis posés aux chercheurs :

Les défis auxquels sont confrontés les chercheurs concernent la difficulté et le coût de la constitution de grandes cohortes de personnes atteintes nécessaires à la réalisation des essais cliniques, ainsi que l'obtention de fond pour la recherche.[28]

1. Recrutement des patients :

Le problème le plus souvent rencontré est le recrutement d'un nombre suffisant de sujets pour les cohortes d'observation ou les essais cliniques. Ce besoin appelle la création de collaborations multicentriques et internationales pour mener des recherches cliniques sur les maladies rares.[5]

Ces difficultés de recrutement et la diminution de la taille des échantillons implique la nécessité d'appliquer des plans d'études et des techniques biostatistiques spécifiques pour maximiser les données. En effet, l'approbation accélérée remet naturellement en cause l'équilibre de communautés de patients et celle de médecins, ce qui empêche le recrutement pour des essais de traitement randomisés et contrôlés par placebo, lorsque cela est nécessaire. Sur cette base, les traitements pour les maladies rares peuvent obtenir l'approbation réglementaire accélérée avec des études plus petites et plus simples.[5,28]

2. Financement de la recherche :

Le financement de la recherche sur les maladies rares est généralement rare. Le manque relatif de financement force les investigateurs à rechercher de nouveaux mécanismes de financement, tels que la philanthropie ou la collaboration avec des groupes de défense des patients. Ces groupes bénéficient souvent d'un soutien à la recherche auprès des communautés de patients concernées et sollicitent des subventions auprès de fabricants de produits pharmaceutiques ou de dispositifs médicaux et des sources de philanthropie de risque.[28]

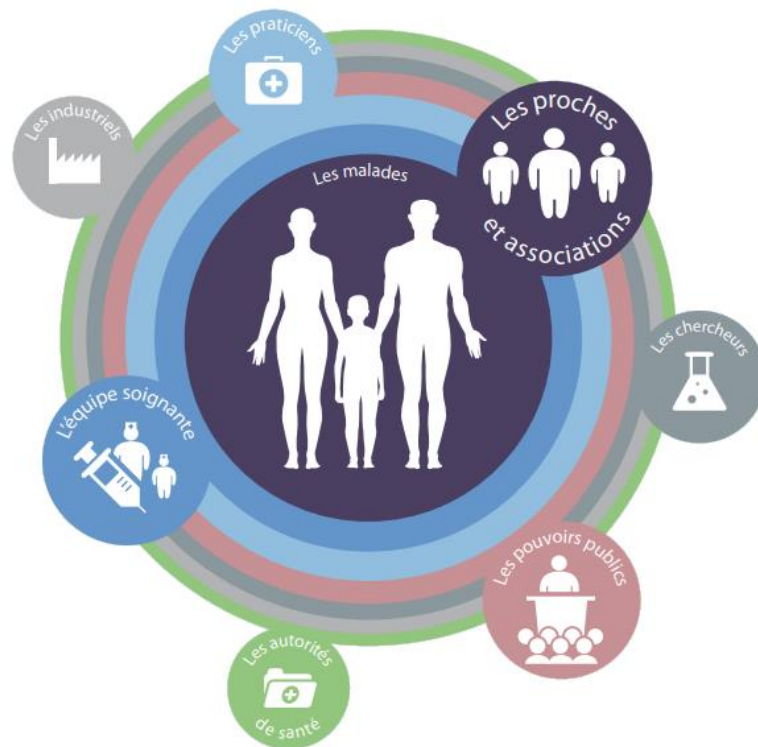


Figure 9. Les acteurs impliqués autour du patient. [30]

10. Maladies rares en pédiatrie :

10.1. Mettre en lumière les enfants atteints d'une maladie rare :

La majorité des maladies rares se déclarent dans l'enfance avec une origine génétique dans 80% des cas. 50 à 75% des maladies rares touchent les enfants, dont beaucoup sont des troubles multi systémiques graves avec des phénotypes variés. Collectivement, elles sont responsables de 35% des décès au cours de la première année de vie et sont une cause importante d'admissions dans les hôpitaux pédiatriques ; un tiers des enfants nés avec une maladie rare ne vivront pas jusqu'à leur cinquième anniversaire.[31,32,33]

Lorsque ces maladies sont présentes chez les bébés, les enfants et les adolescents, il ne fait aucun doute qu'elles peuvent contribuer à des problèmes de santé mentale et physique, avec une qualité de vie réduite au cours de cette période cruciale de développement émotionne.[34]

10.2. Utilisation de médicaments hors indication :

Étant donné que la plupart des maladies rares n'ont pas de traitement approuvé par la FDA, les médecins qui traitent les patients atteints de maladies rares s'appuient fortement sur l'utilisation de médicaments non autorisés.

Des taux croissants de prescriptions hors AMM chez les enfants ont été observés entre 2006 et 2015, notamment pour des pathologies non approuvées.

Le tableau 1 résume les besoins et les défis actuels liés à l'utilisation de médicaments non autorisés dans le cadre de maladies pédiatriques rares.

Tableau 3. Besoins et défis actuels de l'utilisation de médicaments non autorisés. [31]

Besoins et défis	Raisonnement
Besoins actuels en matière d'utilisation de médicaments non autorisés	<p>* <u>Le manque d'études sur les enfants conduit souvent à une utilisation non indiquée des médicaments chez les enfants. La réalisation d'essais cliniques sur des enfants est retardée pour les raisons suivantes :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Manque d'incitations financières pour mener des essais cliniques sur des enfants. - Certaines maladies sont moins fréquentes chez les enfants que chez les adultes, ce qui nécessite plus de temps pour recruter des enfants participants. - Des préoccupations concernant l'éthique, les préjugés et le consentement rendent difficile l'obtention de l'approbation des comités d'examen institutionnels pour mener des essais cliniques sur des enfants. <p>* <u>Défis uniques dans la conduite d'essais cliniques sur les maladies pédiatriques rares :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Souvent sous-diagnostiquées en raison d'une présentation hétérogène de la maladie et d'une expertise clinique limitée en dehors de quelques centres spécialisés. - L'histoire naturelle est mal caractérisée et la diversité phénotypique au sein d'une même maladie ajoute de la complexité.

Les défis de l'utilisation de médicaments non autorisés	* <u>Les médecins ne sont pas certains de pouvoir soigner leurs patients atteints de maladies rares en utilisant un médicament non autorisé, pour les raisons suivantes :</u> - Les maladies rares ne font pas souvent l'objet d'articles dans des revues à comité de lecture. - Les résultats des essais cliniques qui ont échoué sont rarement publiés. - Le manque de communication des avantages de l'utilisation non autorisée et la diffusion limitée des informations sur l'utilisation non autorisée ; même les informations généralement disponibles ne sont pas spécifiques à une maladie rare particulière.
---	---

10.3. Prise en charge pédiatrique :

Un diagnostic génétique solide ouvre toutes les portes pour avoir une bonne prise en charge en matière de soins et d'une thérapie adéquate. De plus, il permet de déterminer avec précision les risques pour les membres actuels et futurs membres de la famille. Cependant, trouver un diagnostic pour chaque individu reste un défi considérable en raison de la variabilité génétique et phénotypique associée à ces maladies.[33].

A- Prise en charge périnatale et le dépistage néonatal :

Des études récentes ont montré qu'avec l'amélioration de la prise en charge périnatale et les progrès dans les soins intensifs néonataux, le nombre d'admissions en pédiatrie était plus élevé, Ces troubles constituent une part de plus en plus importante dans la charge de travail des soins intensifs néonataux et pédiatriques. [35]

B- Progrès de la médecine génomique :

La recherche sur les maladies rares chez les enfants a pris une importance particulière à mesure que la médecine génomique s'impose comme une discipline. Au fur et à mesure des progrès de la médecine génomique, non seulement de nouvelles maladies rares seront identifiées, mais il est probable que l'on découvrira que de nombreuses maladies courantes sont composées d'une multitude de mutations génétiques. [32]

10.4. Qualité de vie des parents :

Environ 75 % des maladies rares affectent la qualité de vie de l'enfant dès la naissance. En raison de leur rareté, les communautés médicales, scientifiques et politiques ont généralement négligé les parents car ils sont considérés comme une minorité diffuse.[36]

A- Rôle des parents

Les parents d'enfants atteints de maladies rares jouent un rôle crucial dans le bien-être physique et émotionnel de leurs enfants. Cependant, ces maladies ont un impact considérable sur la vie des parents, qui peuvent percevoir une altération de leur vie professionnelle, sociale et familiale, entraînant une diminution de la qualité de vie.

La qualité de vie est un facteur important pour comprendre comment les parents réagissent et font face aux défis de la maladie rare de l'enfant et à d'autres facteurs de stress. Les informations sur la qualité de vie des parents peuvent donc fournir des cibles pour de futures interventions. [37]

B- Besoins en soins de soutien des parents :

Les besoins parentaux les plus courants étant les informations sur la maladie de leur enfant, le stress émotionnel, la culpabilité et l'incertitude quant aux besoins futurs de leur enfant en matière de soins de santé, les responsabilités des parents en matière de soins et le besoin d'un soutien plus général. [36]

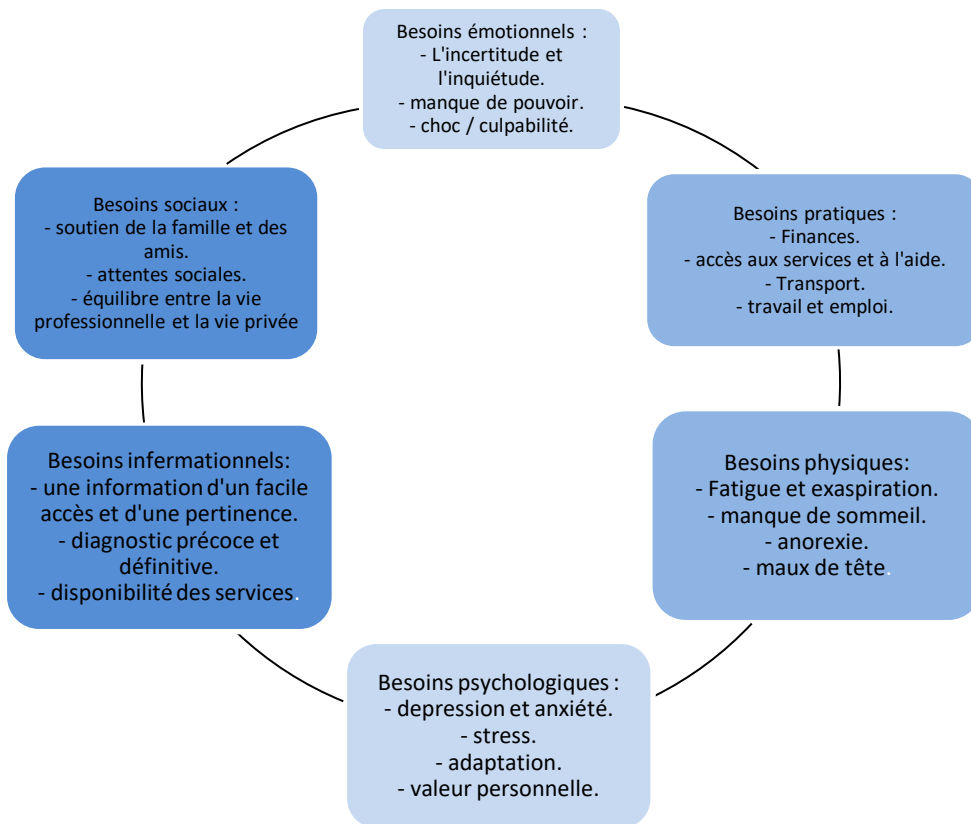


Figure 10. les besoins de soins de soutien des parents. [36]

Étude bibliographique

Chapitre II : Médicaments orphelins

1. Définition des médicaments orphelins :

Un médicament est désigné orphelin principalement selon des critères de prévalence de la pathologie dans la population générale.

Les médicaments orphelins (MO) sont des produits médicaux destinés au diagnostic, à la prévention ou au traitement des maladies rares. De plus, ces médicaments sont dits « orphelins » parce que, dans des conditions de marché normales, il n'est pas rentable pour l'industrie pharmaceutique de développer et de mettre sur le marché des produits destinés à une population restreinte de malades souffrant de maladies rares. Toutefois il doit répondre aux mêmes exigences réglementaires de qualité, d'efficacité et de sécurité que tous les autres médicaments. Les critères précis de désignation d'un médicament comme orphelin varient selon les pays. [38] Le processus allant de la découverte d'une nouvelle molécule à sa commercialisation est long (10 ans en moyenne), coûteux et très aléatoire (parmi dix molécules testées, une seule aura peut-être un effet thérapeutique).

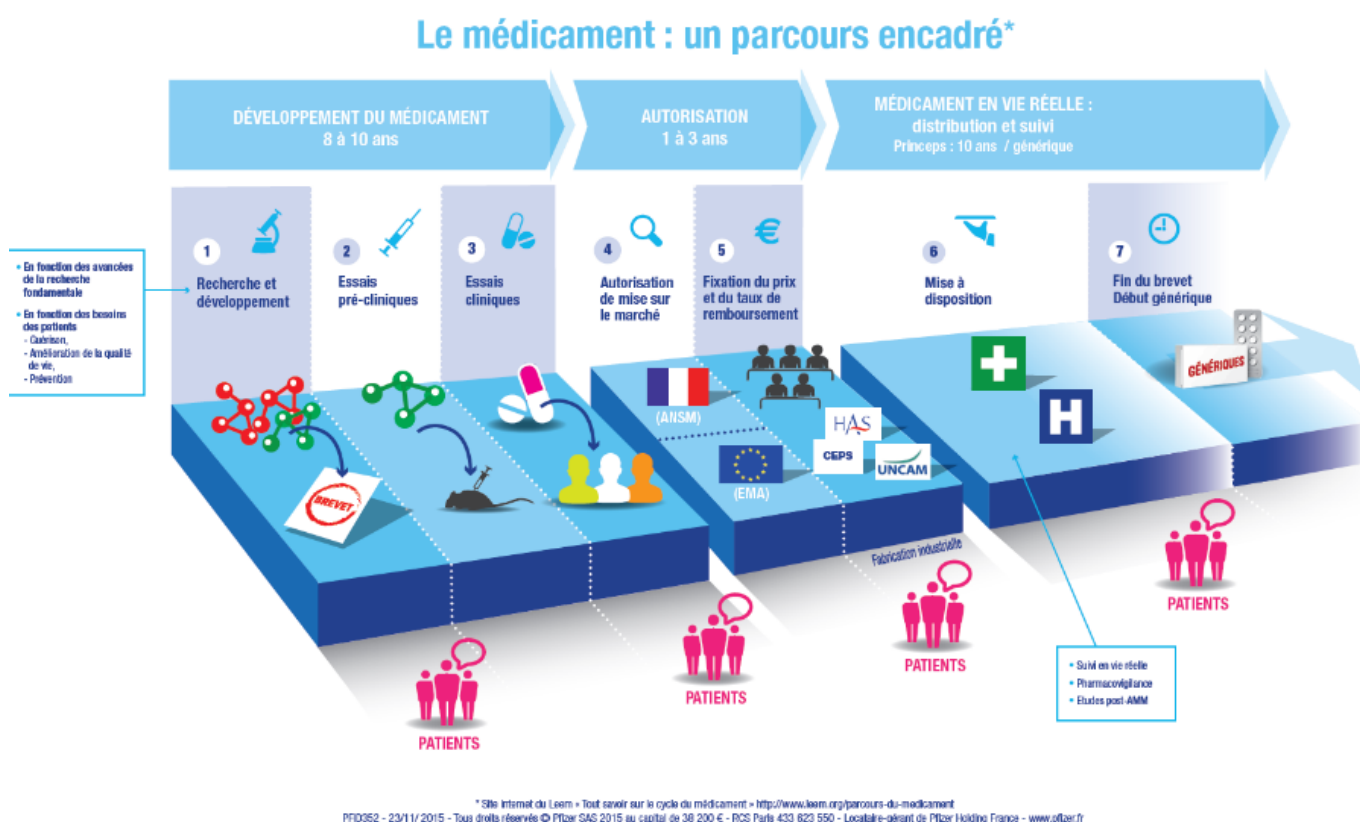


Figure 11. Le Parcours du médicament, de la recherche à la commercialisation. [39]

Concrètement, trois cas peuvent se présenter lors de ce processus on ce qui concerne les médicaments orphelins :

1- Les produits destinés au traitement des maladies rares:

Ils sont conçus pour traiter des patients atteints de maladies très graves, pour les quelles il n'existe pas encore de traitement, du moins satisfaisant (exemple de traitement : laronidase pour la maladie de La mucopolysaccharidose type 1 (MPS1)). Ces maladies n'affectent qu'une très faible proportion de la population (moins d'une personne sur 1000), le plus souvent dès la naissance ou l'enfance.

2- Les produits retirés du marché pour des raisons économiques ou thérapeutiques:

Par exemple, on peut citer le cas de la thalidomide très utilisée comme hypnotique il y a quelques années, puis retiré du marché en raison de la découverte d'un puissant effet tératogène (provoquant des malformations fœtales) . Or ce médicament a démontré des propriétés anti-inflammatoires et immuno modulatrices très intéressantes dans des maladies telles que la lèpre ou le lupus érythémateux, maladies pour lesquelles il n'existe aucun autre traitement satisfaisant.

