

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.

Thèse d'exercice de fin d'études

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de docteur en
pharmacie

Session : Juin 2017.

THEME

LES MALADIES RARES ET LES MEDICAMENTS ORPHELINS

Présentée par :

-HELLAL NEDJWA

- MEKIOUS MELIHA.

Devant le jury :

Présidente :Dr Soumia Benhamida ,Maitre assistant en
Pharmacologie.

Promotrice :Dr Nadia Khader,Maitre assistant en Biophysique.

Membres :Dr Ouarda Benaziz ,Maitre assistant en Pharmacie
galénique.

Dr Ferial Reggabi ,Maitre assistant en biophysique.

Dédicaces

Avec énorme joie et un infini plaisir je dédie ce modeste travail

*À la mémoire de ma grand mère MELHA et mon oncle RACHID, que Dieu le
tout puissant les accueille en son Vaste Paradis*

*À mes parents, aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que
vous méritez pour tous les sacrifices que vous n'avez cessé de me donner depuis ma
naissance*

*À ma chère sœur AHLEM qui était toujours à mes cotés et qui n'a jamais
cessé de me soutenir et de m'encourager*

À mon petit frère HAMZA

À tous les membres de ma famille, petits et grands

*À tous mes amis (e) et mes collègues surtout à: Ilham, Zola, Soumia,
Waffa, mon binôme Nedjwa, Kahina et son petit ange et spécialement à Hakim.*

*À tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible,
je vous dis merci.*

MEKIOUS MELHA

Dédicace

Je tiens à dédier ce Projet :

A la mémoire de mon père Boualem, que Dieu t'accueille dans son vaste paradis...

A ma très chère Mère Saadia en témoignage et en gratitude de son soutien permanent durant Toutes mes années d'études, ses sacrifices illimités, ses réconfort moral, eux qui ont consenti tant d'effort pour mon éducation, mon instruction et Pour me voir atteindre ce but.

- ✚ A mon mari : Ahmed*
- ✚ A ma chère grande mère et ma Tante*
- ✚ A ma belle mère Samia , mon beau père Farid*
- ✚ A mon frère : Mohamed Taher El Amine*
- ✚ A mes beaux frères : Imad et Faycal*
- ✚ A mes sœurs : Ismahane et Ikram*
- ✚ A ma belle sœur : Sanae*
- ✚ A mes Amies : Fatma Zohra , Soumia , Meriem , Wahiba, Sabrina, Hajer, Fadwa, Nesrine, et spécialement a mon binôme Melha.*
- ✚ A tous ceux qui m'aiment.*
- ✚ A tous ceux que j'aime.*

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier avant tout,

Allah

Le tout puissant qui nous a donné la santé, le courage, la volonté et la patience pour réaliser ce travail.

Nous tenons à remercier notre promotrice M^m KHADER Nadia d'avoir accepté de nous encadrer, pour son aide, ses conseils, et ses orientations.

Nous tenons à exprimer notre très grande considération, et nos profonds respects à Dr S.BENHAMIDA qui nous fait l'honneur de présider ce Jury malgré toutes ses responsabilités et ses nombreuses occupations. Vous trouvez ici toutes nos expressions respectueuses et nos profondes gratitudee.

Nous sommes conscientes de l'honneur que nous ont fait les Dr O .Benazziz et Dr F.Reggabi d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Nos vifs remerciements sont adressés aussi à Mr AMARI ,Mr BEN YUCEFF Mr DAOUAJI et spécialement à Dr BENHAMIDA qui par leurs aides et leurs soutient ont contribué au bon déroulement de ce travail.

Nos profonds remerciements vont également à toutes les personnes qui nous ont aidées et soutenues.

Table des matières

Remerciements.....	I
Dédicace.....	II
Table des matières.....	III
Liste des tableaux.....	VIII
Liste des figures.....	IX
Liste des abréviations.....	X
Introduction.....	1

Partie Théorique

Chapitre I : Les maladies rares

I. Définition	3
II. Épidémiologie	4
III. Origines des maladies rares.....	4
1. Origine Génétique	4
2. Origine Infectieuse	6
3. Origine Auto-immune	6
4 .Origine Cancéreuse	7
IV. Les organes touchés par les maladies rares	7
1. Cas d'un seul organe touché	7
2. Cas de plusieurs organes touchés	10
3. Cas de tous les organes touchés	11

V .Les maladies rares en Algérie	11
VI. Les obstacles s’opposant aux maladies rares	22
VII. La prise en charge des personnes atteintes de maladies rares	22
VII.1. Dans le monde.....	23
VII.1.1. En France	23
VII.1.2 .Aux Etats unis	24
VII.1.3. En Afrique	24

Chapitre II : les médicaments orphelins

I. Définition.....	26
II. Contexte historique des médicaments orphelins.....	27
II.1. Un concept inventé aux États-Unis	27
II.2. La genèse des médicaments orphelins en Europe	27
III. Les médicaments orphelins dans le marché algérien	28
III.1 Les médicaments d’origine synthétique	28
III.2. Les médicaments d’origine non synthétique	30
IV. Cadre réglementaire des médicaments orphelins	34
IV.1. Dans le monde.....	34
IV.1.1. En Europe	34
IV.1.2. Aux Etats unis	35
IV.2. En Algérie	35
V. Classification réglementaire des médicaments orphelins en Algérie.....	36

V.1. Les médicaments orphelins enregistrés	36
V.1.1 Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ou Décision d'Enregistrement (DE).....	36
V.1.2. Procédure d'enregistrement en Algérie.....	37
V.2. La liste des 41	37
V.3. Médicaments orphelins sous autorisation temporaire d'utilisation.....	38
V.3.1. Définition	38
V.3.2. Les différentes catégories d'autorisation temporaire d'utilisation..	38
Chapitre III : les bonnes pratiques de gestion des médicaments orphelins en milieu hospitalier.	
I. Cycle de la gestion des médicaments orphelins.....	40
I.1. La sélection	40
I.2. L'approvisionnement.....	40
I.3. La distribution	42
I.4. L'utilisation.....	44
II. Les outils de la gestion.....	45
II .1. La fiche de stock	45
II.2. Main courante.....	45
II.3. La fiche d'inventaire.....	45
II.4. Le bon de Commande.	46
II.5. Le bon de livraison	46
II.6. Le Procès-verbal de réception.....	46
III. LE CONTROLE DE LA GESTION.....	47
III.1. Le Contrôle des Stocks.....	47