3- Les produits non développés:

Soit parce qu'ils sont issus d'un processus de recherche non brevetable, ou parce qu'ils concernent des marchés importants mais non solvables.

Afin de stimuler la recherche et le développement dans le secteur des médicaments orphelins, les pouvoirs publics ont mis en place des mesures incitatives à l'attention des industriels de la santé et des biotechnologies. Cela a commencé dès 1983 aux Etats-Unis par l'adoption de *l'Orphan Drug Act*, puis au Japon et en Australie en 1993 et 1997 ; l'Europe a suivi en 1999 instituant une politique du médicament orphelin unifiée aux Etats membres. [40]

2. Contexte historique des médicaments orphelins :

2.1. Concept inventé aux États-Unis:

L'émergence du concept de MO a eu lieu aux Etats-Unis. En 1983, L'Orphan Drug Act définissant le statut de MO et les avantages associés à l'obtention de ce statut. Cette loi est toujours en vigueur aux Etats-Unis et constitue un socle fondateur pour les MO dans le monde. [38,41]

Afin de favoriser le développement des médicaments orphelins, les Etats-Unis proposent un certain nombre d'avantages :

- Aide de l'administration pour la mise en place de protocoles et d'essais cliniques.
- Crédits d'impôt.
- Subventions.
- Et surtout exclusivité commerciale du produit pendant 7 années pour les médicaments qui ne sont pas ou plus protégés par un brevet (art. 527) ; cette dernière mesure offre un avantage extraordinaire pour la firme pharmaceutique si la maladie se développe et une simple assurance pour l'avenir, contre la concurrence dans le cas contraire. [42]

L'émergence du concept de médicament orphelin («MO») est le fruit d'un concours de circonstances. Initialement, le *Food, Drug and Cosmetic Act* créé en 1938 imposait aux fabricants de médicaments la seule preuve de l'innocuité d'un produit avant sa mise sur le marché. [43]

Dans les années 60 le législateur américain modifia la réglementation en exigeant la preuve de l'efficacité d'un traitement. Rétroactive, cette loi imposa le retrait des médicaments non conformes. Certains médicaments continuèrent à être diffusés en dehors de tout cadre légal, ce qui incita les professionnels de santé à réclamer la création en 1968 d'un statut approprié pour ces médicaments qualifiés de «sans abris» puis d'«orphelins». [44]

Le peu d'intérêt de l'industrie pharmaceutique pour ces produits privés de traitements des patients n'ayant souvent plus d'autres alternatives thérapeutiques. Une prise de conscience collective de groupes de patients incita la création en 1982 au sein de la FDA (*Food and Drug Administration*) d'une entité dédiée aux maladies rares qui fédéra les associations et engendra en 1983 l'*Orphan Drug Act*. [40]

2.2. Genèse des médicaments orphelins en Europe:

Le 16 Décembre 1999, le Parlement européen et le Conseil ont adopté le règlement (CE) N°141/2000/11 sur les MO. Il a été largement inspiré par la réglementation américaine et ses objectifs étaient les suivants :

- Encourager le développement du marché des MO au sein de l'industrie pharmaceutique et biotechnologique.
- Créer un Comité des Médicaments Orphelins (COMP) au sein de l'EMA. Ce comité est chargé d'étudier les demandes de désignation orpheline et de conseiller et d'assister la Commission dans les discussions sur les MO. [38]

L'invention des MO en Europe, insufflée par la France, diffère dans la forme de celle intervenue aux États-Unis. Dans les années 1980-1990, la France est le siège de réflexions sur les droits des patients et la bioéthique, les MR sont déjà perçues comme un enjeu de santé publique.

L'industrie pharmaceutique, inspirée par l'*Orphan Drug Act*, souhaite bénéficier en Europe des mêmes incitations et sollicite l'administration française. Cette dernière y voit l'opportunité de répondre au problème de santé publique lié aux MR.

Une industrie du médicament initiatrice, une puissance publique volontariste, des mouvements associatifs actifs, aboutissent en 1994 à la publication d'un rapport crucial posant les fondations d'une future réglementation européenne. [45]

Toujours à l'initiative de la France, est alors créé en 1997 le regroupement d'associations EURORDIS (*European Organisation for Rare Diseases*) constitué de l'Association Française Contre les Myopathies (AFM), de la Ligue nationale contre le cancer, et de l'association AIDES. La mobilisation des associations et la médiatisation des MR, notamment grâce au Téléthon, aboutissent 17 ans après les États-Unis, à la création du règlement européen CE 141/2000 [1]. Inspiré de son homologue américain, il s'en démarque cependant par une prévalence relative (exprimée en pourcentage de la population), une définition plus précise des affections et la restriction aux seuls médicaments. Le statut de MO peut être accordé en Europe pour l'un des trois critères suivants :

1. À un médicament traitant une maladie grave et rare c'est-à-dire dont la prévalence est inférieure à 1/2000, et pour la quelle aucun traitement n'existe sur le marché;
2. À un produit retiré du marché pour cause de rentabilité insuffisante ou d'effets secondaires importants, et pour lequel n'existe pas d'alternative thérapeutique;
3. À un produit non développé car non brevetable ou destiné à un marché non solvable [10].

Dans la pratique, c'est le premier critère, lié à la prévalence, qui est presque toujours invoqué par les laboratoires.

Alors que les États-Unis ont inventé les MR pour répondre aux MO («sans-abris»), l'Europe a réinventé les MO en réponse aux MR.

3. Désignation et approbation de médicaments orphelins:

En 1983, la loi sur les médicaments orphelins (Orphan Drug Act) a été introduite aux États-Unis afin de fournir des incitations financières et réglementaires pour le développement de médicaments pour les maladies rares. Cette législation, qui a depuis été développée dans d'autres parties du monde, a pour but d'améliorer la qualité des soins de santé, contribuer à stimuler la recherche et le développement dans ce domaine.

En effet, les maladies rares constituent aujourd'hui des créneaux attrayants pour les sociétés pharmaceutiques, et les médicaments orphelins représentent plus d'un tiers de tous les nouveaux médicaments approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis. Malgré ces améliorations, moins d'un patient atteint d'une maladie rare sur dix reçoit aujourd'hui un traitement spécifique à la maladie. [41]

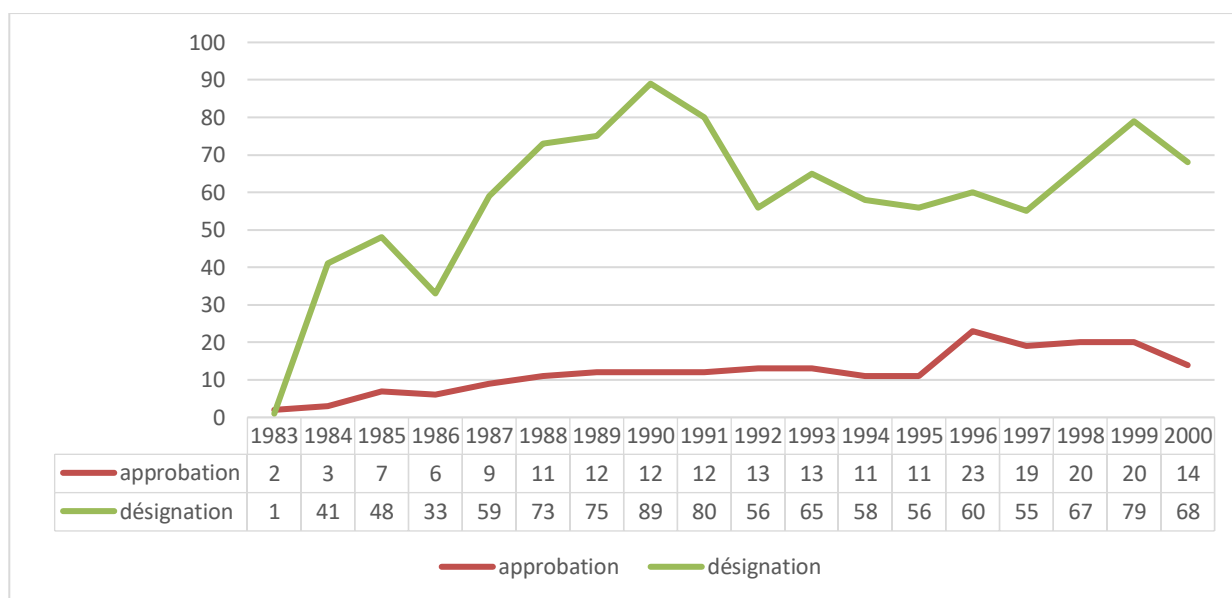


Figure 12. Total des désignations de statut d'orphelin et de mises sur le marché aux USA entre 1983 et 2000. [9]

‘Désignation des orphelins’ : sont des produits que la FDA a désignés comme pouvant être utilisés pour traiter une maladie rare.

‘Approbation des orphelins’ : sont des produits que la FDA a désigné comme prêts pour être mis sur le marché américain.

Comme on peut le constater, le nombre de mises sur le marché ne correspond qu’à environ 20% du nombre de désignations. Cela peut-être s’expliquer par la difficulté à démontrer une activité clinique en pratique ou alors une supériorité clinique dans le cas où un médicament similaire est déjà sur le marché. [9]

Remarque :

La variation à la baisse dans la courbe des désignations orphelines (Figure 12) entre 1990 et 1997 aux Etats-Unis s’explique par le fait que de nombreux amendements et révisions de l’*Orphan drug Act* de 1983 ont été discutés à partir de cette période (par exemple, lorsque les ventes d’un médicament atteindraient le cap des 200 millions US\$, le médicament perdrait son statut d’orphelin, ou encore réduction du temps d’exclusivité de 7 à 5 ans), créant ainsi un climat d’incertitude pour les laboratoires faisant de la R&D dans le domaine des maladies rares, alors plus réticents à l’idée d’investir dans ce domaine. Ces amendements n’ont cela dit jamais été adoptés.

3.1. Derniers chiffres d'approbations et désignations :

Ces dernières années, les désignations et les approbations de produits orphelins ont augmenté aux États-Unis et dans l'Union européenne. Il y a eu 39 approbations avec 333 désignations en 2016 et 48 approbations avec 354 désignations en 2015. Ces chiffres contrastent de manière spectaculaire avec les chiffres fournis en 1983, première année d'entrée en vigueur de *l'Orphan Drug Act* aux États-Unis. La Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) a fait état d'environ 560 composés en cours de développement pour les maladies rares et de 836 composés et vaccins en cours d'essais cliniques pour les cancers communs et rares. [49]

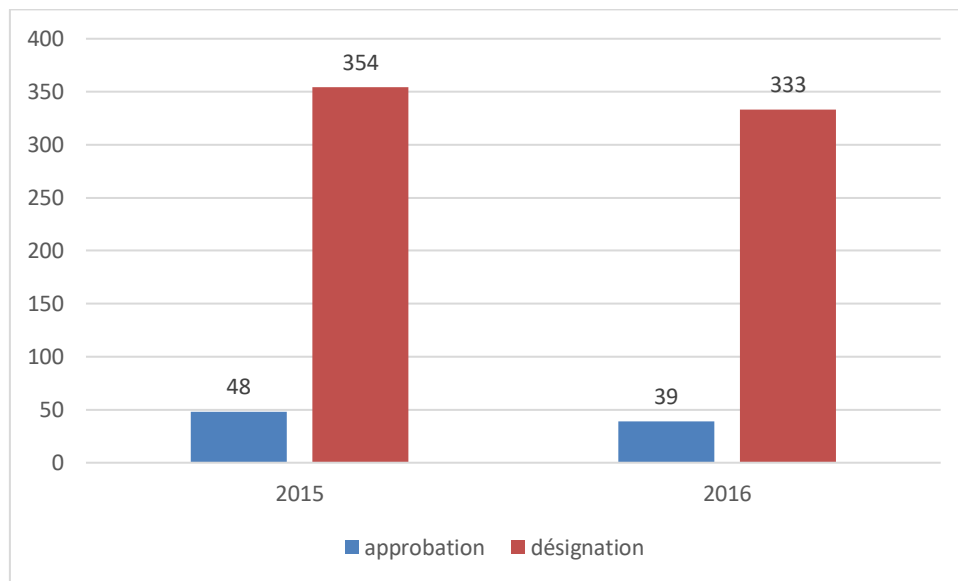


Figure 13. Derniers chiffres d'approbation et de désignation aux États-Unis et dans l'Union européenne en 2015 et en 2016.

4. Accès aux médicaments orphelins:

Les médicaments permettent aux patients de pouvoir espérer quant à leur guérison de leur maladie ou voir leur état s'améliorer. Mais pour qu'ils y aient accès, il faut qu'il y ait de la recherche, et c'est un très long chemin avant qu'une nouvelle molécule soit disponible sur le marché. En effet, un essai clinique qui a pour but de mettre un nouveau traitement sur le marché peut prendre jusqu'à 10 ans.

Cependant, certains patients souffrant de maladies rares, les symptômes sont souvent très lourds nécessitent au plus tôt de traitements adéquats. C'est pourquoi il est essentiel que l'industrie pharmaceutique ait reçu et reçoive encore des incitatifs pour investir dans le domaine des maladies rares qui n'est à priori pas des plus rentables. [9]

Pour de nombreuses maladies rares, le principal obstacle à la mise à disposition des patients d'une thérapie indispensable est le manque d'accès aux médicaments orphelins qui continue de tourner autour des défis liés au développement des médicaments, tels que la rareté des patients disponibles pour participer aux études cliniques. [41]

4.1. Défis au développement et à la commercialisation des médicaments orphelins :

Il existe un nombre important de facteurs qui vont à l'encontre du développement de nouveaux MO :

- **Les laboratoires pharmaceutiques sont réticents à l'investissement dans les MO ;**
- **Les ventes, notamment en termes de volume, sont bien inférieures aux médicaments non-orphelins ;** tout simplement du fait de la plus petite population de patients concernés.
- **Le nombre d'institutions ou centres de recherches étudiant les maladies orphelines est plus limité;** ainsi celles-ci sont moins connues et il est plus difficile de développer les traitements correspondants.
- **L'expertise médicale pour chaque maladie est dispersée** (se trouvant plus au niveau international que national) et restreinte à très peu de professionnels de santé.
- **Le nombre de patients pouvant être recrutés pour les essais cliniques est limité ;** dans chaque pays, le nombre de patients souffrant d'une maladie orpheline donnée est très faible, ce qui rend difficile la réalisation d'études cliniques.
- **Il est difficile d'instaurer des études randomisées en présence d'un groupe contrôle** en effet, les patients acceptant de participer aux études cliniques sont réticents à l'idée de faire partie d'un groupe contrôle plutôt que du groupe recevant le traitement testé. Notons que cette notion est valable de manière générale dans la recherche clinique pour tout type de traitement, mais que les patients atteints de maladie orpheline, donc sans alternative de traitement, peuvent présenter une réticence encore plus importante à la possibilité de faire partie d'un groupe contrôle.
- **Lorsqu'un traitement potentiel existe, le temps d'accès au traitement pour un patient donné peut être long ;** notamment en fonction du lieu de diagnostic et traitement du patient, puisque l'accès aux MO est très limité dans de nombreux pays.
- **Il existe des incertitudes pharmaco-économiques ;** les coûts associés au diagnostic d'une maladie rare, additionnés au traitement par des thérapies en générale chères, rendent les compagnies pharmaceutiques et les payeurs inquiets en termes de politique de remboursement.

4.2. Réorientation des médicaments pour les maladies rares : (une option moins coûteuse et plus rapide)

La réorientation des médicaments (également connue sous le nom de repositionnement des médicaments ou de reprofilage des médicaments) est le processus qui consiste à redévelopper un composé pour l'utiliser dans une maladie différente, et devient aujourd'hui une stratégie de plus en plus importante pour les chercheurs de l'industrie et du monde universitaire.

Bien que cette stratégie soit loin d'être nouvelle, les exemples de réussite en matière de réorientation et les entreprises qui tirent parti des stratégies de réorientation sont de plus en plus nombreux.

Ces stratégies reposent sur les principes scientifiques fondamentaux suivants : (i) un seul médicament interagisse souvent avec plusieurs cibles ou voies, et (ii) plusieurs médicaments peuvent agir sur la même cible ou voie. Des preuves de plus en plus nombreuses suggèrent en effet que tout composé fonctionnel classé pour un usage humain est susceptible d'avoir de multiples applications thérapeutiques. Par exemple, les composés ont tendance à avoir des effets hors cible qui provoquent des effets indésirables. Cependant, ces effets peuvent être avantageux pour d'autres indications. [50]

- **Quelques exemples de médicaments réorientés :**

Tableau 4. Médicaments réaffectés pour d'autres indications [50]

Médicament	L'indication d'origine	L'indication après la réaffectation
Finastéride	Traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate	Traitement de la calvitie masculine
Ftilonafarnib (Sarasar)	Traitement du cancer	Traitement du syndrome de Hutchinson-Gilford (HGPS/ Progéria)
Canakinumab (Ilaris)	Traitement de la polyarthrite rhumatoïde	Traitement du Syndrome de Muckle-Wells

4.3. Développement traditionnel / réorientation de médicaments:

Le processus de réorientation des médicaments vers de nouvelles indications, comparé au développement de nouveaux médicaments orphelins, est une méthode qui permet de gagner du temps et de l'argent et qui se traduit par des taux de réussite plus élevés, ce qui peut donc réduire considérablement le risque lié au développement de médicaments pour les maladies rares. [50]

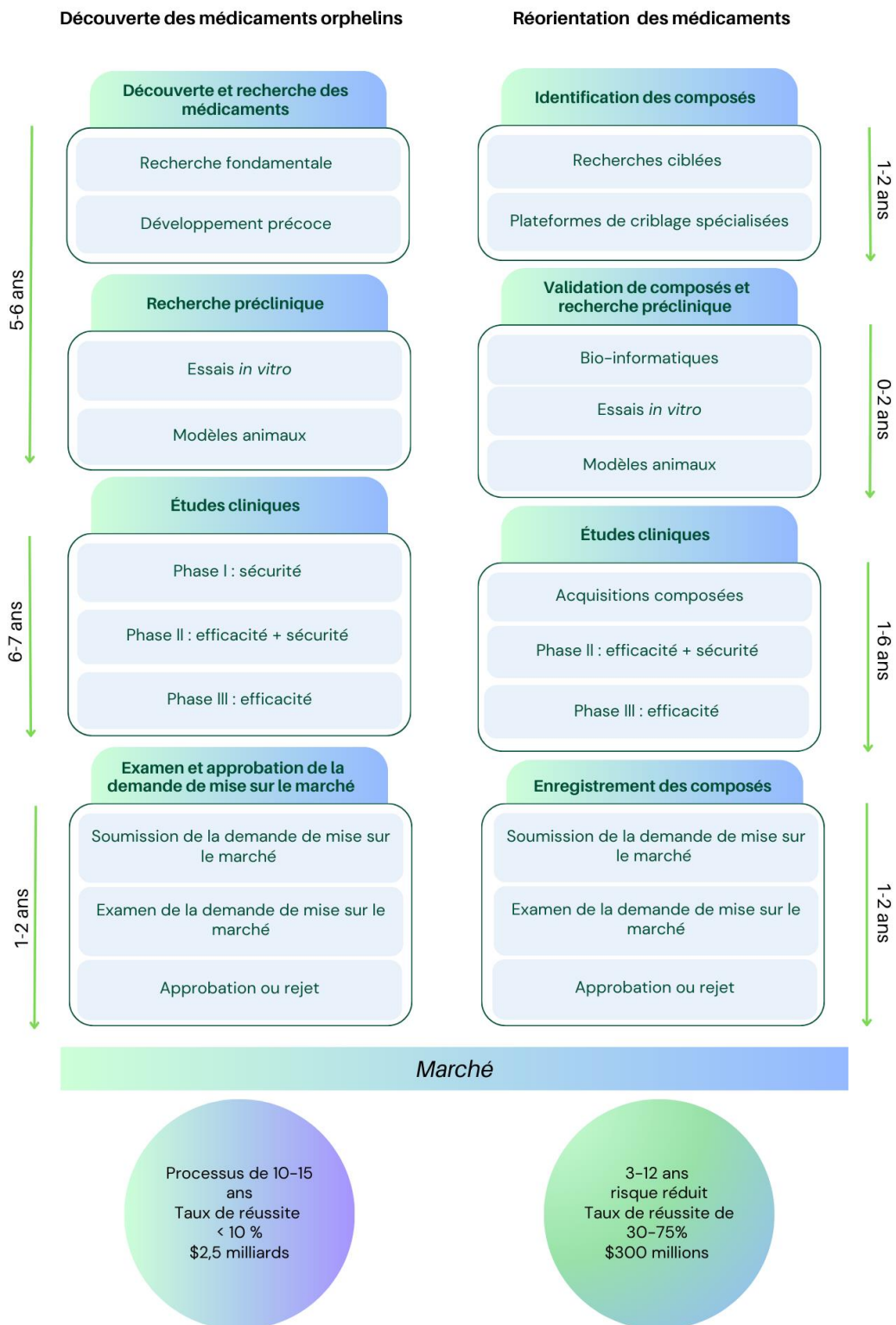


Figure 14. Avantages de la réorientation des médicaments par rapport à la méthode traditionnelle de développement des médicaments orphelins [49]

5. Difficultés de la prise en charge des médicaments orphelins:

5.1. Rentabilité trop faible :

Pour la plupart des médicaments, le coût de recherche, de production et de commercialisation supporté par les laboratoires est largement compensé par les revenus générés par leur vente. En terme économique, l'utilité retirée par l'agent producteur de ces médicaments est supérieure aux coûts qu'il supporte pour les élaborer, les produire et les commercialiser. Cette opération est donc rentable et plusieurs agents sont portés à se positionner sur le marché tant que l'équilibre prix/coût permet de maintenir une certaine rentabilité.

Les limites de ce raisonnement émergent lorsque l'on s'intéresse aux maladies rares. En effet, le marché des médicaments destinés au traitement de ces maladies est très étroit étant donné la faible prévalence de ces maladies. Les revenus tirés de la commercialisation de ces médicaments sont donc plus faibles que pour les médicaments ordinaires. Il en découle une moindre rentabilité (les coûts fixes vendue par unité sont trop élevés). Les promoteurs sont de ce fait peu disposés à les développer dans les conditions de commercialisations habituelles. [51]

5.2. Mécanismes d'incitation :

Du fait de l'importance des enjeux économiques de la mise au point de médicaments orphelins, l'industrie pharmaceutique ne se lance pas spontanément dans la recherche, et donc des pays comme les Etats-Unis ou ceux de la Communauté européenne ont mis en place des procédures afin d'inciter les firmes pharmaceutiques à développer des médicaments contre ces maladies. [9,51]

Tableau 5. Principales incitations de la législation sur les médicaments orphelins en Europe et aux États-Unis [52]

Eléments	UE	Etats-Unis
Exclusivité commerciale	10 ans	7 ans
Assistance et suivi du protocole	Oui	Oui
Réduction ou suppression des taxes réglementaires	Oui	Oui
Crédit d'impôt pour les essais cliniques	Non	Oui
Subventions spécifiques pour les essais cliniques	Non	Oui

- **Exclusivité commerciale :**

L'exclusivité commerciale est généralement considérée comme la plus importante des mesures d'incitation, bien qu'elle n'entre en vigueur qu'après que l'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été accordée dans l'UE et après que la nouvelle demande de médicament a été approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis.

L'exclusivité commerciale empêche une autre demande d'AMM (ainsi que l'extension d'une AMM existante) pour la même indication thérapeutique pour un médicament similaire. Il est possible (et d'ailleurs assez courant) que plusieurs produits obtiennent la même indication mais, pour deux médicaments similaires, seul le premier à obtenir l'AMM se verra accorder l'AMM et l'exclusivité de 10 ans.

Le seul moyen pour un autre produit être désigné comme médicament orphelin pour cette indication que si le promoteur émet une hypothèse raisonnable selon laquelle son produit est "cliniquement supérieur" au produit approuvé en raison d'une plus grande efficacité ou d'une plus grande sécurité, ou qu'il apporte une contribution majeure aux soins des patients. Toute supériorité clinique pourrait nécessiter un essai comparatif.[52]

5.3. Statut orphelin:

En 1988, il a été amendé aux Etats-Unis que le fabricant doit solliciter le statut de médicament orphelin avant que ne soit déposée la demande d'autorisation de commercialisation. Un médicament ne doit donc pas avoir fait l'objet d'une autorisation de commercialisation délivrée préalablement dans l'indication pour laquelle le statut d'orphelin est réclamé. Cette mesure a certainement été mise en place afin d'éviter que le fabricant ne fasse recours au statut d'orphelin qu'après constatation que son produit n'a pas le marché prévu. L'attribution du statut de médicament orphelin ne se fait donc pas par médicament, mais par indication.[9]

- **Obtention de la désignation orpheline :**

Aux États-Unis, la demande de désignation orpheline est évaluée par l'Office of Orphan Products Development (OOPD), une branche de la FDA ; dans l'UE, elle est évaluée par le Comité des médicaments orphelins (COMP), l'un des comités de l'EMA.

Pour qu'un médicament puisse bénéficier de la désignation orpheline aux États-Unis, le médicament et la maladie ou l'affection doivent tous les deux répondre aux critères spécifiés dans le Code of Federal Regulations (CFR) Title 21 Part 316 Orphan Drugs.

Au Etats Unis, les procédures d'obtention du statut orphelin sont basées sur la démonstration de la valeur scientifique du produit et sur la prévalence de la maladie, alors que dans l'UE, il y a deux exigences supplémentaires : i) que la maladie mette en jeu le pronostic vital ou soit gravement invalidante, et ii) qu'il n'existe actuellement aucune méthode satisfaisante (par ex. de diagnostic, de prévention ou de traitement) ou que le nouveau produit apportera un bénéfice significatif par rapport au produit existant. [52]

Tableau 6. Principales différences dans les procédures de désignation des produits orphelins dans l'UE et aux États-Unis. [52]

Éléments	Union européenne	Etats Unis
Terminologie	Désignation d'un médicament orphelin	Désignation d'un médicament orphelin
Demande à	COPM	OOPD
Critères de prévalence	La maladie ou l'affection touche moins de 5 personnes sur 10 000.	La maladie ou l'affection touche moins de 200 000 personnes.
Principaux aspects de la demande	<ul style="list-style-type: none"> - Plausibilité médicale <li style="padding-left: 20px;">- Prévalence - Justification de l'avantage significatif ou de l'impossibilité d'utiliser d'autres - Méthodes ne sont pas satisfaisantes 	<ul style="list-style-type: none"> - Justification scientifique - Prévalence

6. Facilité d'accès aux médicaments :

6.1. Raccourcir les délais d'approbation :

Le retard dans le traitement des maladies rares peut survenir à un stade beaucoup plus avancé du processus, à savoir au stade de l'approbation réglementaire et de l'accès au marché.

A titre d'exemple, Esbriet ; traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique qui est une maladie pulmonaire interstitielle chronique, progressive et rare, de cause inconnue, associée à une chance de survie de 50 % à 3 ans, et Tafinlar ; traitement du mélanome de stade IV qui est une maladie mortelle qui se métastase souvent aux poumons et se caractérise par un taux de survie à 5 ans inférieur à 15 %, ces deux médicaments ont récemment mis au point, et ont connu des retard au stade de l'approbation réglementaire et de la décision de financement dans certaines juridictions. [41]

Environ 10 % des autorisations de mise sur le marché de médicaments destinés aux maladies rares sont accordées à un stade où les preuves ne sont pas encore solidement établies, par le biais d'une approbation accélérée ou d'une approbation conditionnelle. [53]

6.2. Obstacle de l'accès au marché :

Une fois que les médicaments ont obtenu une approbation réglementaire, les patients peuvent ne pas y avoir accès. En effet, Une cause fréquente de retard dans l'accès au marché concerne la question du paiement de la thérapie, en particulier la partie (gouvernement ou financement public, assurance privée ou patient) qui couvrira le coût du traitement.

Le principal problème semble être le coût considérable de nombreux médicaments orphelins. Étant donné que le traitement annuel d'un médicament orphelin pour un seul patient aux États-Unis peut coûter plus de 500 000 dollars, les compagnies d'assurance peuvent hésiter à proposer une couverture. [41]

7. Médicaments orphelins dans le marché algérien:

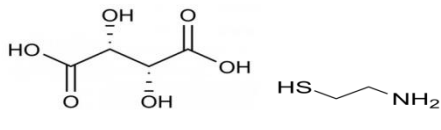
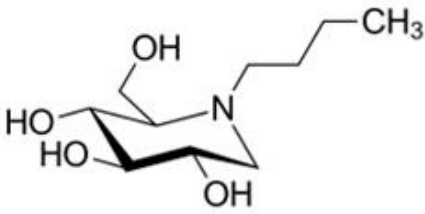
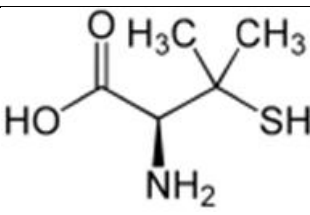
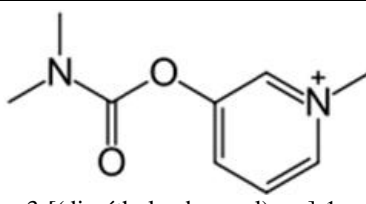
Les traitements des maladies rares déjà cités dans le journal officiel Algérien 2013, sont classés à base de leurs origines en médicaments d'origine synthétique, et médicaments d'origine non synthétique.

7.1. Médicaments d'origine synthétique:

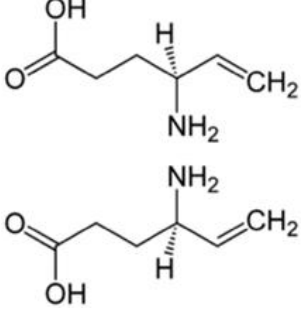
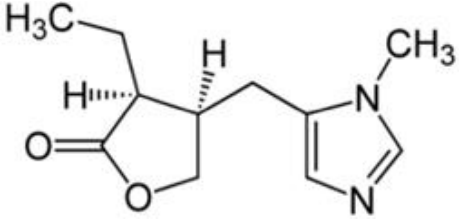
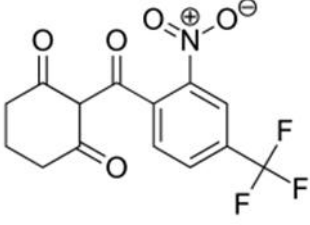
Ce sont des médicaments qui sont obtenus par hémisynthèse ou synthèse. L'hémisynthèse est la synthèse chimique d'une molécule réalisée à partir de composés naturels possédant déjà une partie de la molécule visée.

Chapitre II. Médicaments orphelins

Tableau 7. Quelques médicaments orphelins d'origine synthétique avec formule brute et structure chimique.

Molécule en DCI	Nom commercial/ Laboratoire	Formule brute	Structure chimique	Forme/ Dosage	Maladie traitée
Mercaptamine	CYSTAGON®/ Orphan Europe.	C ₆ H ₁₃ NO ₆ S	 <p style="text-align: center;">acide 2-aminoethanethiol; 2,3-dihydroxybutanedioïque.</p>	Cp/50mgCp /150mg	-Cystinose.
Miglustat	ZAVESCA®/ ACTELION.	C ₁₀ H ₂₁ N ₄	 <p style="text-align: center;">1,5-(butylimino)-1,5-dideoxy-D-glucitol.</p>	Cp/100mg	-Maladie de Gaucher. -Maladie de Niemannpick.
D-Pénicillamine	TROLOVOL®/ Erempharm.	C ₅ H ₁₁ NO ₂ S	 <p style="text-align: center;">acide (2S)-2-amino-3-méthyl-3-sulfanylbutanoïque.</p>	CP/300mg	-Maladie de Wilson.
Pyridostigmine.	MESTINON®/ MedaPharm.	C ₉ H ₁₃ N ₂ O ₂	 <p style="text-align: center;">3-[(diméthylcarbamoyl)oxy]-1-méthylpyridinium.</p>	Cp/60mg	-Myasthénie.

Chapitre II. Médicaments orphelins

<p>Vigabatrine</p>	<p>SABRIL®/ Sanofi aventis France.</p>	<p>$C_6H_{11}NO_2$</p>	 <p>acide 4-aminohex-5-énoïque.</p>	<p>Cp/500mg</p>	<p>-Syndrome de West.</p>
<p>Pilocarpine</p>	<p>SALAGEN®/ Novartis Pharma</p>	<p>$C_{11}H_{16}N_2O$</p>	 <p>(3<i>S</i>,4<i>R</i>)-3-éthyl-4-[(1-méthyl-1<i>H</i>-imidazol-yl)méthyl]dihydrofuran-2(3<i>H</i>)-one.</p>	<p>Cp/5mg</p>	<p>-Syndrome de Sjogren.</p>
<p>Nitisinone</p>	<p>ORFADIN®/ SWEDISHORPH ANBIOVITRUM</p>	<p>$C_{14}H_{10}F_3NO_5$</p>	 <p>2-[2-nitro-4-(trifluorométhyl)benzoyl]cyclohexane-1,3-dione.</p>	<p>Gél/2mg Gél/1 5mg Gél/1 0mg</p>	<p>-Tyrosémie héréditaire.</p>

7.2. Médicaments d'origine non synthétique:

Ils peuvent avoir plusieurs origines : principalement une origine végétale, origine animale, et origine biotechnologique dont les micro-organismes sont cultivés pour la production de molécules identiques à celles produites par l'homme.

Tableau 8. Quelques médicaments orphelins d'origine non synthétique. [54]

Médicament	Nom commercial	Description	Maladie traitée
L'immuno-Globuline humaine	PRIVIGEN®/CS LBEHRIG.	L'immunoglobuline humaine normale contient les anticorps anti-IgG présents chez la population normale. En général, ce produit est préparé à partir de pools de plasma provenant d'un minimum de 1000 dons. Des doses appropriées de ce médicament sont susceptibles de ramener à une valeur normale des taux anormalement bas d'immunoglobuline G.	-Maladies de Kawasaki. -Syndrome de Guillain Barré. -Myasthénie aiguë; phase de poussée.
Fibrinogène	RIASTAP®/ CSL BEHRIGSA.	Le fibrinogène ou « facteur I » est un facteur de la coagulation, protéine du plasma sanguin qui se transforme en fibrine lors de la coagulation. Il est possible de purifier le fibrinogène par précipitation à l'aide de glycine saturée.	-Le fibrinogène ainsi récupéré permet d'effectuer des perfusions aux sujets qui en sont déficitaires (afibrinémie, CIVD, Réanimation chirurgicale) a fin de stopper leurs hémorragies.