III.2. La Gestion des Médicaments Orphelins périmés ou altérés47

III.3. La Gestion de la Chaine de Froid48

Partie Pratique

1/Objectifs de l'étude.....49

2/Problématique.....49

3/Hypothèses.....49

4.1/Matériel et méthode.....49

4.1/ Lieu de l'enquête49

4.2./Critères de choix.....49

4.3/Période de l'enquête49

4.4/ Récolte des données.....49

4.5 /Traitement des données49

5/Analyse des données et discussion50

5.1 /Les médicaments orphelins en Algérie.....50

5.1.1. Les médicaments orphelins cités dans le journal officiel Algérien
201351

5.1.2. Procédure d'enregistrement des médicaments orphelins en
Algérie52

5.1.3. Le circuit d'ATU en Algérie : cas du CHU FRANTZ FANON-
BLIDA-54

5.2/ La gestion des médicaments orphelins au niveau de la pharmacie du
CHU- HBBet de la pharmacie Frantz Fanon de BLIDA.....55

5.2.1. Les maladies rares prises en charge par le service de pédiatrie du
CHU HBB de Blida.....55

5.2.2. La prise en charge des personnes atteintes de MR au service de pédiatrie à Blida.....	57
5.2.3. Le circuit de la gestion des MO	58
A/la gestion au niveau de la pharmacie du CHU HASSIBA BEN BOUALI	58
B/la gestion au niveau de la pharmacie centrale du CHU FRANTZ FANON.....	59
C/la gestion au niveau de la PCH	60
Conclusion	61
Références Bibliographiques.....	
Annexe	
Résumé et mots clés.....	

Introduction (1,2)

Une maladie est considérée comme rare lorsqu'elle touche moins d'une personne sur 1000, soit 0,1% de la population. Pour l'Algérie, cela équivaut à moins de 20 000 personnes atteintes d'une même maladie.

Presque toutes les maladies rares sont des maladies génétiques. Il y a aussi des maladies infectieuses très rares, des maladies auto-immunes et des cancers rares. Pour un grand nombre de maladies rares, la cause demeure inconnue à ce jour.

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.

La gestion des médicaments orphelins nécessite un travail d'équipe, encadré par les professionnels du médicament qui sont les pharmaciens. L'objectif prioritaire est d'assurer la disponibilité et l'accessibilité de produits de santé de qualité dans tous les hôpitaux dans un cadre général de bon usage, allié à une maîtrise des dépenses de santé.

Cette thèse vise à explorer l'acheminement des médicaments orphelins en Algérie depuis leur enregistrement jusqu'à leur dispensation au niveau des hôpitaux en passant par leur gestion, révélant les bonnes pratiques de cet acte pharmaceutique et le comparant avec celui des médicaments ordinaires.

Pour cela notre thèse comprendra deux volets.

Le premier volet est théorique qui détaillera d'abord les généralités sur les maladies rares avec précision de celles existantes en Algérie. Ensuite les médicaments orphelins ; leur définition, leur statut réglementaire et leur classification.

Le deuxième volet est la partie pratique qui nous montre l'état des lieux de ces médicaments en Algérie ainsi que leur circuit. Pour cela une petite investigation au niveau du MSPRH a été faite.

Et dans le but d'examiner le bon déroulement de la gestion des MO nous avons fait une enquête au niveau de la PCH, la pharmacie centrale du CHU FRANTZ FANON et la pharmacie du CHU HASSIBA BEN BOUALI à BLIDA.

I. Définition : (2, 54,5)

Les maladies dites rares sont celles qui touchent un nombre restreint de personnes et posent de ce fait des problèmes spécifiques liés à cette rareté. L'organisation mondiale de la santé (OMS) considère une maladie rare quand elle affecte entre 0,65% à 1 personne pour 1000 habitants.

Le seuil admis en Europe est d'une personne atteinte sur 2 000. Une maladie peut être rare dans une région et fréquente dans une autre. Ainsi la thalassémie, une anémie d'origine génétique, est rare dans le Nord de l'Europe, alors qu'elle est fréquente autour de la méditerranée.

Les maladies rares se comptent certainement par milliers. A l'heure actuelle, on en a déjà dénombré six à sept mille et uniquement 200 sont connues en Algérie, et de nouvelles maladies sont régulièrement décrites dans la littérature médicale.

Les maladies rares sont des maladies graves, souvent chroniques, parfois évolutives. L'atteinte peut être visible dès la naissance ou l'enfance, comme par exemple pour l'ostéogénèse imparfaite. Cependant plus de 50% des maladies rares apparaissent à l'âge adulte, comme la maladie de Huntington.

Toutes les spécialités médicales sont concernées. De ce fait les maladies rares ont plusieurs origines : neuromusculaire, métabolique, infectieuse, auto-immunesetc.

Les maladies rares souffrent d'un déficit de connaissance médicale et scientifique. Elles ne sont apparues que récemment dans les politiques de recherche et de santé publique. Pour la plupart d'entre elles il n'existe pas de traitement curatif, mais des soins appropriés peuvent améliorer la qualité de vie et prolonger la durée de vie. Des progrès spectaculaires ont déjà été accomplis pour certaines maladies, montrant bien qu'il ne faut pas baisser les bras mais au contraire poursuivre et intensifier l'effort de recherche et de solidarité sociale.

Les personnes atteintes par ces maladies rencontrent toutes des difficultés similaires dans leurs parcours vers un diagnostic, pour obtenir de l'information et pour être orientées vers les professionnels compétents. L'accès à des soins de qualité, la prise en charge globale sociale et médicale de la maladie, la coordination des soins hospitaliers et de ville, l'autonomie et l'insertion sociale, professionnelle et citoyenne, posent également problème.