<p>La toxine botulique</p>	<p>AZZALURE® / DYSPOORT.</p>	<p>La toxine botulique (ou botulinique) est une toxine sécrétée par <i>Clostridium botulinum</i>.</p> <p>Ils agit d'une protéine dont les propriétés neurotoxiques en font le plus puissant poison connu avec une DL₅₀ estimée chez l'humain entre 1,3 et 2,1 ng/kg par voie intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM) et entre 10 et 13ng/kg par inhalation.</p> <p>C'est un traitement pour plusieurs maladies à titre d'exemple la dystonie :</p> <p>elle possède une action sur les troubles de la motricité notamment sur la spasticité.</p> <p>Depuis quelques années, elle est utilisée sous forme d'injection dans le point moteur du muscle en traînant une paralysie du muscle permettant de réduire les contractions excessives liées à la spasticité.</p>	<p>-Syndrome des loges. -Migraine. -Dystonies.</p>
<p>Laronidase</p>	<p>ALDURAZYME® / Genzyme.</p>	<p>La laronidase purifiée est une glycoprotéine d'un poids moléculaire d'environ 83 kD, composée de 628 acides aminés.</p> <p>L'objectif du traitement enzymatique substitutif est de rétablir un niveau d'activité enzymatique suffisant pour hydrolyser le substrat accumulé et prévenir toute nouvelle accumulation.</p>	<p>-La muccopolysaccharidose de type I(MPS1).</p>
<p>L'hormone de croissance</p>	<p>GENETONORM® / NORDITROPINE</p>	<p>L'hormone de croissance chez l'homme, encore appelée somatotropine est une hormone polypeptidique sécrétée par les cellules somatotropes de la partie antérieure de l'hypophyse, qui stimule la croissance et la reproduction des cellules chez les humains. Diverses pathologies sont liées à ce déficit: nanisme, gigantisme et acromégalie.</p> <p>Le traitement de ce déficit s'agit d'une injection sous-cutanée journalière d'hormones biosynthétiques produites grâce à la technologie de l'ADN recombinant. Les injections peuvent être administrées à l'aide d'un stylo injecteur (du même type que ceux parfois utilisés pour les injections d'insuline des personnes diabétiques).</p>	<p>-Déficit en hormone de croissance.</p>

<p>Facteur de Von Willebrand</p>	<p>WILFACTIN®/L FBBIOMEDICA MENS.</p>	<p>L'apport de facteur Willebrand permet de corriger les troubles de l'hémostase observés chez les malades atteints d'un déficit en facteur de Willebrand (maladie de Willebrand).</p> <p>Son effet est double : il rétablit l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium vasculaire au niveau de la lésion, et il a une action retardée dans les déficits associés en facteur VIII après administration intraveineuse.</p>	<p>-Maladie de willebrand.</p>
<p>Eptagog alpha</p>	<p>NOVOSEVEN®/ NOVONORDISK.</p>	<p>Les doses pharmacologiques de l'eptagog alfa activé activent le facteur X directement à la surface des plaquettes activées situées sur le site de la lésion, indépendamment du facteur tissulaire.</p> <p>Il en résulte une transformation de la prothrombine en quantités importantes de thrombine indépendamment du facteur tissulaire. En conséquence, l'activité pharmacodynamique du facteur VIIa est à l'origine d'une formation locale accrue de facteur Xa, thrombine et fibrine.</p>	<p>-L'eptagog alfa activé est utilisé en cas de déficits en facteur Xa.</p>

Étude expérimentale
(Partie pratique)

A/ Objectif de l'étude :

L'objectif de cette étude est d'explorer la réalité des maladies rares en Algérie en terme de nombre de maladies qui existent actuellement, et surtout, la réalité de leurs prises en charge médicamenteuse.

En révélant les différents problèmes auxquels sont confrontés le gouvernement, les hôpitaux et les associations afin d'approvisionner les médicaments nécessaires dans la quantité nécessaire pour chaque patient atteint d'une maladie rare dans le territoire algérien.

Sans négliger les difficultés que traversent les patients atteints d'une maladie rare pour obtenir leurs médicaments au bon moment et en bonne quantité.

B/ Problématique :

Combien de types de maladies rares existent-ils réellement en Algérie ? Le traitement est-il disponible pour toutes les maladies rares qui existent en Algérie ? Tous les patients ont-ils facilement accès à leur traitement en terme de disponibilité et du coût raisonnable ? Quels sont les problèmes rencontrés lors de la prise en charge médicamenteuse des malades atteints de maladie rare ?

C/ Hypothèse :

- L'absence d'une étude épidémiologique et statistique nationale qui détermine le nombre exact des maladies rares existant en Algérie, ainsi que le nombre de patients pour chaque maladie.
- la quasi-totalité des maladies rares n'ont pas de traitement disponible au niveau national.
- La qualité de la prise en charge des patients atteints de maladie rare est plus au moins convenable.

D/ Matériel et Méthode :

D.1/ Lieu de l'enquête :

Dans le but de réaliser notre enquête ; nous nous sommes déplacées à la Pharmacie Centrale des Hôpitaux PCH, à la pharmacie centrale du :

- CHU MUSTAPHA PACHA
- CHU BENI MESSOUSS
- CHU FRANTZ FANON

À des associations spécialisées dans la prise en charge psychologique et parfois aussi médicamenteuse des maladies rares :

- Association El-Moustakbel pour l'autisme et les maladies rares, Président Monsieur Moutchou Mouloud, Ain benian Alger.
- Association El-Nour, Présidente Madame Zerk El-Ain Nawel, Ain benian Alger.
- Association Shifa des malades neuromusculaires, Président Docteur Bouras Abdelkader, Bouzarea Alger.

D.2/ Critères du choix :

Le choix de la PCH et des CHU, s'explique par l'omniprésence des médicaments orphelins présents au niveau national au niveau de ces établissements, ainsi que la grande capacité des centre hospitalo-universitaires à la prise en charge des maladies rares du fait de la disponibilité de toutes les spécialités médicales et les laboratoires spécialisés (Exemple: disponibilité ducaryotype moléculaire au niveau du laboratoire de la génétique CHU MUSTAPHA PACHA).

Quant au choix des associations, il s'agissait d'identifier les besoins des patients atteints de maladies rares qui ne se retrouvent pas au niveau des hôpitaux.

D.3/ Période de l'enquête :

L'enquête s'est déroulée en trois mois : Mars - Mai 2023

D.4/ Récolte des données :

Des questions ont été posées aux pharmaciens responsables des pharmacies hospitalières, et les responsables des différents laboratoires (principalement les laboratoires de la génétique, de l'immunologie et de la biologie moléculaire) des CHU suscitées.

Et ils ont été posées également Sur le personnel de la PCH, et les présidents des associations mentionnées précédemment.

D.5/ Traitement des données :

Les résultats sont analysés à l'aide du programme : EXCEL.

Les données récoltées ont été regroupées sous forme de tableaux, de cercle relatifs et d'histogrammes pour représenter les résultats en ce qui concerne les maladies rares et les médicaments orphelins en Algérie

E/ Résultats :**1. Dépistage et diagnostic des maladies rares en Algérie :**

Tests et examens utilisés dans le dépistage et le diagnostic des maladies rares en Algérie,

Deux principaux tests effectués seulement au CHU Mustapha Pacha et au CHU de Tizi Ouzou sont les suivants :

- L'hybridation comparative de génome (CHG Array) sur micro puce appelée aussi « Caryotype moléculaire ».
- L'hybridation in situ par fluorescence « analyse par FISH ».

Avec les autres examens tels que la PCR, et le séquençage de la nouvelle génération récemment introduit en Algérie.

Tableau 9. Les différentes maladies dépistées au niveau du laboratoire de la génétique au centre hospitalo-universitaire Mustapha Pacha

Maladies	Gènes touchés
Syndrome d'alagille.	JAG1
Syndrome d'angelman.	UBE3A/D15S10
Syndrome de CHARGE	CHD7
Syndrome Cri-Du-Chat	Délétion 5p
Syndrome DiGeorge	22q13.3
Syndrome DiGeorge II	10p14
Syndrome de Kallmann	KAL1
Déficit en stéroïde sulfatase	Ichtyose liée à l'X
Syndrome de Langer-Giedion	Délétion en chromosome 8q23.3-q24.11, gènes : TRPS1, RAD21 et EXT1.
Monosomie 1p36	1p36

Neurofibromatose type 1	NF1
Syndrome de Prader-Willi	Chromosome 15, gène SNRPN
Syndrom de Rubinstein- Taybi	Microdélétion du chromosome 16p13.3 ou du chromosome 22q13.2 Mutations de la protéine de liaison CREB (CREBBP, 16p13.3) ou de la protéine p300 de liaison à E1A (EP300, 22q13.2).
Syndrome de Saethre-Chotzen	TWIST1 (7p21).
Dysplasie osseuse primaire	SHOX
Syndrome de Smith-Magenis	RAI1 (10%) et délétion 17p11.2 (90%).
Syndrome de Miller-Dieker	17p13.3
Syndrome du mâle XX (Syndrome de la Chapelle)	SRY
Syndromede Williams-Beuren	7q11.23
Le syndrome de Wolf-Hirshhorn	4p16.3.

2. Maladies rares mentionnées/non mentionnées dans le journal officiel :

Tableau 10. Les MR rares mentionnées dans le journal officiel en 2013 et celles présentes sur le Lieu de l'enquête.

N	MR mentionnées dans le journal officiel	N	MR existants sur le terrain
1	Cystinose	1	Monosomie 1p36
2	Déficit en facteur 7	2	Hémophilie
3	Déficit en fibrinogène	3	Syndrome d'Alagille
4	Déficit en prothrombine	4	Syndrome d'Angelman
5	Déficit en Growth hormone	5	Déficit en GH
6	Dermatopolymyosites	6	Syndrome de CHARGE
7	Dystonie	7	Dystonie
8	Glanzmann	8	Syndrome de DiGeorge 1 et 2
9	Ichtyose	9	Déficit en stéroïde sulfatase
10	Maladie de Fabry	10	Maladie de Fabry
11	Maladie de Gaucher	11	Maladie de Gaucher
12	Maladie de Lobstein	12	Syndrome de Kallmann
13	Maladie de Niemann pick	13	Syndrome de Langer-Giedion
14	Maladie de Still	14	Maladie de Still
15	Maladie de Willebrand	15	Maladie de Willbrand
16	Maladie de Wilson	16	Maladie de Wilson
17	Muccopolysaccharidoses	17	Muccopolysaccharidoses
18	Phénylcétonurie	18	Phénylcétonurie
19	Maladie de pompe	19	Maladie de pompe
20	Sclérodémie	20	Sclérodémie
21	Tyrosinémie héréditaire	21	Tyrosinémie héréditaire
22	Rhumatisme psoriasique	22	Rhumatisme psoriasique
23	Polyradiculonévrite aiguës (Syndrome de Guillain Barré)	23	Syndrome de Guillain Barré

24	Myasthénie	24	Myasthénie
25	Syndrome de West	25	Neurofibromatose type 1
26	Syndrome de Sjogren	26	Syndrome de Prader-Willi
27	Syndrome des antisynthétases	27	Syndrome des antisynthétases
28	Xeroderma pigmentosum	28	Syndrome de Saethre-Chotzen
		29	Dysplasie osseuse primaire
		30	Syndrome de Smith-Magenis
		31	Syndrome de Miller-Dieker
		32	Syndrome du mâle XX
		33	Syndrome de Williams-Beuren
		34	Syndrome de Wolf-Hirschhorn
		35	Déficit en facteur 7
		36	Maladie de Kawasaki
		37	Syndrome de Turner
		38	Polyarthrite Rhumatoïde Juvenile
		39	Hyperinsulinémie congénitale
		40	Syndrome de Hallermann-Streiff
		41	Elphantiasis
		42	Trisomie 18
		43	Hypertension artérielle pulmonaire
		44	Syndrome de Rubinstein-Taybi
		45	Syndrome de Cri-De-Chat
		46	Syndrome de Hunter (muccopolysaccharidose type 2)
		47	Le déficit en ornithine transcarbamylase (OTC)
		48	Cystinose
		49	Glanzmann
		50	Insuffisance pancréatique exocrine

3. Nombre de personnes atteintes de MR :

Tableau 11. Les MR retrouvées au niveau du CHU Mustapha Pacha ainsi que le nombre de cas rencontrés.

Maladies rares	Nombre de cas rencontrés
Déficit en GH	+100
Dystonie	+100
Muccopolysaccharidoses	03
Phénylcétonurie	06
Maladie de pompe	01
Sclérodermie	07
Tyrosinémie héréditaire	08
Rhumatisme psoriasique	+100
Myasthénie	+100
Syndrome des antisynthétases	07
Hypertension artérielle pulmonaire	02
Hyperinsulinimie congénitale	05
Syndrome de Hallermann-Streiff	01
Elphantiasis	03
Syndrome de Cri-De-Chat	02
Maladie de Gaucher	08

Tableau 12. Les MR retrouvées au niveau du CHU Beni Messouss ainsi que le nombre de cas rencontrés.

Maladie rare	Nombre de cas rencontrés
Maladie de Gaucher type 1	02
Maladie de Gaucher type 2	05
Hémophilie A	05

Hémophilie B	02
Déficit en GH	+100
Déficit en Facteur 7	02
Maladie de Kawazaki	02
Hypertension Artériel Pulmonaire	03
Le déficit en ornithine transcarbamylase (OTC)	03
Maladie de Fabry	02
Tyrosinémie héréditaire	04
Cystinose	21
Maladie de Wilson	02
muccopolysaccharidose MPS Type 1	13
muccopolysaccharidose MPS Type 2	01
muccopolysaccharidose MPS Type 4	02
Insuffisance pancréatique exocrine	01

Tableau 13. Les MR retrouvées au niveau du CHU Frantz Fanon ainsi que le nombre de cas rencontrés.

Maladie rare	Nombre de cas rencontrés
Hémophilie A	20
Hémophilie B	04
Déficit en GH	30
Maladie de Kawasaki	02
Déficit en facteur VII	03
Maladie de Fabry	02
Maladie de Gaucher	03
Tyrosinémie héréditaire	09
Déficit en fibrinogène	01
Syndrome de Hunter (muccopolysaccharidose type 2)	01

4. Fabrication des médicaments orphelins en Algérie :

Jusqu'à ce jour, tous les MO sont issus uniquement de l'importation à partir des laboratoires étrangers. Les pays les plus engagés en termes d'enregistrement en Algérie sont principalement les pays européens (France, Pays-Bas, Danemark, Suisse...etc.).

Tableau 14. Exemples de laboratoire fournisseurs de MO en Algérie

Laboratoire fournisseur	Le pays d'origine	Le MO fourni
Novo nordisk	Danemark	Eptagog
Merk Serono Spa	Italie	GH
ipsen pharmaceuticals	France	Toxine botulique
CSL Behring	Suisse	Immunoglobuline humain
LFB Bio médicaments	France	Fibrinogène
Actelion	Suisse	Bosentan
Genzyme	Les pays bas	Laronidase

5. Disponibilité des médicaments orphelins :

Tableau 15. Quelques maladies rares retrouvées et les produits destinés à leur traitement.

Maladie rare	Traitement
Hémophilie	Eptagog alfa active 1mg/1ml (50KUI) Inj
	Facteur anti-hemophilique 9 500-600UI Inj
	Facteur 8 de coagulation humain 250mg
	Facteur 8 de coagulation humain 500UI
	Facteur 8 de coagulation humain 1000UI
	Facteur 8 de coagulation humain 750UI
Déficit en GH	Hormone de croissance 5 Inj mg/1.5ml

Dystonie	Toxine botulique 500UI
Maladie de Fabry	Agalsidase beta 35mg Inj
Maladie de Gaucher	Imiglucerase 400UI PDRE P/SOL P/PERF IV 20ml
Syndrome de Hunter (Muccopolysaccharidose type 2)	Idursulfase Inj 2mg/ml
Maladie de Still	Anti TNF Alpha
Maladie de Wilson	D Pénicillamine Cp 300mg BTE/30
Muccopolysaccharidose type 1	Laronidase Inj
Phénylcétonurie	Saproptérine Cp
Maladie de Pompe	Alglucosidase alpha 50mg Inj IV
Sclérodermie	Bosentan Cp 62.5mg
Tyrosinémie héréditaire	Nitisinone 5mg gélule
	Nitisinone 10mg gélule
Rhumatisme psoriasique	Anti TNF Alpha SOL Inj
Myasthénie	Pyridostigmine BTE/20Cp
Polyarthrite Rhumatoïde Juvenile	Kineret 100mg Inj S/C

6. Prix des médicaments orphelins :**Tableau 16.** Les médicaments et les produits destinés à leur traitement avec leur prix unitaire trouvés au niveau du CHU Mustapha Pacha.