II. Epidémiologie : (6,7)

Il existe très peu de données épidémiologiques de qualité.

- Pathologies concernées :

L'entité maladies rares englobe un nombre de pathologies non connu et évolutif au gré du développement de la recherche génétique. A dire d'expert, cinq nouvelles pathologies sont décrites par semaine dans le monde. L'OMS estimait entre 5000 et 8000, le nombre de maladies rares.

- Patients concernés :

Du fait de leur nombre élevé, la prévalence cumulée annuelle des maladies rares est estimée entre 6 et 8 % de la population mondiale. Trente millions d'européens seraient touchés. En France, la prévalence cumulée annuelle est estimée entre 4% et 6% ; entre 3 millions et 4 millions de personnes seraient concernées. Le taux d'incidence annuel est probablement compris entre 1,3% et 3 %.

Les maladies rares débutent dès l'enfance dans 65 % des cas et sont d'origine génétique dans 80 % des cas.

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.

III. Origines des maladies rares :

Les maladies rares sont issues de nombreuses origines dont les plus importantes sont citées si- dessous :

1. Origine Génétique :(9-13)

80% des maladies rares ont une origine génétique. Toutes les maladies génétiques sont d'ailleurs rares.

A titre d'exemples, les pathologies suivantes peuvent être citées :

- ❖ La plupart des myopathies : ce sont des maladies neuromusculaires qui se traduisent par une dégénérescence des tissus musculaires .Les muscles ainsi que leurs

innervations motrices sont affectés. Il existe plus de 200 myopathies différentes, la plupart d'origine génétique.

- ❖ Des maladies du système nerveux telles que la maladie de Huntington ; qui est une affection neurodégénérative du système nerveux central rare et héréditaire .Elle se manifeste par des troubles moteurs, cognitifs et psychiatriques qui s'aggravent progressivement jusqu'à la détérioration intellectuelle sévère.



Figure 01 : Une personne atteinte par la maladie de Huntington avec des troubles moteurs.

- ❖ Des atteintes oculaires telles que :

- La neuropathie optique de Leber : une maladie héréditaire qui se manifeste par une baisse brutale de la vision et qui survient habituellement chez l'homme jeune .Elle entraîne un mauvais fonctionnement du nerf optique qui transmet les informations de l'œil au cerveau.

-La rétinite pigmentaire qui est une maladie génétique dégénérative de l'œil qui se caractérise par une perte progressive et graduelle de la vision évoluant généralement vers la cécité.

- ❖ La maladie des os de verre qui est une maladie congénitale héréditaire à transmission dominante (un seul parent atteint peut la transmettre), caractérisée par une ostéogenèse imparfaite .Cela signifie que l'os formé est de mauvaise qualité, en raison d'une anomalie de fabrication, ce qui conduit à des fractures multiples et surtout mal expliquées.

2. Origine Infectieuse : (14,15)

Parmi ces pathologies, nous pouvons citer :

- ❖ La légionellose : une maladie pulmonaire grave qui peut s'avérer mortelle, causée par une bactérie appelée *Legionella pneumophila*. Cette maladie se manifeste par des difficultés respiratoires, fièvre, toux sévère, des troubles digestives et neurologiques.
- ❖ L'aspergillose : infection fongique causée par certaines formes de champignons du genre *aspergillus*. Le germe le plus fréquent est *Aspergillus fumigatus*. Cette maladie se développe principalement chez les immunodéprimés. Les signes cliniques dépendent du type d'infection et de localisation. Le poumon est cependant le site principal des infections à *aspergillus*.

3. Origine Auto-immune : (16)

Il y a entre autres :

- ❖ Le lupus érythémateux systémique qui est une maladie inflammatoire chronique auto-immune liée à un dysfonctionnement des défenses immunitaires, caractérisée essentiellement par une éruption cutanée sur le visage en forme de masque.

Cette maladie peut aussi touchée d'autres parties du corps (systèmes nerveux, veineux, digestif, articulaire, musculaire..).



Figure 02 : Eruption cutanée en forme de masque chez une patiente atteinte par le LES.

4 .Origine Cancéreuse : (10,17)

Ainsi :

- ❖ L'esthésioneuroblastome ou neuroblastome olfactif : une tumeur très rare se développant aux dépens du nerf olfactif dans la cavité nasale .Elle se développe lentement et surtout localement mais peut métastaser au niveau des ganglions cervicaux, des poumons, des os ou des méninges du cerveau. Les symptômes ne sont pas spécifiques mais les deux plus fréquents sont l'obstruction nasale et l'épistaxis.
- ❖ Les sarcomes des tissus mous (STM) qui sont un groupe hétérogène de tumeurs rares issu du tissu mésenchymateux et représentant environ 1 % de l'ensemble des tumeurs solides chez l'adulte et environ 4 à 8 % chez l'enfant. Ces tumeurs sont divisées en de nombreux types histologiques et sous-types moléculaires, et sont donc très difficiles à diagnostiquer.
De plus, les STM peuvent concerner tous les organes (muscle, tissu conjonctif..).

IV. Les organes touchés par les maladies rares :

Les maladies rares sont nombreuses dont l'atteinte peut aller d'un seul à la totalité des organes.

1. Cas d'un seul organe touché : (12,18-20)

Certaines maladies rares ne touchent qu'un seul organe ou type d'organes. À titre d'exemples :

- ❖ Seule la peau est atteinte dans l'épidermolyse bulleuse :

C'est une maladie génétique rare très douloureuse et handicapante .Elle transforme la peau et muqueuses en plaies géantes et se caractérise par une fragilité extrême de la peau : au moindre frottement la peau forme des bulles sauf qu'elles ne cicatrisent jamais et se transforment en plaies très douloureuses équivalentes à des brûlures du deuxième ou troisième degré.

❖ Les os dans l'ostéogénèse imparfaite :

Appelée aussi «maladie des os de verre», est un groupe de maladies caractérisées par une fragilité osseuse excessive, due à un défaut congénital. Cependant, tous les tissus contenant du collagène sont aussi touchés (os, peau, tendon). Il s'agit d'une maladie rare du tissu conjonctif.

Sans cause apparente, les os d'une personne affectée par la maladie peuvent se fracturer. Ceci peut arriver à n'importe quel âge, même avant la naissance.

Le terme «maladie de Lobstein » est parfois utilisé pour désigner l'ostéogénèse imparfaite. Il est employé plutôt pour les formes modérées alors que les formes sévères et mortelles sont parfois appelées «maladie de Porak et Durante».



Figure 03 : Exemples de fractures osseuses dues à l'ostéogénèse imparfaite.

❖ l'hémoglobine anormale dans la drépanocytose et la thalassémie :

- La drépanocytose qui est une maladie génétique, héréditaire touchant les globules rouges du sang. C'est une anomalie de l'hémoglobine présente dans les globules rouges qui chez les sujets atteints est remplacée par une hémoglobine appelée "S". Cette dernière est capable de déformer le globule rouge en lui donnant un aspect de faucille appelé "drépanocyte", incapable de circuler dans les petits vaisseaux ; il ralentit l'apport d'oxygène dans l'organisme et se détruit rapidement .Elle se traduit chez l'enfant de 12-18 mois par un ictère, une pâleur, un gros foie et une grosse rate que l'on remarque à travers des douleurs abdominales et des douleurs aux membres.

D'autres symptômes sont moins évocateurs (infections respiratoires à répétition, convulsions, coma, paralysies, insuffisance cardiaque, etc...).

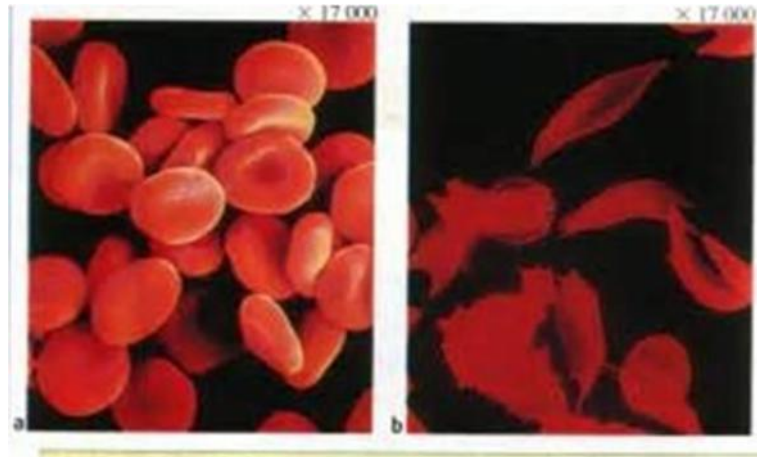


Figure 04 : Hématies humaines observées au microscope électronique ;

a-Hématies normales

b-Hématies drépanocytaires.

- Les syndromes thalassémiques : groupe d'hémoglobinopathies (héréditaires autosomales récessives) caractérisées par la diminution ou l'absence de production des chaînes de globine ou normales : la modification du ratio est responsable de la physiopathologie. Cette insuffisance de synthèse d'une chaîne avec excès de l'autre type est responsable d'une anémie hémolytique, corpusculaire, microcytaire, dont la sévérité dépend du nombre résiduel de chaînes de globine ou fonctionnelles. La gravité va dépendre du type de chaîne déficiente ou du caractère homozygote ou hétérozygote du déficit.

❖ L'œil dans Le rétinoblastome :

Le rétinoblastome : cancer rare de la rétine, est une tumeur intraoculaire la plus fréquente de l'enfant. Il est unilatéral chez 60 % des patients, et bilatéral chez 40 % des patients.

Des facteurs de risque infectieux ou environnementaux favorisant la survenue du rétinoblastome ont été rapportés.

Les deux symptômes révélateurs majeurs sont La leucocorie (reflet blanc pupillaire, « œil de chat »), et Le strabisme, qui est lié à une tumeur recouvrant toute ou partie de la macula entraînant une perte visuelle centrale de l'œil concerné.

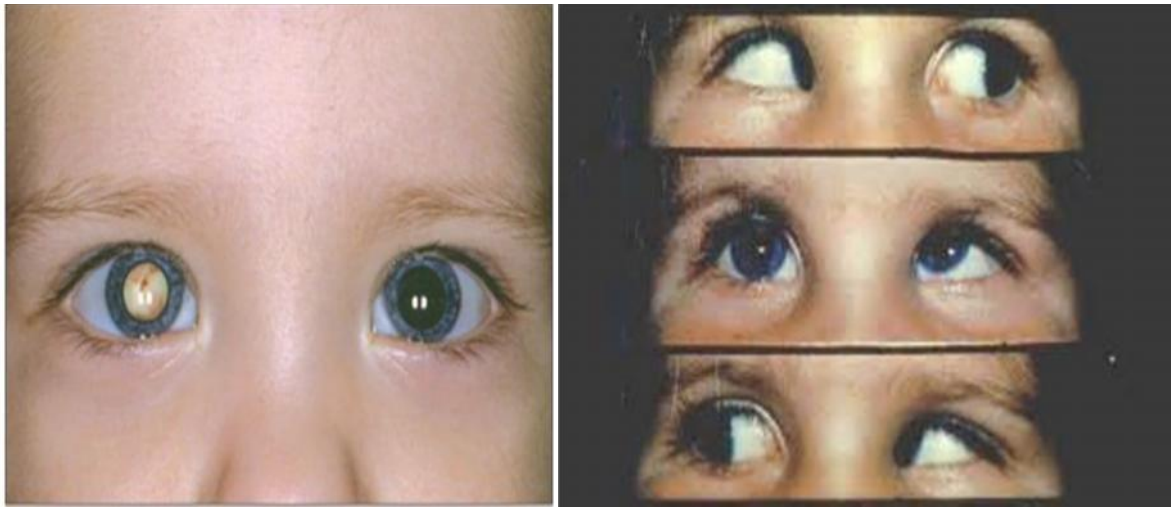


Figure 05 : Images représentant respectivement de la gauche la leucocorie et le strabisme.