Maladie rare	Traitement	Prix unitaire enDA
Hémophilie	Eptagog alfa active 1mg/1ml (50KUI) Inj	86419.08
	Facteur anti-hemophilique 9 500-600UI Inj	19869.54
	Facteur 8 de coagulation humain 250mg	14155.86
	Facteur 8 de coagulation humain 500UI	31328.01
	Facteur 8 de coagulation humain 1000UI	62656.02
	Facteur 8 de coagulation humain 750UI	45483.87
Déficit en GH	Hormone de croissance 5 Inj mg/1.5ml	6877
Dystonie	Toxine botulique 500UI	41632.35
Maladie de Fabry	Agalsidase beta 35mg Inj	427220.23
Maladie de Gaucher	Imiglucerase 400UI PDRE P/SOL P/PERF IV 20ml	226448.11
Syndrome de Hunter (Muccopolysaccharidose type 2)	Idursulfase Inj 2mg/ml	242158.36
Maladie de Still	Anti TNFAlpha	188180
Maladie de Wilson	D Pénicillamine Cp 300mg BTE/30	3808
Muccopolysaccharidose type 1	Laronidase Inj	90087.01

Phénylcétonurie	Saproptérine Cp	4794.96
Maladie de Pompe	Alglucosidase alpha 50mg Inj IV	66302.79
Sclérodermie	Bosentan Cp 62.5mg	60.79
Tyrosinémie héréditaire	Nitisinone 5mg gélule	2343.29
	Nitisinone 10mg gélule	2122.20
Rhumatisme psoriasique	Anti TNF Alpha SOL Inj	188180
Myasthénie	Pyridostigmine BTE/20Cp	1108
Polyarthrite Rhumatoïde Juvenile	Kineret 100mg Inj S/C	5667
Hyperinsulinémie congénitale	Diazoxide gélule	40.92
Hypertension artérielle pulmonaire	Sildenafil / Tadalafil Cp 20mg	608.24
Maladie de Kawasaki	Immunoglobuline humaine polyvalente SOL Inj	0.5g → 30307
		2.5g → 59886.41
		10g → 119772.80
Syndrome des antisynthétases	Immunoglobuline humaine polyvalente SOL/Inj	IDEM
Syndrome de Guillain Barré	Immunoglobuline humaine polyvalente SOL/Inj	IDEM

7. Coût annuel des malades atteints par certaines maladies rares :

Tableau 17. Le coût annuel des malades atteints de la maladie de Fabry, Hunter et de Gaucher.

Maladie Rares	Désignation du produit et Posologie	Coût mensuel en DA	Coût annuel en DA
Maladie de Fabry	3 FLC/MOIS d'Aglysidase	1281660	15379928.28
Syndrome de Hunter MPS Type 2	12 FLC/MOIS d'Idursulfase	2905900.32	34870803.84
Maladie de Gaucher	6 FLC/MOIS D'Imiglucerase	1358688.66	16304263.92

8. Acteurs dans la dispensation des médicaments orphelins en Algérie :

Tableau 18. Les 16 Centres Hospitalo-universitaires CHU en Algérie

LES CENTRES HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES EN ALGERIE	
CHU Mustapha Pacha d'Alger	CHU Lamine Debaghine de Bab El Oued (ex - Maillot)
CHU Nafissa Hamoud de Hussein Dey (ex - Parnet)	CHU Issad Hassani de Beni Messous
CHU de Blida	CHU de Béjaïa
CHU de Tizi Ouzou	CHU de Tlemcen
CHU de Sidi Bel Abbas	CHU de Sétif
CHU Ibn Badis de Constantine	CHU de Annaba
CHU Benaouda Benzerdjeb de Oran	CHU de Mostaganem
CHU (en construction) de Laghouat	CHU (en construction) de Ouargla

Tableau 19. Les Établissements de Proximités Hospitalières EPH repartis sur 48 Wilayas.

WILAYA	EPH	WILAYA	EPH	WILAYA	EPH	WILAYA	EPH
Adrar	8	Tlemcen	7	Constantine	10	Tindouf	1
Chlef	9	Tiaret	10	Medea	6	Tissemsilt	3
Laghouat	7	Tizi Ouzou	18	Mostaganem	8	El Oued	5
Oum el Bouaghi	10	Alger	28	M'Sila	8	Khenchela	5
Batna	13	Djelfa	9	Mascara	9	Souk Ahras	3
Bejaia	10	Jijel	4	Ouargla	9	Tipaza	6
Biskra	8	Setif	11	Oran	16	Mila	6
Blida	8	Saida	2	El Bayadh	4	Ain Defla	4
Bouira	7	Skikda	7	Illizi	2	Naama	3
Bechar	7	Sidi Bel Abbas	7	Bordj Bou Arreridj	6	Ain Temouchent	6
Tamanrasset	2	Annaba	9	Boumerdes	4	Ghardaia	5
Tebessa	8	Guelma	5	El Tarf	4	Relizane	7

Tableau 20. Exemples des médicaments orphelins disponibles au niveau des officines

Maladie rare traitée	Déficit en Hormone de croissance ou GH	Myasthénie
Médicament orphelin	Hormone de croissance NORDITROPINE Sol inj	PYRIDOSTIGMINE 60mg Cp
Prix de la boîte	6877.00 DA	4690.48 DA

F/ Analyses et discussions :

1. Dépistage et diagnostic des maladies rares en Algérie :

Les maladies rares sont dans 80% des cas d'origine génétique, avec une fréquence plus importante chez les enfants. L'un des problèmes auquel sont confrontés les patients atteints des maladies rares est le diagnostic étant donné que c'est la clé pour résoudre le reste des problèmes tels que la disponibilité des médicaments et des soins de santé.

L'avènement de la biologie moléculaire a pu augmenter le nombre des maladies dépistés grâce à des tests à des examens plus précis et plus rapides.

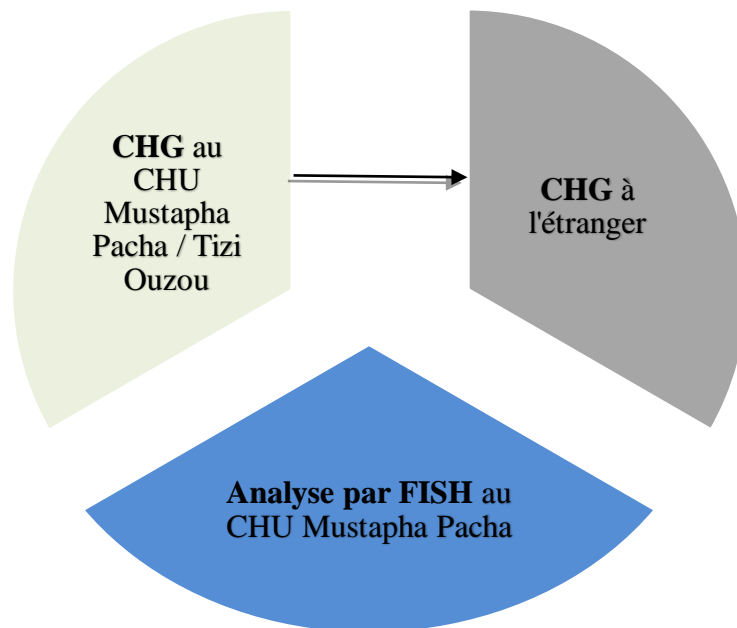


Figure 15. Disponibilité de l'examen du CHG et de FISH au niveau des hôpitaux algériens.

D'après le tableau 9, on dénombre 20 maladies rares dépistées au niveau du laboratoire de la génétique au CHU Mustapha Pacha, qui est la seule unité dédiée aux maladies rares.

En comparant avec le nombre des MR déclaré par l'OMS, qui est à l'ordre de 8000, le nombre de MR dépisté en Algérie reste très peu.

Les tests et les examens génétiques sont présents au niveau du CHU Mustapha Pacha ou au niveau des laboratoires biologique privés, ce qui empêchent les patients qui habitent loin de l'hôpital de bénéficier de ces tests et ils doivent se déplacer pour y avoir.

A titre d'exemple, l'examen de l'hybridation comparative de génome (CHG), il est disponible au niveau du CHU Mustapha Pacha ou à Tizi Ouzou. En effet, en cas de manque de réactifs ou de la non disponibilité de l'examen pour des raisons quelconques, le patient doit se déplacer vers un pays étranger pour effectuer le diagnostic.

La mise en place des appareils de détection génomique au niveau des grands hôpitaux du territoire algérien semble indispensable pour éviter d'une part le retard et l'errance diagnostique, et pour minimiser d'autre part les déplacements des patients.

2. Maladies rares mentionnées/non mentionnées dans le journal officiel :

Le 06 février 2013, le journal officiel de la république algérienne numéro 50 a fixé la liste des maladies rares présentes en Algérie ainsi que les produits pharmaceutiques destinés à leur traitement. Depuis cette date aucun document officiel n'a été publié montrant la liste des MR réellement présentes.

La réalisation d'un tel document nécessite une étude épidémiologique approfondie à l'échelle nationale, ainsi que des mises à jour annuelles systématiques.

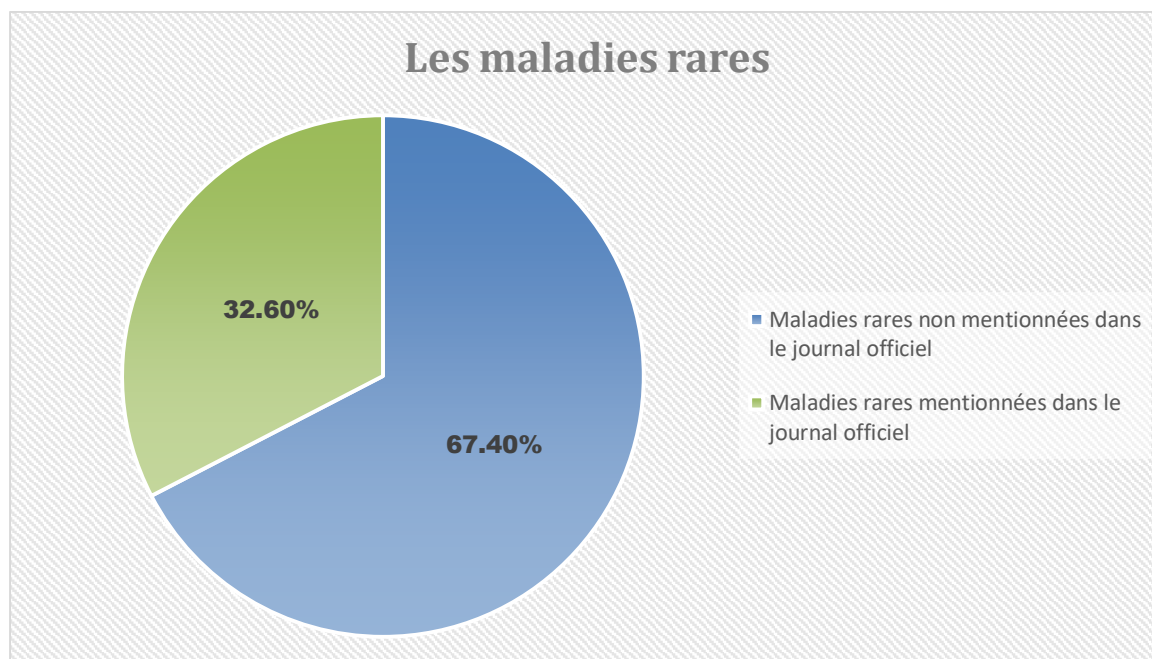


Figure 16. MR retrouvées sur le terrain et leur état de répertoriage dans le journal officiel.

D'après le tableau 10, 28 maladies rares sont répertoriées dans la liste du journal officiel en 2013, alors que 50 maladies rares, ont été retrouvées au niveau des CHU (Mustapha Pacha, Frantz Fanon et Beni Messouss). Ce nombre est bien inférieur au nombre de MR qui existent réellement en Algérie.

La figure 16 montre le pourcentage des maladies rares retrouvées sur le terrain et qui sont mentionnées ou non dans le journal officiel. En effet, près de 70% des MR présentes actuellement au niveau des CHUs fréquentés ne sont pas répertoriées dans le journal officiel, tels que le syndrome de cri de chat, le syndrome de Hunter...etc.

Une étude épidémiologique à l'échelle nationale semble être nécessaire afin de bien fixer la liste des maladies rares réellement présentes en Algérie.

3. Nombre de personnes atteintes de MR :

Les maladies rares touchent une très faible proportion de personnes, dont leur prévalence est différente d'un pays à un autre.

Selon le nombre de cas, les maladies sont classées en maladies courantes, maladies rares ou bien en maladies ultra-rares.

Le tableau 11 montre les maladies rares retrouvées au niveau du CHU Mustapha Pacha avec leur nombre de cas, tandis que le tableau 12 représente celles retrouvées au niveau du CHU Beni Messouss, et le tableau 13, celles de CHU Frantz Fanon.

Pour le déficit en GH, la dystonie, la myasthénie et le rhumatisme psoriasique, le nombre de cas rencontrés seulement au CHU Mustapha Pacha dépasse 100 cas, ce qui les fait sortir des critères de la définition des MR.

Le grand nombre des MRs retrouvées au niveau du CHU Mustapha Pacha et au niveau de CHU Beni Messouss, s'explique par la disponibilité de la majorité des spécialités médicales et les laboratoires d'analyses équipés nécessaires au diagnostic des maladies rares.

4. Fabrication des médicaments orphelins :

Selon le tableau 14, Ces laboratoires sont non seulement les leaders en termes d'exportation de ces produits mais aussi en termes de recherche et de développement scientifique pour ce type de médicaments destinés à une catégorie minime de population atteinte de maladies rares.

La production des médicaments orphelins en Algérie est totalement absente. Plusieurs contraintes sont rencontrées telles que le manque de technologie, de mains d'œuvre et de compétences qualifiées.

Aussi du point de vue financier, le cout très élevé l'investissement dans la production en matière de médicaments orphelins par rapport aux médicaments conventionnels fait que notre pays hésite de s'engager dans ce genre d'aventure.

5. Disponibilité des médicaments orphelins :

Parmi les défis auxquels sont confrontés les patients atteints de MR est la non disponibilité de produits destinés au traitement de leur maladie.

Parmi les 8000 maladies qui existent, une minorité qui disposent vraiment d'un traitement.

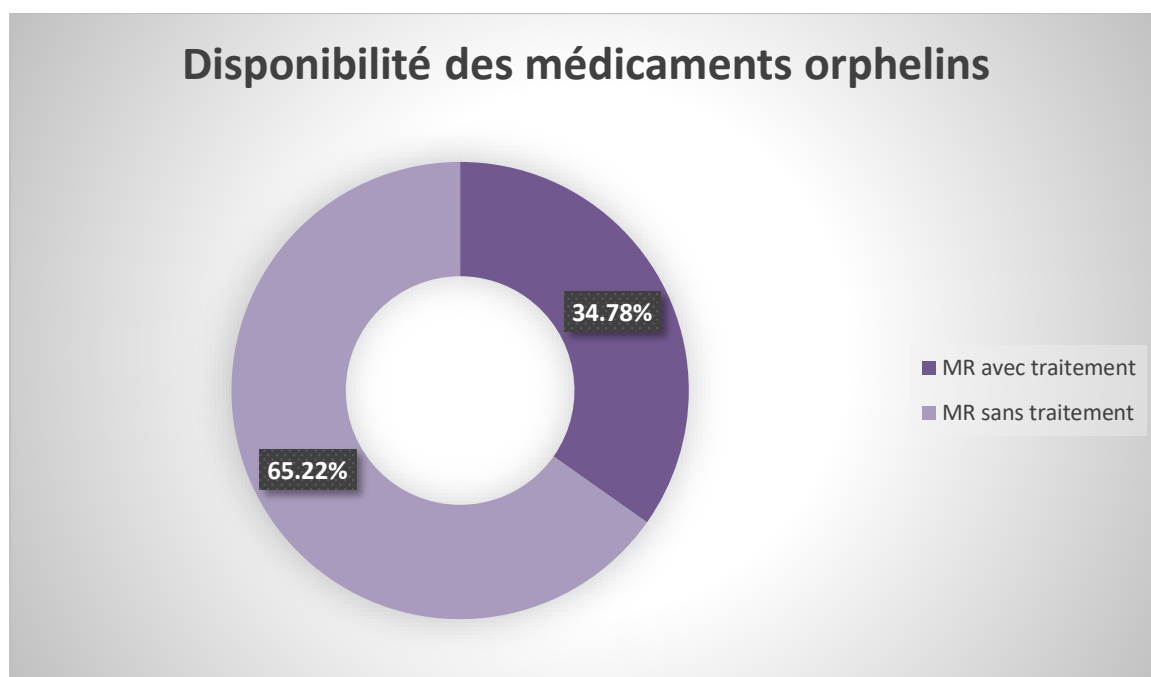


Figure 17. Disponibilité du traitement pour les MR retrouvées en Algérie.

Le tableau 15 représente les MR rares retrouvées qui disposent d'un traitement.

Bien que le nombre des MR augmente jour après jour, certaines maladies restent jusqu'à aujourd'hui sans traitement adéquat. En effet, parmi les 50 MR mentionnées ci-dessus seulement 15 disposent d'un traitement palliatif dont l'objectif est de soulager les symptômes de la maladie.