2. Cas de plusieurs organes touchés : (21,22)

D'autres pathologies rares touchent plusieurs organes à la fois.

- C'est le cas du syndrome SAPHO (réunion d'initiales, ou acronyme, signifiant Synovite - Acné - Pustulose - Hyperostose - Ostéite) qui est une maladie auto-inflammatoire à composante génétique, qui touche les os, les articulations et la peau. Cette maladie est caractérisée par une douleur le plus souvent mécanique, évoluant par poussées inflammatoires. On distingue trois formes distinctes de manifestations : atteinte osseuse et articulaire, atteinte cutanée, autres manifestations (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin comme la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique...), ainsi que la maladie cœliaque.
- C'est aussi le cas du syndrome d'Alport qui est une forme de néphropathie héréditaire typiquement développée à un âge jeune et particulièrement chez les hommes. Ce trouble entraîne une détérioration progressive de certaine partie des reins et un déclin progressif de ses fonctions. Certaines sortes de ce syndrome peuvent également affecter la vue et l'audition.

3. Cas de tous les organes touchés : (9)

Pour une troisième catégorie, tous les organes sont susceptibles d'être touchés. C'est le cas des maladies systémiques en général telles que le lupus érythémateux disséminé, qui est une maladie d'origine auto-immune.

V .Les maladies rares en Algérie : (4,5, 8, 24, 25, 27, 31 ,32 ,36 ,38 ,83-88) (annexe 01)

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

- ❖ La maladie de Gaucher avec 78 cas.
- ❖ La maladie de mucopolysaccharidose (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.

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, et le syndrome de Nail patella (NPS type 2).

En 2013 un recensement a révélé 6435 personnes atteintes par 17 types de maladies rares prévalentes telles que l'hémophilie et la myopathie.

➤ La maladie de Gaucher :

C'est une maladie de surcharge lysosomale comportant trois formes principales (types 1, 2 et 3), une forme fœtale ainsi qu'un variant avec atteinte cardiaque (maladie de Gaucher - ophtalmoplégie - calcification cardio-vasculaire ou pseudo-Gaucher).

a) Signes cliniques :

Les manifestations cliniques de cette pathologie sont extrêmement variables. La MG de type 1 (90% des cas), chronique, non neurologique, associe organomégalie (rate, foie), atteinte osseuse (douleurs, ostéonécrose, fracture pathologique) et cytopénies. Le type 2, aigu neurologique, est caractérisé par une atteinte précoce du tronc cérébral, rapidement évolutive, associée à une organomégalie, et entraînant le décès des patients avant l'âge de 2 ans.

Le type 3, subaigu neurologique touchant l'enfant ou l'adolescent, est caractérisé par une encéphalopathie progressive s'associant aux manifestations systémiques du type 1. La forme fœtale se manifeste par une diminution des mouvements fœtaux, voire un immobilisme fœtal ou une anasarque. Le pseudo-Gaucher présente comme caractéristique principale une calcification progressive de l'aorte et des valves aortique et/ou mitrale.

b) Traitement :

Actuellement deux traitements sont disponibles pour les MG de type 1 et 3, le traitement enzymatique de substitution (à l'imiglucérase ou vélaglucérase) et le traitement par réduction de substrat (miglustat). Ces traitements sont inefficaces dans la MG de type 2.

➤ La mucopolysaccharidose type 1 :

La mucopolysaccharidose type 1 (MPS1) est une maladie rare du stockage lysosomal.

Il existe 3 formes, de gravité très variable, avec le syndrome de Hurler pour la forme la plus grave, le syndrome de Scheie pour la forme la plus légère, et le syndrome de Hurler-Scheie qui présente un phénotype intermédiaire.

a) Signes cliniques :

Dans la forme grave (syndrome de Hurler), les symptômes principaux sont déformations squelettiques, retard moteur et déficit intellectuel. La maladie apparaît entre 6 et 8 mois après la naissance. D'autres manifestations incluent opacification de la cornée, organomégalie, maladie cardiaque, petite taille, hernie, dysmorphie faciale et hirsutisme. Les patients avec la forme adulte (syndrome de Scheie) ont une taille presque normale, raideurs articulaires, opacités cornéennes, syndrome du canal carpien et légers changements squelettiques sans déficit intellectuel. Une valvulopathie aortique peut être présente. La compression de la moelle épinière, due à l'infiltration de la dure-mère par les glycosaminoglycanes (GAG), peut

entraîner une paralysie spastique si elle n'est pas corrigée. Les patients avec la forme intermédiaire (syndrome de Hurler-Scheie) ont une intelligence normale ou presque normale, mais montrent divers degrés de détérioration physique.

b) Traitement :

La greffe de cellules souches hématopoïétiques a montré de bons résultats chez certains patients. Le substitut enzymatique (laronidase) administré par perfusions hebdomadaires, améliore la fonction pulmonaire et la mobilité articulaire. Un traitement précoce ralentit la progression de la maladie, mais reste sans effets contre les lésions neurologiques.

➤ **La maladie de Fabry :**

C'est une maladie progressive multisystémique héréditaire de surcharge lysosomale, caractérisée par des symptômes neurologiques, dermatologiques, rénaux, cardiovasculaires, cochléo-vestibulaires et cérébro-vasculaires.

a) Signes cliniques :

Le tableau clinique recouvre tout un spectre de sévérité allant des formes légères (chez les femmes hétérozygotes), aux formes graves (chez les hommes homozygotes) présentant toutes les manifestations caractéristiques : neurologiques (douleurs), dermatologiques (angiokératomes), rénales (protéinurie et insuffisance rénale), cardiovasculaire (cardiomyopathie et arythmie), cochléo-vestibulaires et cérébro-vasculaires (accidents vasculaires cérébraux) de la maladie. La présentation clinique est variable chez la femme. La douleur chronique est un symptôme fréquent au début de la maladie (paresthésies et sensations de brûlure avec des crises atroces). La douleur peut disparaître à l'âge adulte. Une anhidrose ou une hypohidrose peut être présente, conduisant à une intolérance à la chaleur et à l'effort physique. Les autres symptômes incluent : des modifications de la cornée, des acouphènes, une fatigue chronique, des anomalies cardiaques et cérébro-vasculaires (hypertrophie ventriculaire gauche, arythmie, angine de poitrine), une dyspnée, et une néphropathie.

b) Traitement :

Une thérapie spécifique de la maladie (enzymothérapie substitutive (ETS) utilisant une alpha-galactosidase A recombinante *in vitro* a été récemment introduite et des études prometteuses à long terme sont en cours pour les deux préparations disponibles. La prise en charge comporte

également le traitement de la douleur par des analgésiques, la néphroprotection (inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine), le traitement antiarythmique, les pacemakers ou un défibrillateur implantable, la dialyse et la greffe rénale.