On constate que plusieurs maladies peuvent avoir un traitement commun, tel que la maladie de Still et le rhumatisme psoriasique, puisque toutes les deux sont des maladies rhumatismales inflammatoires nécessitant un immunosuppresseur de la famille des anti-TNF.

6. Prix des médicaments orphelins :

Etant donné que les médicaments orphelins sont destinés à un nombre restreint de patients, les revenus tirés de leur vente sont loin de compenser les fonds alloués à leur recherche, production et leur commercialisation. Par conséquent, les promoteurs sont peu disposés à les développer dans les conditions de commercialisation habituelle ce qui a poussé les gouvernements à appliquer des mécanismes d'incitation afin d'encourager les firmes pharmaceutiques à développer ces médicaments.

Les maladies rares sont souvent des maladies chroniques, c'est-à-dire qu'elles nécessitent un traitement de longue durée voire à vie.

D'après le tableau 16, le prix unitaire des médicaments orphelins semble très élevé pour la majorité des maladies rares, allons de 40,92 DA de la gélule du diazoxide jusqu'au 427220.23 DA de l'injection d'agalsidase beta de 35mg.

7. Coût annuel des malades atteints par certaines maladies rares :

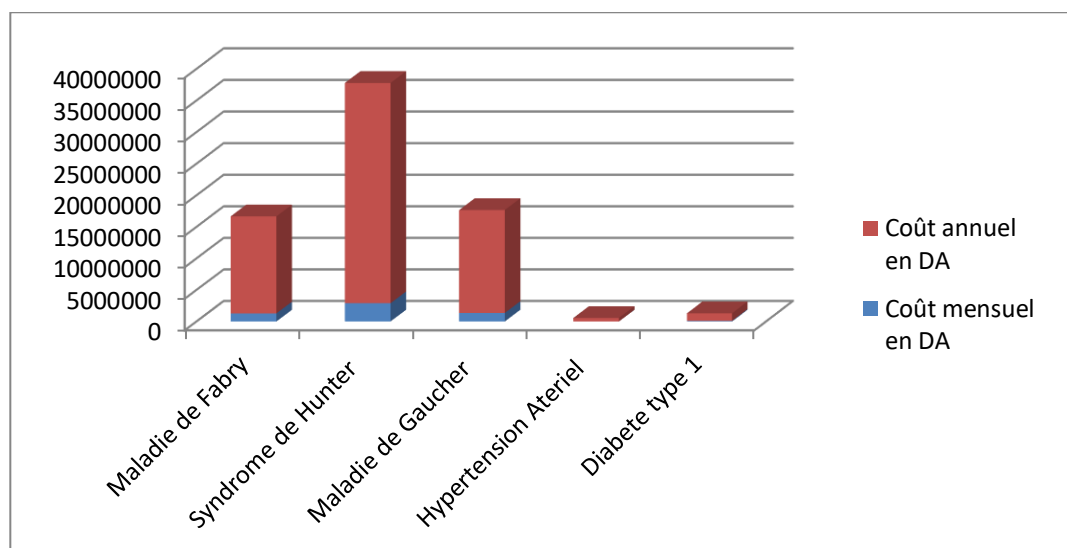


Figure 18. Comparaison des coûts annuels par patient utilisant des médicaments orphelins en Algérie pour l'année 2023 selon le tableau 17.

Les prix des médicaments orphelins sont remarquablement plus élevés par rapport aux autres médicaments destinés aux autres maladies ordinaires.

Ils sont considérés comme les médicaments les plus chers au monde.

Le coût annuel des patients peut atteindre les 40 millions centimes de Dinar Algérien voire plus de 270 milles Euros par une patient.

8. Acteurs dans la dispensation des médicaments orphelins en Algérie :

IL existe trois principaux acteurs dans la dispensation des médicaments orphelins.

Pour les médicaments réservés à l'usage hospitalier, sont disponibles uniquement au niveau des :

1- Pharmacies hospitalières centrales des Centre Hospitalo-universitaires CHU.

2- Pharmacies hospitalières centrales des Etablissement de Proximités Hospitaliers EPH.

Pour les autres médicaments on les trouve au niveau des :

3- Pharmacies/Officines privées.

8.1. Centres Hospitaliers Universitaires CHU:

Un Centre Hospitalier Universitaire (CHU) est un hôpital qui a une mission de soins de santé de haut niveau et de formation médicale. Les CHU sont souvent considérés comme des centres de soins de santé de pointe, offrant des soins médicaux spécialisés pour les maladies rares et complexes, dont la disponibilité de la totalité des médicaments orphelins au niveau de leurs Pharmacies Centrales. Les CHU sont également impliqués dans la recherche médicale et la formation des médecins et des professionnels de la santé.

Le secteur de la santé en Algérie compte plus de 300 hôpitaux publics dont 16 centres hospitaliers universitaires (CHU). Ces hôpitaux sont des structures sanitaires, sises sur le territoire algérien, qui dépendent des 48 (DSP) Directions de Wilayas de la Santé et de la Population en Algérie.

Il existe sur le territoire algérien 16 CHU (tableau 18) dont 14 fonctionnels et 2 au cours de construction dans les wilayas de Laghouat et Ouargla. Ces Centres hospitalier universitaires sont repartis sûr 13 Wilayas (sur un nombre global de 58 Wilayas).

8.2. Établissements de Proximités Hospitalières EPH :

Un hôpital public est un établissement de soins de santé qui fournit des soins médicaux aux patients. Les hôpitaux peuvent offrir une variété de services de soins de santé, tels que des soins médicaux d'urgence, des consultations médicales, des tests de diagnostic, des interventions chirurgicales, des soins palliatifs, des soins de réadaptation et des soins de longue durée, Mais se sont que des soins généraux non complexes.

Contrairement au CHU les EPH sont très nombreux (plus de 300 unités) et présents dans tous les Wilayas en nombre variable (Tableau 19).

La majorité des médicaments orphelins sont des médicaments réservés à l'usage ou à la dispensation strictement hospitalière par des Pharmaciens aux niveaux de la pharmacie centrale des CHU ou des EPH.

La première dispensation des médicaments orphelins pour les malades s'effectue au niveau des CHU.

Selon le Circulaire N 007/SP/MIN/MSPRH/05 du 22/11/2005 Relative à la gestion des produits pharmaceutiques dans les établissements publics de santé, Les malades sont réorientés à l'EPH du lieu de leur résidence pour la poursuite de leur traitement.

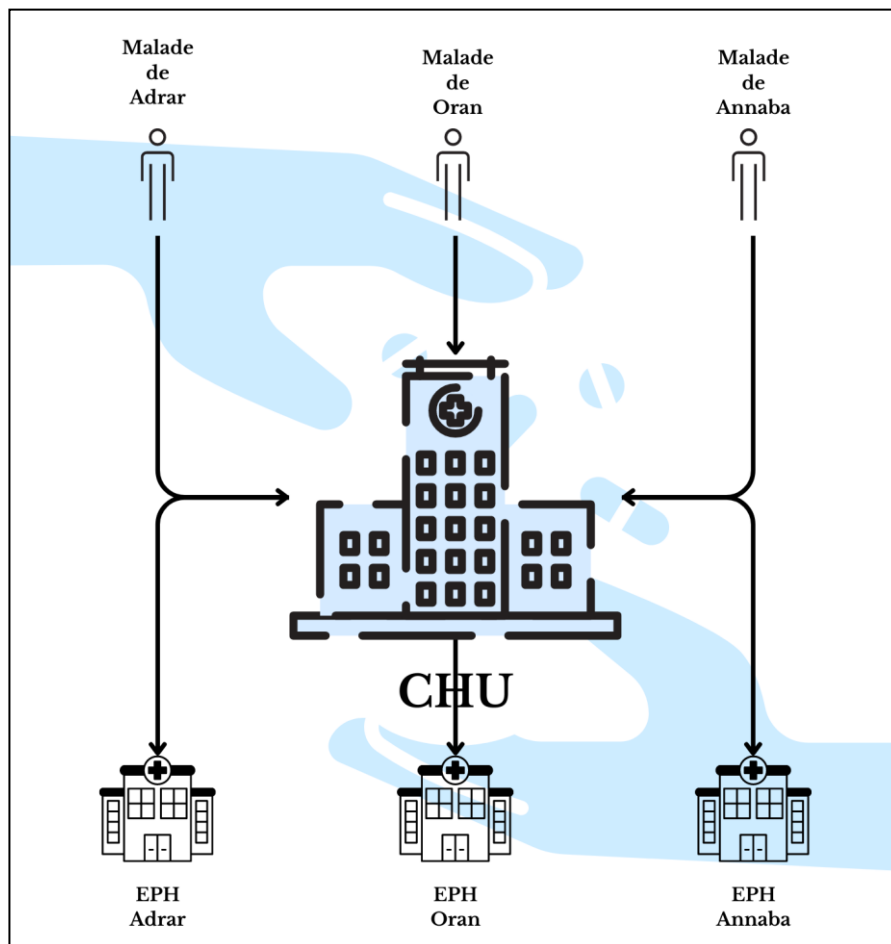


Figure 19. La dispensation Ambulatoire des médicaments selon le Circulaire 007.

Le Circulaire N 007/SP/MIN/MSPRH/05 ; La dispensation ambulatoire

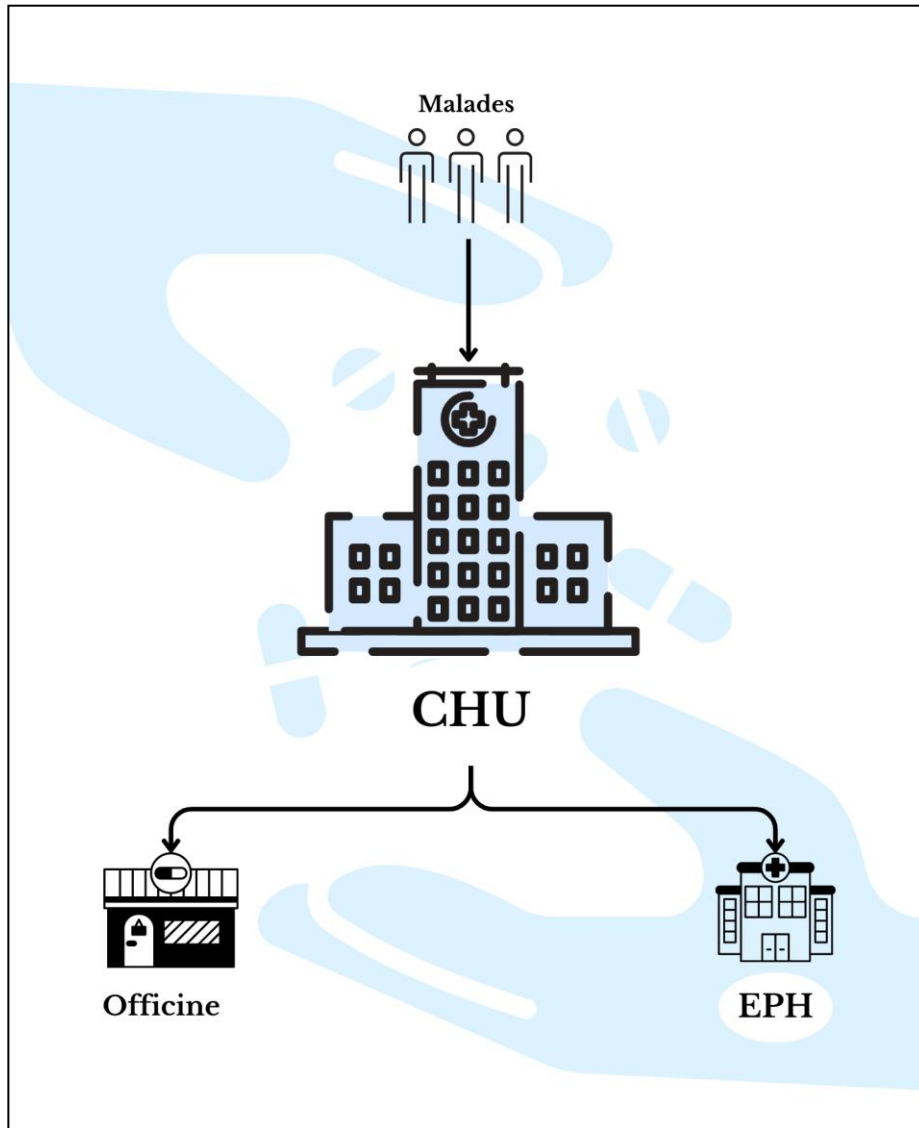
Les malades hospitalisés, déclarés sortants d'un établissement de soins, et qui doivent poursuivre leur traitement à titre ambulatoire, continueront à bénéficier de la couverture thérapeutique prodiguée par l'établissement hospitalier du lieu de résidence de ces malades, pour les médicaments à usage hospitalier strict, non vendus dans les officines.

Dans le cas où l'établissement ayant initié un traitement n'est pas celui du lieu de résidence du malade, il transmet un rapport médical justifiant la prescription à l'établissement du lieu de résidence, afin que ce dernier assure la prise en charge effective des produits pharmaceutiques nécessaires aux malades, en conformité avec la nomenclature des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine, objet de l'arrêté n 123 du 28 septembre 2005. L'impact financier conséquent devra être pris en charge dans la budgétisation subséquente de l'établissement ayant engagé la dépense.

Les médicaments hors nomenclatures, et en attendant leur enregistrement et leur intégration dans la nomenclature des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine, devront être désormais budgétisés par les établissements, pour en assurer la disponibilité.

8.3. Officines Privées :

Certains médicaments orphelins prescrits pour le traitement des maladies rares sont disponibles au niveau des officines sous commande vu le nombre limités des patients, et ils sont remboursables.

Figure 20. Les acteurs dans la dispensation des médicaments orphelins en Algérie

Les médicaments orphelins sont disponibles d'une façon principale au niveau des CHUs, et selon le Circulaire 007 mentionné précédemment, les pharmacies d CHU doivent obligatoirement réorienter les patients vers les EPH les plus près de leur lieu de résidence.

Ce qui nous ramène à un problème souvent moins abordé qui est le budget limité des EPH par rapport au CHU, qui ne leur permet pas de fournir les médicaments orphelins déjà connus par leurs prix très exagérés.

9- Remboursement des médicaments orphelins en Algérie :

Indépendamment des prix élevés des médicaments orphelins, le patient les obtient gratuitement au niveau des hôpitaux dans le cadre des traitements ambulatoires (la plupart de ces médicaments sont sous forme injectable, mais aussi des comprimés et des gélules) à travers une prescription hospitalière d'une durée maximale de trois mois de traitement.

Concernant les médicaments orphelins disponibles au niveau des officines privées ou non ambulatoires, Ils sont soumis aux lois de remboursement selon l'assurance particulière du patient.

D'une manière générale et succincte les médicaments orphelins sont presque gratuits pour tous les patients.

Par contre, certaines maladies rares telles que la phénylcétonurie qui est une maladie héréditaire traitée par une restriction alimentaire de l'acide aminé phénylalanine.

Et aussi la Tyrosénémie héréditaire, une maladie rare qui découle du mauvais fonctionnement du métabolisme qui est incapable de briser efficacement l'acide aminé tyrosine, donc logiquement son traitement consiste aussi à limiter la tyrosine dans le régime alimentaire.

Pour ce type de maladies l'alimentation est considérée comme un traitement et sa disponibilité aussi que sa gratuité est indisponible pour ces malades.

10- Gestion des médicaments orphelins au niveau de la PCH :

La PCH est la principale cellule responsable de la disponibilité de tous les médicaments au niveau de tous les établissements de santé du territoire national, en l'occurrence les médicaments orphelins.

Chaque fin d'année, ces différents établissements de santé font l'approvisionnement et préparent des bons de commande des besoins médicaments orphelins, qui les envoient à la PCH.

La PCH collecte toutes les commandes et lance un appel d'offre pour les laboratoires concernés à fin d'y participer.

La PCH est l'unique garant et responsable du choix du laboratoire adéquat. Celui-ci est basé sur deux aspects :

- **l'aspect technique** : tel que la qualité du produit, son efficacité, sa date de péremption.

- **l'aspect financier** : essentiellement le prix, généralement le moins disant.

A base de ces données, la PCH donne l'accord en faveur du laboratoire qui répond le mieux aux critères de choix. Un bon de commande est établi et envoyé au fournisseur préalablement choisi.

Pour les médicaments orphelins d'une faible rotation (dont le nombre de patients est restreint), l'établissement de santé fourni un bon de commande, avant 03 ou 04 mois, à la PCH qui fait à son tour un autre bon de commande au fournisseur adéquat.

Pour les médicaments orphelins de forte rotation (dont le nombre de patients est élevé) un stockage au niveau de la PCH est prévu.

Réponse aux hypothèses :

On observe que les maladies rares présentes en Algérie ainsi que les patients qui en sont atteints ne sont pas bien définis, ni bien énumérés. Leur véritable nombre est bien supérieur au nombre de maladies rares retrouvées au niveau des CHU fréquentés. Alors, une étude épidémiologique à l'échelle nationale semble être nécessaire afin de bien fixer la liste des maladies rares réellement présentes en Algérie.

De plus, parmi les maladies rares retrouvées, une minorité disposent d'un traitement palliatif importé des pays producteurs de ces médicaments. Donc pour la majorité des maladies rares les médicaments ne sont pas fabriqués localement.

Et enfin, les personnes atteintes de ces maladies sont confrontés à plusieurs défis au cours de leur parcours de soins. En pratique, la qualité de leur prise en charge en matière de diagnostic, de soins médical et d'accès aux médicaments orphelins est plus au moins appropriée, nécessitant une homogénéisation afin d'améliorer les pratiques actuelles.

STRATÉGIE PROPOSÉE POUR UNE MEILLEURE PRISE EN CHARGE MÉDICAMENTEUSE DES MALADIES RARES EN ALGÉRIE

Reconnaître que les maladies rares constituent une catégorie de maladies à besoins spécifiques.

Rendre les personnes atteintes d'une maladie rare moins orphelines en améliorant leur état de santé, leur qualité de vie et leur durée de vie par un accès plus facile à leurs médicaments.

1. FORMATION ET INFORMATION

L'éducation et l'information : les clés d'une meilleure prise en charge

- Former étudiants de médecine, médecins, pharmaciens et autres professionnels de la santé aux problématiques spécifiques que rencontrent les personnes atteintes de maladies rares et leurs proches aidants.
- Faire connaître les sources d'information fiables sur les maladies rares et établir un fichier national de médecins de référence en ce type de maladies.
- Collaborer avec les associations de patients de maladies rares.

2. DIAGNOSTIC ET PRÉVENTION

Dépister et diagnostiquer tôt = prendre en charge et traiter tôt.

- Aborder la problématique spécifique du diagnostic des maladies rares dans le curriculum de médecine et initier les étudiants aux outils de diagnostic existants.
- Créer des lieux de partage de « cas non diagnostiqués » afin de les résoudre: télémédecine, congrès de spécialistes, intranet, cliniques de diagnostic, etc.

Diagnostic de maladies génétiques rares :

- Uniformiser l'offre de tests génétiques (CHG, Analyse par FISH) à travers les services de génétiques et autres services qui offrent ces tests; offrir le séquençage à haut débit pour des fins cliniques autant en pédiatrie qu'aux adultes.
- Former les médecins à reconnaître les signes d'appels importants dans les antécédents personnels et familiaux d'un patient et quand se référer à un service de génétique médicale; augmenter l'offre de conseil génétique.
- Prévention préconceptionnelle, prénatale et néonatale : accroître l'offre de tests génétiques de porteurs à la population; élargir le Programme de dépistage néonatal sanguin.

3. PRISE EN CHARGE MÉDICALE

Consulter et collaborer pour mieux soigner.

- Faire en sorte d'offrir à chaque patient une prise en charge spécialisée et optimale par la consultation d'un médecin expert quel que soit le lieu de résidence du patient.
- Qu'il y ait partage des dossiers et coordination des soins dans le cas des maladies rares complexes, ainsi que transfert des connaissances du médecin expert à l'équipe soignante locale.
- Assurer une meilleure transition des dossiers des patients de la pédiatrie aux services pour adultes.
- Lancement d'un registre national qui contient des statistiques précises sur les maladies rares en Algérie avec une mise à jour périodique.
- Collaborer avec les associations de patients de maladies rares.

4. TRAITEMENT

Rendre équitable l'accès à leurs traitements pour les personnes atteintes de maladies rares

- Que les personnes atteintes de maladies rares puissent avoir un accès équitable à leurs traitements par rapport à ceux atteints de maladies communes et que l'on élimine les iniquités entre patients atteints de maladies rares.
- Étant donné les problèmes rencontrés lors de l'approvisionnement des médicaments orphelins en cas de besoin, il est nécessaire d'avoir un plan d'urgence de ces médicaments indispensables.
- L'assurance de la disponibilité des médicaments orphelins pour les malades avant leurs réorientation des CHU vers des EPH, et aussi de renforcer la communication entre l'équipe médicale du CHU et de l'EPH afin d'assurer la continuité de la bonne prise en charge aussi médicale que médicamenteuse pour les malades.
- Développer une équipe de spécialistes en pharmacie hospitalière à fin de résoudre le problème des doses pédiatrique non disponible dans le cas les médicaments orphelins
- Mise en place d'une plateforme centralisée de commande de médicaments pour réduire les délais d'attente.

5. RECHERCHE

Trouver des solutions immédiates et générer de l'espoir pour une thérapie future.

- élaborer un centre de recherche et de diagnostic équipé et multidisciplinaire spécialisé dans la recherche et le diagnostic des maladies rares.
- Allouer des budgets spécifiques pour la recherche sur les maladies rares et sponsoriser les efforts faits par les fondations/associations de patients.
- Participer aux efforts internationaux.
- Favoriser l'engagement des patients et des associations de patients dans la recherche sur leurs maladies.

6. PRISE EN CHARGE PSYCHO-SOCIALE

Soulager la douleur et la détresse, ainsi que briser l'isolement.

- Rendre plus facile l'accessibilité aux programmes sociaux par une meilleure connaissance des maladies rares (statut d'handicapé, statut d'invalidité, assurances, plan d'intervention scolaire, accommodements au travail, etc.).
- Faciliter l'accès aux services de travail social et de psychologie, particulièrement pour les adultes atteints de maladies rares chroniques.
- Soutenir les associations de patients de maladies rares/groupes de soutien.

Conclusion :

Les patients atteints des maladies rares font face jusqu'à aujourd'hui à de nombreux problèmes à l'échelle mondiale et plus spécifiquement en Algérie.

L'absence d'une étude épidémiologique recensant les maladies rares ainsi que la prévalence de chaque maladie pose un problème tant au niveau national qu'international.

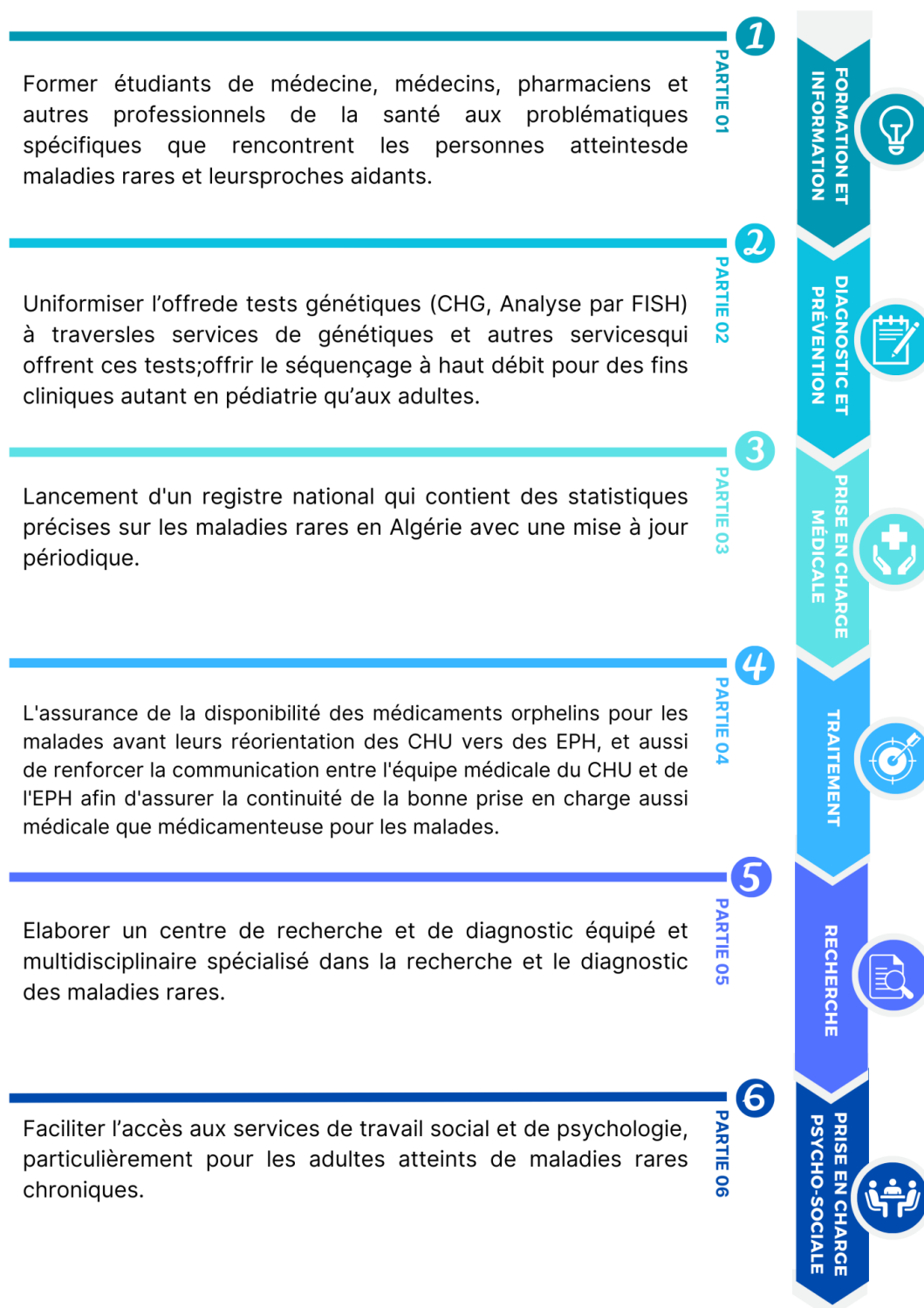
En outre, la majorité des maladies rares ne disposent pas d'un traitement curatif, avec une accessibilité difficile aux médicaments orphelins existants. En effet, d'après les résultats obtenus la production des médicaments orphelins est totalement indisponible en Algérie, alors que dans d'autres pays, le marché de médicaments orphelins est très étroit du fait du nombre restreint de patients qui en bénéficient, ainsi que, l'obstacle principal à l'accès aux médicaments orphelins dans les autres pays est leur prix élevé et la question de remboursement de ces thérapies, tandis qu'en Algérie, les patients obtiennent leur médicament gratuitement au niveau des hôpitaux, et ils sont soumis aussi à des lois de remboursement selon l'assurance particulière du patient pour ceux vendus au niveau des officines privées.

Par ailleurs, la qualité de prise en charge diagnostique des patients à l'échelle mondiale reste non standardisée. Le manque de technologies de dépistage et la dispersion géographique des experts ainsi que des centres de recherche, augmente la fréquence de l'errance diagnostique et les déplacements des personnes malades.

Une stratégie nationale doit être établie pour homogénéiser les pratiques et améliorer la prise en charge des patients atteints des maladies rares. En effet, le corps médical doit être bien formé et habile pour confronter les différents défis qu'il rencontre en lui fournissant tous les moyens technologiques nécessaires au diagnostic et à la prise en charge médicale des patients. En outre, le gouvernement doit inciter les industriels pharmaceutiques et les soutenir financièrement pour développer la recherche dans ce domaine. Et enfin, un fichier national recensant tous les nouveaux cas avec une plateforme centralisée de commande de médicaments pour réduire les délais d'attente et donner une visibilité sur les disponibilités semblent nécessaires pour créer de l'espoir au sein des groupes de malades afin qu'ils puissent avoir un accès facile et équitable aux médicaments dont ils ont besoins.

Il faut noter que les résultats de notre étude ont été basés sur une investigation au niveau des structures situées dans le centre du pays, et ils ne reflètent pas une réalité exhaustive. De plus, les

résultats obtenus concernent uniquement les maladies recensées au niveau des Centres Hospitalo-Universitaires et des associations fréquentés durant une période du temps limitée.



Bibliographie :

54. About Orphan Drugs
http://www.orpha.net/consor/cgibin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=FR&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOUTORPHANDRUGS_EUR.
51. Ak H, Mr C. The current status of orphan drug development in Europe and the US. *Intractable Rare Dis Res.* févr 2014;3(1) :1-7.
14. Baldovino S, Menegatti E, Roccatello D, Sciascia S. Immunological Rare Diseases. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1031:497-509.
32. Batshaw ML, Groft SC, Krischer JP. Research Into Rare Diseases of Childhood. *JAMA.* 7 mai 2014;311(17):1729.
37. Boettcher J, Boettcher M, Wiegand-Grefe S, Zapf H. Being the Pillar for Children with Rare Diseases—A Systematic Review on Parental Quality of Life. *Int J Environ Res Public Health.* 8 mai 2021;18(9):4993.
12. Caractéristiques des maladies rares : Alliances Maladies Rares : Suisse [Internet]. [Cité 6 février 2023]. Disponible à : <https://www.proraris.com/fr/caracteristiques-maladies-rares-23.html>
22. CCOP-RNCE_NoteInformation_20220523.pdf [Internet]. [Cité 6 février 2023]. Disponible à : https://rnce.inserm.fr/images/CCOP-RNCE_NoteInformation_20220523.pdf
27. CIOPF - Fiches des pays - Algérie [Internet]. [Cité 11 février 2023]. Disponible à : <https://www.ciopf.org/Fiches-des-pays/Algerie?fbclid=IwAR1BOMGB3d8ZPk2N9jJJyxU3TJUBiMwZH9t6GeQ8KxEOqgWXNxLz2fc9C3I>
1. DawkinsHJS, Draghia-Akli R, Lasko P, Lau LPL, Jonker AH, Cutillo CM, et al. Progress in Rare Diseases Research 2010–2016: An IRDiRC Perspective. *Clin Transl Sci.* janv 2018;11(1):11-20.
39. Djelouat S. [fr]LE PARCOURS DU MÉDICAMENT - DE LA RECHERCHE À LA COMMERCIALISATION — Médecine, Science et Recherche[:] [Internet]. Médecine, Science et Recherche. 2017 [Cité 10 mai 2023]. Disponible à : <http://salimdjelouat.com/2017/08/05/le-parcours-du-medicament-de-la-recherche-a-la-commercialisation/>
23. EMA. European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency. [Cité 11 février 2023]. Disponible à : <https://www.ema.europa.eu/en>
41. Feltmate K, Janiszewski PM, Gingerich S, Cloutier M. Delayed access to treatments for rare diseases: who's to blame? *Respirol Carlton Vic.* avr 2015;20(3):361-9.
19. Ferlini A, Scotton C, Novelli G. Biomarkers in rare diseases. *Public Health Genomics.* 2013;16(6):313-21.
29. Fetro C, Scherman D. Drug repurposing in rare diseases: Myths and reality. *Therapie.* avr 2020;75(2):157-60.

31. Fung A, Yue X, Wigle PR, Guo JJ. Off-label medication use in rare pediatric diseases in the United States. *Intractable Rare Dis Res.* nov 2021;10(4):238-45.
5. Griggs RC, Batshaw M, Dunkle M, Gopal-Srivastava R, Kaye E, Krischer J, et al. Clinical research for rare disease: Opportunities, challenges, and solutions. *Mol Genet Metab.* 1 janv 2009;96(1):20-6.
48. Groft SC, Posada de la Paz M. Rare Diseases: Joining Mainstream Research and Treatment Based on Reliable Epidemiological Data. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1031:3-21.
18. [guide_codage_V11.pdf](https://www.tete-cou.fr/medias/fichiers/guide_codage_V11.pdf) [Internet]. [Cité 6 février 2023]. Disponible à: https://www.tete-cou.fr/medias/fichiers/guide_codage_V11.pdf
43. Huyard C. Quand La Puissance Publique Fait Surgir Et Équipe Une Mobilisation Protestataire: L'invention Des « Maladies Rares » Aux États-Unis Et En Europe. *Rev Fr Sci Polit.* 2011;61(2):183-200.
26. Immunization Vaccines and Biologicals [Internet]. [Cité 11 février 2023]. Disponible à: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals>
30. [L-engagement-du-Leem-pour-les-Maladies-Rares-Nos-20-propositions_0.pdf](https://www.leem.org/sites/default/files/L-engagement-du-Leem-pour-les-Maladies-Rares-Nos-20-propositions_0.pdf) [Internet]. [Cité 9 avril 2023]. Disponible à: https://www.leem.org/sites/default/files/L-engagement-du-Leem-pour-les-Maladies-Rares-Nos-20-propositions_0.pdf
24. Leonard. Les 270 maladies rares recensées en Algérie sont largement dues à la consanguinité [Internet]. *Fdesouche.* 2022 [Cité 9 avril 2023]. Disponible à: <https://www.fdesouche.com/2022/04/30/les-270-maladies-rares-recensees-en-algerie-sont-largement-dues-a-la-consanguinite/>
21. L'espérance de vie des Algériens passée de 47 ans à plus de 76 ans en soixante ans [Internet]. [Cité 13 mai 2023]. Disponible à: <https://www.aps.dz/sante-science-technologie/144768-l-esperance-de-vie-des-algeriens-passee-de-47-ans-a-plus-de-76-ans-en-soixante-ans>
46. [LexUriServ.pdf](https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2000R0141:20090807:FR:PDF) [Internet]. [Cité 13 mai 2023]. Disponible à: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2000R0141:20090807:FR:PDF>
10. [liste_des_medicaments_orphelins_en_europe.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/liste_des_medicaments_orphelins_en_europe.pdf) [Internet]. [Cité 6 février 2023]. Disponible à: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/liste_des_medicaments_orphelins_en_europe.pdf
38. Litrowski C. Les enjeux liés à l'accès au marché des médicaments orphelins en France, aux États-Unis et au Japon [Internet]. [Cité 7 avril 2023]. Disponible à : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01319224/document>
20. LOPEZ A. D., MATHERS C. D., EZZATI M., JAMISON D. T., MURRAY C. J.L., *Global burden of disease and risk factors*, World Bank Publications, Washington, 2006.