➤ **La maladie de Willebrand :**

La maladie de Willebrand est une affection hémorragique héréditaire due à un défaut génétique de la concentration, la structure ou la fonction du facteur Willebrand (Von Willebrand factor : VWF). Il existe deux grands groupes de déficit en VWF : quantitatif, partiel (type 1) ou total (type 3), et qualitatif (type 2) regroupant plusieurs sous-types (2A, 2B, 2M, 2N).

a) Signes cliniques :

La maladie se traduit par des manifestations hémorragiques de gravité variable, spontanées ou secondaires à une procédure invasive, apparaissant d'autant plus tôt dans la vie que le déficit est profond. Elles sont surtout caractérisées par des hémorragies cutanéomuqueuses (épistaxis, ménorragies...), mais des hématomes et hémarthroses peuvent survenir dans les formes les plus graves.

b) Traitement :

La prise en charge dépend du type de la maladie. Dans le type 1, le traitement préventif ou curatif d'un saignement anormal fait appel à la desmopressine qui est généralement efficace. Dans le type 2, la réponse à la desmopressine est variable nécessitant souvent le recours à un traitement substitutif par le facteur Willebrand humain purifié. Dans le type 3 où la desmopressine est toujours inefficace, le traitement est substitutif par le facteur Willebrand humain purifié associé à du facteur VIII, au moins pour la première injection.

➤ **Déficit en GH (Growth hormone) :**

En cas de déficit en GH, l'hypophyse ne produit pas ou pas assez d'hormone de croissance (Growth Hormone ou GH). Présent à la naissance, ce déficit peut être dû à un mauvais développement de la glande hypophyse (20% des cas). Mais dans la majorité des cas, il apparaît au cours de la vie sans raison connue (41% des cas) ou suite à une tumeur au niveau de la glande hypophyse, un traumatisme crânien sévère, ou encore

d'une radiothérapie indiquée dans le traitement d'une tumeur cérébrale qui a affaibli l'hypophyse (35% des cas).

a) Signes cliniques :

- Ralentissement de la croissance de l'enfant par rapport à ce qui est prévu pour son âge;
- Petite taille par rapport à l'âge et air plus jeune;
- Plus de graisse autour de la taille et dans le visage (enfant rondouillard);
- Développement des dents et début de la puberté retardés.

b) Traitement :

Il s'agit d'un traitement hormonal substitutif utilisant une forme synthétique de l'hormone de croissance. Cette forme synthétique est similaire à l'hormone naturelle humaine.

➤ **Déficit en facteur VII :**

Le déficit en facteur VII (FVII) est une maladie hémorragique héréditaire rare, due à la diminution ou l'absence du Facteur VII de la coagulation. La maladie est transmise selon le mode autosomique récessif.

a) Signes cliniques :

Le tableau clinique peut être très sévère avec la survenue précoce d'hémorragies intracérébrales, ou d'hémarthroses à répétition, ou au contraire modéré avec des hémorragies cutanéomuqueuses (épistaxis, ménorragies) ou des hémorragies provoquées par une intervention chirurgicale. Enfin, il existe de nombreux sujets totalement asymptomatiques malgré un taux de Facteur VII très bas.

b) Traitement :

Actuellement, le traitement est de type substitutif avec administration de Facteur VII d'origine plasmatique ou recombinante (eptagog alfa).

➤ **Le déficit en fibrinogène :**

Les déficits congénitaux en fibrinogène sont des troubles de la coagulation dus à une réduction de la concentration et/ou de la fonction du fibrinogène circulant. L'afibrinogénémie (absence complète de fibrinogène) et l'hypofibrinogénémie (concentration réduite de

fibrinogène plasmatique) correspondent à des anomalies quantitatives du fibrinogène tandis que la dysfibrinogénémie correspond à une anomalie fonctionnelle du fibrinogène.

La maladie touche aussi bien les hommes que les femmes. Le déficit en fibrinogène peut être découvert à tout âge mais en général l'afibrinogénémie se manifeste tôt dans l'enfance, parfois même en période néonatale.

a) Signes cliniques :

Les signes cliniques caractéristiques de l'afibrinogénémie sont les hémorragies au niveau du cordon ombilical, les épistaxis, hémarthroses, hémorragies gastro-intestinales, ménorragies, saignements post-traumatiques et post-chirurgicaux et, plus rarement, hémorragies intracrâniennes. Des fausses couches répétées peuvent être observées chez les femmes atteintes d'afibrinogénémie. Les sujets hypofibrinogénémiques peuvent parfois présenter des saignements post-traumatiques et post-chirurgicaux. La plupart des patients atteints de dysfibrinogénémie sont asymptomatiques (60%). Les autres peuvent présenter des saignements mais aussi des thromboses.

b) Traitement :

Les épisodes hémorragiques sont habituellement traités avec des concentrés de fibrinogène ou à défaut par du plasma frais congelé.

➤ **L'hémophilie :**

C'est une maladie hémorragique héréditaire due à l'absence ou au déficit d'un facteur de la coagulation. Si c'est le facteur VIII qui est absent on parle d'hémophilie A, si c'est le facteur IX on parle d'hémophilie B. La personne hémophilique ne parvient pas former un caillot solide au cours du processus de la coagulation. Elle ne saigne pas plus qu'un autre, mais plus longtemps car le caillot ne tient pas.

a) Signes cliniques :

Les saignements constituent le signe principal de l'hémophilie. Ils peuvent apparaître n'importe où dans le corps, et leur gravité dépend beaucoup de leur localisation, et de l'importance du déficit en facteur de la coagulation. En effet, il existe des formes modérées ou mineures dont les saignements sont moins fréquents et plus souvent observés après des traumatismes ou des chocs plus ou moins importants ; dans les formes sévères, les saignements surviennent après des chocs minimes pouvant passer inaperçus. L'hémophilie

peut se manifester pour la première fois dès l'âge de 3 ou 6 mois, ou plus tard, lorsque l'enfant commence à se déplacer à quatre pattes. Des bleus (ecchymoses) apparaissent au niveau des jambes, des genoux... Ces bleus sont sans gravité car ils sont superficiels. Plus tard, à partir de l'acquisition de la marche et la vie durant, d'autres saignements se manifestent au niveau des muscles (hématome) et des articulations (hémarthrose). Ils peuvent être très douloureux. Les hématomes musculaires sont des bosses sur ou dans le corps du muscle qui apparaissent après un choc, une torsion ou une injection intramusculaire. Ils peuvent comprimer d'autres éléments (vaisseaux sanguins, nerfs) et nécessitent parfois d'être évacués par une chirurgie. L'hémarthrose, ou sang à l'intérieur d'une articulation, doit être traitée rapidement. Plus tard, d'autres saignements peuvent apparaître, dont certains plus redoutables car pouvant entraîner un risque vital, comme au niveau du cerveau (hémorragie intracrânienne, hémorragie cérébrale), ou des hémorragies internes (dans le thorax ou dans l'abdomen).

b) Traitement :

Il existe un traitement efficace pour limiter le risque de saignement ou pour traiter un saignement, bien qu'il soit impossible à l'heure actuelle de guérir l'hémophilie. Le traitement consiste à administrer par voie intraveineuse le facteur de la coagulation défaillant. Ces substituts peuvent être dérivés du sang humain ou être produits par génie génétique (on les appelle alors recombinants). Les facteurs VIII et IX dérivés du sang sont devenus sûrs depuis que des méthodes d'élimination des virus transmissibles par le sang ont été systématisées.

➤ **La mucoviscidose :**

C'est une maladie génétique et héréditaire qui touche les cellules qui tapissent différents organes tels que les voies respiratoires, le tube digestif, les glandes sudorales en altérant leurs sécrétions (mucus, sueur...). Elle est appelée fibrose kystique (*cystic fibrosis*) dans les pays anglo-saxons.

a) Signes cliniques :

Les symptômes de la mucoviscidose sont :

- L'hyperviscosité ou épaissement des sécrétions émises par le corps.

- Au niveau des poumons, l'apparition d'une toux persistante, une susceptibilité aux bronchites puis à un stade évolué, une insuffisance respiratoire chronique.
- Au niveau du pancréas, une insuffisance pancréatique avec diarrhées abondantes entraînant parfois un retentissement sur la croissance.
- L'association à un diabète est très fréquente compte tenu de l'insuffisance pancréatique.
- Au niveau digestif, des risques d'occlusion du tube digestif.
- D'autres organes sont touchés de manière inconstante et généralement à des stades évolués, notamment le cœur.

b) Traitement :

Il n'existe pas aujourd'hui de traitement curatif de la mucoviscidose. Les traitements visent à réduire les conséquences de la maladie et repose sur deux piliers : la nutrition et la fonction respiratoire. La recherche offre désormais plusieurs pistes prometteuses.

➤ **La myopathie :**

C'est une maladie dans laquelle les muscles ne fonctionnent pas normalement parce qu'il y a quelque chose de mal avec leur innervation, et de maladies dans lesquelles l'innervation est normale mais les muscles ne sont pas en mesure de répondre normalement aux impulsions nerveuses qui sont décrites comme des maladies musculaires. Ces affections sont également décrites comme des maladies neuromusculaires. La maladie musculaire causée par une innervation déficiente est appelée l'atrophie neurogène, et une maladie qui apparait dans le muscle, avec une innervation normale, est appelée myopathie.

a) Signes cliniques :

- Une faiblesse musculaire progressive qui touche plusieurs muscles, et en premier temps, les muscles entourant les hanches et la ceinture scapulaire (les épaules).
- Une difficulté à marcher, à se lever d'un siège ou à sortir de son lit.
- À mesure que la maladie progresse, une démarche gauche et des chutes fréquentes.
- Une fatigue excessive.
- Des difficultés à avaler ou à respirer.
- Des muscles douloureux ou sensibles au toucher.

b) Traitement :

Le traitement symptomatique peut être le seul traitement disponible ou nécessaire. D'autres traitements peuvent inclure: des médicaments immunosuppresseurs, la physiothérapie, une attelle pour soutenir l'affaiblissement des muscles, et la chirurgie....

➤ La maladie de Kawasaki :

La maladie de Kawasaki, ou syndrome de Kawasaki, est une maladie inflammatoire systémique aiguë qui survient principalement chez les enfants de moins de 5 ans et peut entraîner de graves séquelles cardiaques et la mort. Des cas sont observés dans le monde entier, mais c'est en Asie qu'elle est la plus fréquente.

a) Signes cliniques :

On identifie la maladie de Kawasaki lorsque le malade présente une forte fièvre atteignant ou dépassant 40°C pendant 5 jours d'affilée ou plus, associé à au moins 4 des 5 signes cliniques suivants :

- Eruption cutanée.
- Gonflement anormal des ganglions du cou (adénopathie cervicale).
- Irritation et rougeur des blancs des yeux (conjonctivite bilatérale).
- Irritation/inflammation de la bouche, de la langue, des lèvres et de la gorge liée à l'altération de la muqueuse buccale.
- Gonflement des mains et des pieds.

Lorsque certains de ces signes ne sont pas observés, on considère qu'il s'agit d'une maladie de Kawasaki atypique ou incomplète, ce qui représente la majorité des cas.