17. Maladies rares : Des médecins dénoncent l'absence de recherche [Internet]. Djazairess. [Cité 9 avril 2023]. Disponible à: <https://www.djazairess.com/fr/horizons/10903>
16. Maladies rares : fédérer les efforts pour améliorer la prise en charge des enfants [Internet]. Djazairess. [Cité 9 avril 2023]. Disponible à: <https://www.djazairess.com/fr/apsfr/288982>
25. Maladies rares : 12 milliards DA alloués à la prise en charge des maladies rares [Internet]. [Cité 9 avril 2023]. Disponible à: https://www.aps.dz/sante-science-technologie/139175-maladies-rares-12-milliards-da-alloues-a-la-prise-en-charge-des-maladies-rares?fbclid=IwAR3fXTZOWl242ZlO-zVqwrJx7w56-WDnxNLBzqus_wBvCs0sgUpkijEN4oA
7. Maloteaux JM. Orphan drugs and rare diseases. [Internet]. [Cité 06 février 2023]. Disponible à : <https://sites.uclouvain.be/ecu-ucl/MALOTEAUX2014.pdf>
40. Marion B. Réglementation des médicaments orphelins : analyse des stratégies adoptées afin d'obtenir une AMM en Europe. [S.l.]: [s.n.]; 2015. 1 vol. (176 f.).
9. Médicaments orphelins : un statut particulier ? [Internet]. [Cité 06 février 2023]. Disponible à : <https://core.ac.uk/download/pdf/77170001.pdf>
42. Meyers A. MEDICAMENTS ORPHELINS [Internet]. [Cité 04 avril 2023]. Disponible sur : http://ethique.sorbonne-paris-cite.fr/sites/default/files/dea_fargeot_synthese.pdf
11. Müller H. L'analyse de l'exome vaut-elle la peine pour les maladies rares. 2022 2239. 28 sept 2022;22(39):640-640.
4. Nisar H, Wajid B, Shahid S, Anwar F, Wajid I, Khatoon A, et al. Whole-genome sequencing as a first-tier diagnostic framework for rare genetic diseases. *Exp Biol Med* Maywood NJ. déc 2021;246(24):2610-7.
36. Pelentsov LJ, Laws TA, Esterman AJ. The supportive care needs of parents caring for a child with a rare disease: A scoping review. *Disabil Health J*. oct 2015;8(4):475-91.
45. Philipon P. Les orphelins de la santé. *Biofutur*. 1 janv 1995;1995(141):18-22.
50. Pierre BJ, Aline FG, Dominique G. La prise en charge des maladies rares : un enjeu de santé publique qui se heurte à des contraintes économiques et industrielles. 2005. Disponible sur : https://documentation.ehesp.fr/memoires/2005/mip/groupe_22.pdf
15. plan2007_2011.pdf [Internet]. [Cité 5 avril 2023]. Disponible à: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan2007_2011.pdf
44. Provost GP. "Homeless" or "Orphan" Drugs. *Am J Hosp Pharm*. 1 nov 1968;25(11):609.
52. Rath A, Salamon V, Peixoto S, Hivert V, Laville M, Segrestin B, et al. A systematic literature review of evidence-based clinical practice for rare diseases: what are the perceived and real barriers for improving the evidence and how can they be overcome? *Trials*. 22 nov 2017;18(1):556.

2. Remuzzi G, Garattini S. Rare diseases: what's next? *Lancet LondEngl*. 14 juin 2008;371(9629):1978-9.
8. RESERVEIUTD. Orphanet: Alpha thalassémie [Internet]. [Cité 6 février 2023]. Disponible à: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=846
47. RESERVEIUTD. Orphanet: À propos des médicaments orphelins [Internet]. [Cité 13 mai 2023]. Disponible à: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=FR&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABO UTORPHANDRUGS_TWC
6. Richter T, Nestler-Parr S, Babela R, Khan ZM, Tesoro T, Molsen E, et al. Rare Disease Terminology and Definitions-A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. sept 2015;18(6):906-14.
49. Roessler HI, KnoersNVAM, van Haelst MM, van Haaften G. Drug Repurposing for Rare Diseases. *Trends Pharmacol Sci*. avr 2021;42(4):255-67
3. Roubertoux PL, de Vries PJ. From molecules to behavior: lessons from the study of rare genetic disorders. *Behav Genet*. mai 2011;41(3):341-8.
13. Schieppati A, Henter JI, Daina E, Aperia A. Why rare diseases are an important medical and social issue. *The Lancet*. 14 juin 2008;371(9629):2039-41.
28. Stoller JK. The Challenge of Rare Diseases. *Chest*. 1 juin 2018;153(6):1309-14.
34. Tang PK. Shining a light on children with rare diseases. *Lancet Child Adolesc Health*. oct 2019;3(10):683.
53. VIDAL, la base de référence sur les médicaments [Internet]. VIDAL. [Cité 13 mai 2023]. Disponible à: <https://www.vidal.fr/medicaments.html>
33. Wright CF, FitzPatrick DR, Firth HV. Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children. *Nat Rev Genet*. mai 2018;19(5):253-68.
35. Yoon PW. Contribution of Birth Defects and Genetic Diseases to Pediatric Hospitalizations: A Population-Based Study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1 nov 1997;151(11):1096.

Annexe

Arrêté du 25 Rabie El Aouel 1434 correspondant au 6 février 2013 : Fixant les maladies rares et les pathologies à pronostic vital ainsi que les produits pharmaceutiques destinés à leur traitement.

ANNEXE I

Liste des maladies rares ainsi que les produits pharmaceutiques destinés à leur traitement

MALADIES	DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE DU PRODUIT PHARMACEUTIQUE	FORME	DOSAGE
Cystinose	Bitartrate de cysteamine	COMP.	50mg 150mg
Déficit en facteur VII	Eptagog	SOL.INJ.	1mg 2mg 5mg
Déficit en fibrinogène	Fibrinogène	SOL.INJ.	1.5g / 100ml
Déficit en Prothrombine	Proconvertine, prothrombine, facteur Stuart, facteur antihémothophilique B	SOL.INJ.	10ml
Déficit Growth hormone	Hormone de croissance	SOL.INJ.	4UI
Dermatopolymyosites	Gammaglobulines	SOL.INJ.	
Dystonies	Toxine botulique	SOL.INJ.	500UI
Glanzmann	Eptagog	SOL.INJ.	1mg 2mg 5mg
Icthyose	Acitrecine	COMP.	10mg
Maladie de Fabry	Alpha -galactosidase A	SOL.INJ.	1mg
Maladie de Gaucher	immuglicerase	SOL.INJ.	400 UI
	Miglustat	COMP.	100mg
Maladie de Lobstein	Les bisphosphonates	SOL.INJ.	
Maladie de Niemann Pick	Miglustat	COMP.	100mg
Maladie de Still	Anti TNF Alpha	SOL.INJ.	
Maladie de Willebrand	Facteur de Von Willebrand	SOL.INJ.	
Maladie de Wilson	D pénicillamine	COMP.	300mg
Muccopolysaccharidoses	idursulfase	SOL.INJ.	2mg / ml
	Galsulfase	SOL.INJ.	5mg / 5ml
	Laronidase	SOL.INJ.	100 UI
Myasthénie	Pyridostigmine	COMP.	60mg
Phenylcétonurie	Lait sans phénylalamine	PDRE.	1er âge
			2eme âge
Polyradiculonévrite aiguës (Syndrome de Guillain Barré)	Immunoglobulines polyvalente	SOL.INJ.	2.5 mg ou 3 mg
			5mg ou 6mg
			10mg ou 12mg

4 Dhou El Hidja 1434
9 octobre 2013

JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE N° 50

19

ANNEXE I (suite)

MALADIES	DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE DU PRODUIT PHARMACEUTIQUE	FORME	DOSAGE
Maladie de pompe	Alpha alglucosidase	SOL.INJ.	50 mg
Rhumatisme psoriasique	Anti TNF Alpha	SOL.INJ.	
Sclérodermie	Bosentan	COMP.	62.5 mg
			125 mg
Syndrome de West	Vigabatrine	COMP.	500 mg
Syndrome de Sjogren	Pilocarpine	COMP.	5 mg
Syndrome des antisyntésases	Immunoglobulines polyvalente	SOL.INJ.	2.5 mg ou 3 mg
			5 mg ou 6 mg
			10 mg ou 12 mg
Tyrosémie héréditaire	Nitisinone	GLES.	2 mg
			5 mg
			10 mg
Xeroderma pigmentosum	Retinoides		

Résumé :

Les personnes atteintes des maladies rares font face à plusieurs difficultés durant tout leur parcours : retard de diagnostic, manque d'information sur leur maladie et sur sa prise en charge médicale, peu ou pas de protocoles de recherche, l'absence de traitement spécifique ou l'indisponibilité et ou le coût élevé des médicaments.

La prise en charge des maladies rares doit inclure différentes organisations de santé publique et le rôle que joue l'industrie pharmaceutique est crucial dans le parcours de soins des patients. Cependant, du fait du nombre très faible de patients il est difficile de mener des études cliniques robustes pouvant inclure un effectif élevé. Par ailleurs, sur le plan économique, les recherches fondamentales dans le but de développer des médicaments est un risque que les industriels pharmaceutiques ne voulaient pas prendre, car seraient peu rentables étant donné le faible nombre de patients pouvant en bénéficier. Ces éléments ont incité les gouvernements à établir un statut particulier aux médicaments orphelins tout en respectant certains critères.

La problématique est par conséquent la suivante : quelle est la prévalence des maladies rares en Algérie ? Quelles sont les recommandations actuelles au niveau national de la prise en charge des maladies rares ? Pouvons-nous améliorer le parcours de soins des patients atteints de maladies rares.

L'objectifs de notre travail était d'évaluer les pratiques actuelles afin de déceler les éventuelles failles pouvant être exploitée pour mieux répondre aux besoins des patients dont principalement l'accessibilité aux médicaments orphelins.

Pour répondre à la problématique, nous avons procédé à une recherche bibliographique sur les bases des données PubMed et d'autres sources afin de déterminer la prévalence des maladies rares dans le monde et les recommandations des sociétés savantes. De plus, une enquête a été réalisé au niveau des Centres Hospitalo-universitaires Mustapha Pacha, Beni Messouss et Frantz Fanon, au niveau de la pharmacie centrale des hôpitaux et des associations spécialisées dans la prise en charge psychologique et médicamenteuse des maladies rares telle que l'association El-Moustakbel pour l'autisme et les maladies rares, pour explorer les données concernant la prévalence des maladies rares en Algérie, et surtout, la prise en charge médicamenteuse dans la vraie vie.

Les réponses récoltées montrent l'absence d'étude épidémiologique nationale qui estime la prévalence globale des maladies rares en Algérie, ainsi que la prévalence de chaque maladie. Nous avons noté la non-disponibilité de traitement pour la quasi-totalité des maladies rares. Par ailleurs, bien que la qualité de prise en charge soit convenable, elle reste non standardisée. Des efforts sont nécessaires pour l'amélioration de l'état de santé des patients et leur garantir un accès rapide aux médicaments, préserver leur qualité de vie et améliorer leur pronostic. Par conséquent, une stratégie visant à anticiper les besoins est nécessaire afin d'améliorer les parcours des patients atteints. Pour cela, nous pensons que la mise en place d'un fichier national recensant tous les nouveaux cas est judicieuse. Une estimation statistique basée sur des données de pratique clinique pourrait être un moyen d'anticiper les besoins sur une période de quelques mois. Enfin, la mise en place d'une plateforme centralisée de commande de médicaments pourrait réduire les délais d'attente et donner une visibilité sur les disponibilités.

Abstract:

People suffering from rare diseases face a number of difficulties throughout their journey: delayed diagnosis, lack of information about their disease and its medical management, few or no research protocols, lack of specific treatment or the unavailability and/or high cost of drugs.

The management of rare diseases must include a range of public health organizations, and the role played by the pharmaceutical industry is crucial in the patient care process. However, given the very small number of patients involved, it is difficult to conduct robust, large-scale clinical trials. Furthermore, from an economic point of view, basic research with the aim of developing drugs is a risk that the pharmaceutical industry does not want to take, as it would not be very profitable given the small number of patients who could benefit from it. These factors prompted governments to establish a special status for orphan drugs, while respecting certain criteria.

The questions are therefore: what is the prevalence of rare diseases in Algeria? What are the current national recommendations for the management of rare diseases? Can we improve the care pathway for rare disease patients?

The aim of our work was to evaluate current practices in order to identify any shortcomings that could be exploited to better meet patients' needs, particularly in terms of access to orphan drugs.

To address this issue, we carried out a bibliographic search on PubMed and different databases to determine the prevalence of rare diseases worldwide. In addition, a survey was carried out at the Mustapha Pacha, Beni Messouss and Frantz Fanon Hospitals, and at associations specializing in the psychological and medicinal management of rare diseases, such as the El-Moustakbel association for autism and rare diseases, to explore data concerning the prevalence of rare diseases in Algeria, and above all, the medicinal management in real life.

The responses show the absence of a national epidemiological study estimating the overall prevalence of rare diseases in Algeria, as well as the prevalence of each disease. We noted the unavailability of treatment for almost all rare diseases. Moreover, although the quality of care is adequate, it remains non-standardized. Efforts are needed to improve patients' state of health and guarantee them rapid access to medication, preserve their quality of life and improve their prognosis. Consequently, a strategy aimed at anticipating needs is required to improve the pathways taken by affected patients. To this end, we believe that the creation of a national registry of all new cases is a sensible step. A statistical estimate based on clinical practice data could be a way of anticipating needs over a period of a few months. Finally, setting up a centralized drug ordering platform could reduce waiting times and provide visibility on availability.

ملخص :

يواجه الأشخاص المصابون بأمراض نادرة عدة صعوبات طوال رحلتهم المرضية: التشخيص المتأخر، ونقص المعلومات حول مرضهم وإدارته الطبية، وقلة بروتوكولات البحث أو عدم وجودها، وغياب علاج محدد أو عدم توفر الأدوية و / أو ارتفاع تكلفة الأدوية.

نظرًا للعدد القليل جدًا من المرضى ، من الصعب إجراء دراسات سريرية قوية يمكن أن تشمل عددًا كبيرًا من الأشخاص. علاوة على ذلك، من وجهة نظر اقتصادية، يعتبر البحث الأساسي بهدف تطوير الأدوية مخاطرة لم ترغب مصانع الأدوية في تحملها، لأنها ستكون غير مربحة بالنظر إلى قلة عدد المرضى الذين يمكنهم الاستفادة منها، دفعت هذه العناصر الحكومات إلى إنشاء وضع خاص للأدوية اليتيمة مع احترام معايير معينة.

لذا فإن المشكلة تكمن في الآتي: ما مدى انتشار الأمراض النادرة في الجزائر؟ ما هي التوصيات الحالية على المستوى الوطني لإدارة الأمراض النادرة؟ هل يمكننا تحسين مسار الرعاية لمرضى الأمراض النادرة؟

كانت أهداف عملنا هي تقييم الممارسات الحالية من أجل الكشف عن أي عيوب يمكن استغلالها لتلبية احتياجات المرضى بشكل أفضل، وخاصة إمكانية الوصول إلى الأدوية اليتيمة.

للإجابة على السؤال ، قمنا بإجراء بحث ببيوغرافي في قواعد بيانات من أجل تحديد مدى انتشار الأمراض النادرة في العالم وتوصيات المجتمعات العلمية. كما تم إجراء مسح على مستوى المستشفيات الجامعية مصطفى باشا وبني مسوس وفرانتز فانون ، على مستوى الصيدلية المركزية بالمستشفيات والجمعيات المتخصصة في الإدارة النفسية والطبية للأمراض النادرة مثل جمعية التوحد. والأمراض النادرة ، لاستكشاف البيانات المتعلقة بانتشار الأمراض النادرة في الجزائر ، وتوفر أدويتها اليتيمة.

تُظهر الردود التي تم جمعها عدم وجود دراسة وبائية وطنية تقدر الانتشار الإجمالي للأمراض النادرة في الجزائر، فضلاً عن انتشار كل مرض. لاحظنا عدم توافر العلاج لجميع الأمراض النادرة تقريبًا. هناك حاجة إلى بذل جهود لتحسين الحالة الصحية للمرضى وضمان وصولهم السريع إلى الأدوية، والحفاظ على نوعية حياتهم وتحسين تشخيصهم. لذلك، من الضروري وجود إستراتيجية تهدف إلى توقع الاحتياجات من أجل تحسين مسارات المرضى المصابين. لهذا، نعتقد أن إنشاء ملف وطني يسرد جميع الحالات الجديدة أمر حكيم. أخيرًا ، يمكن أن يؤدي إنشاء منصة مركزية لطلب الأدوية إلى تقليل أوقات الانتظار وتوفير الرؤية مسبقًا عن توافر الادوية.