Des troubles cardiovasculaires impliquant le péricarde, le myocarde, l'endocarde, et les artères coronaires peuvent se manifester dès le déclenchement de la maladie par des troubles du rythme cardiaque comme la tachycardie.

b) Traitement :

Le traitement standard consiste à administrer des immunoglobulines par voie intraveineuse et de l'aspirine pour prévenir l'inflammation de la paroi de l'artère coronaire. Quand il est

suffisamment précoce, il permet de réduire nettement le risque de séquelles cardiaques et donc l'apparition d'anévrismes coronariens et d'infarctus.



Figure 06 : Image représentante quelques symptômes de la maladie de Kawasaki.

➤ **Syndrome de Nail patella(NPS) :**

Le NPS appelé aussi syndrome ongles-rotule est un onycho-ostéo-dysplasie héréditaire.

a)Signes cliniques :

- Une dysplasie des ongles avec lunule triangulaire, des rotules hypoplasiques ou absentes, une dysplasie des coudes.
- Une atteinte oculaire (glaucome, hypertension oculaire...) est observée chez environ un tiers des patients et une surdité neurosensorielle peut être présente.
- Une néphropathie est observée dans 1/3 à la moitié des cas. Elle se traduit par une protéinurie, parfois accompagnée d'un syndrome néphrotique, d'une hématurie et d'une hypertension artérielle.

- Des modifications caractéristiques des membranes basales glomérulaires sont observées en microscopie électronique.

b) Traitement :

Symptomatique en cas de néphropathie, il vise notamment la réduction de la protéinurie afin de ralentir l'évolution vers une insuffisance rénale terminale, qui survient dans un tiers des cas aux alentours de l'âge de 30 ans.

➤ **Le syndrome de Turner :**

Le syndrome de Turner désigne une affection génétique qui ne concerne que les filles et qui résulte d'une absence de chromosome sexuel X. Cette anomalie entraîne une insuffisance ovarienne, des malformations osseuses, des troubles auditifs et cardiovasculaires et des lymphœdèmes (gonflements des mains et des pieds dus à l'accumulation de liquide lymphatique). Le caryotype est l'examen de référence qui permet de poser le diagnostic. Les hormones de croissance et les œstrogènes sont d'abord indiqués, suivis d'un traitement oestroprogestatif.

a) Signes cliniques :

Les manifestations les plus fréquentes du syndrome de Turner sont la petite taille à l'âge adulte (1,45 m en moyenne), et des dysfonctionnements au niveau des ovaires pouvant entraîner une infertilité. Le pronostic vital n'est pas engagé chez les personnes atteintes du syndrome de Turner, sauf malformation cardiaque rare. Le syndrome de Turner peut provoquer la survenue d'autres symptômes de façon variée selon les personnes. Peuvent être observés : des malformations cardiaques, une hypertension artérielle précoce, des anomalies au niveau des reins, d'ostéoporose, un risque de diabète accru, un dysfonctionnement de la thyroïde, une intolérance au gluten, une diminution de l'audition (hypoacousie).

b) Traitement :

Un traitement d'hormone de croissance peut être commencé dès l'enfance, jusqu'à atteindre un âge osseux de 14 ans. Un traitement d'œstrogènes est prescrit à l'âge de la puberté, et maintenu à l'âge adulte. Il peut être prolongé après l'âge de la ménopause. En plus de déclencher le développement pubertaire, ce traitement diminue les risques d'ostéoporose et de maladies cardio-vasculaires. La prise en charge s'organise ensuite en fonction des autres symptômes observés : intervention chirurgicale, prothèse auditive, régime sans gluten,

traitement orthopédique, etc. Les jeunes femmes atteintes du syndrome de Turner souhaitant avoir des enfants peuvent avoir recours à un don d'ovocytes.

Le reste des maladies rares citées dans le journal officiel 2013 Algérien figure dans un tableau en annexe (annexe 02).

VI. Les obstacles s'opposant aux maladies rares : (9)

Depuis toujours les maladies rares rencontrent de nombreux problèmes, dont les plus importants sont les suivants :

- Retards et erreurs de diagnostic par manque d'informations.
- Souffrance psychologique liée à l'isolement.
- Manque d'espoir thérapeutique.
- Absence de soutien pratique dans la vie quotidienne.
- Les maladies rares sont aussi insuffisamment connues par les professionnels de santé. Il y a peu de données scientifiques, et les traitements ne sont pas bien définis voire inexistants.

VII. La prise en charge des personnes atteintes de maladies rares :

Afin d'accompagner au mieux la prise en charge des malades atteints de maladies rares, tous les acteurs (patient, entourage, équipe médicale, chercheurs et pouvoirs publics) ont un rôle indispensable. Si cette alliance fonctionne bien, des réponses aux attentes des familles seront plus facilement trouvées.

VII.1. Dans le monde :

VII.1.1. En France : (60,61)

La France base dans sa prise en charge sur un plan national maladies rares.

Loi du 9 août 2004 du code de la santé public: les maladies rares font partie des cinq priorités de santé publique. Faisant très rapidement suite à cette loi un plan national maladies rares est mis en œuvre afin de mieux répondre à leur spécificité.

1. Plan National Maladies Rares 1 (PNMR 1) : « Assurer l'équité pour l'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge », ce plan 2005-2008 met en place une filière de soins spécifique aux maladies rares.
2. Année 2010, bilan du PNMR 1 : Le plan fut globalement une réussite dans l'amélioration de la connaissance des maladies rares. Il a permis également de développer une information pour les malades, les professionnels et le grand public.
3. Plan National Maladies Rares 2 : ce plan 2011-2014 s'articule selon trois axes :
 - Axe A : Améliorer la qualité de prise en charge du patient.
 - Axe B: Développer la recherche sur les Maladies Rares.
 - Axe C : Amplifier les coopérations européennes et internationales : qui a pour but d'améliorer l'accès au diagnostic, aux soins et à la prise en charge, la recherche et l'information.

Ce plan prévu pour la période de 2011 à 2014 a été prolongé jusqu'à fin 2016.

Les personnes atteintes de maladies rares, donc, bénéficient d'une prise en charge globale :

- ❖ Prise en charge médicale et paramédicale: elles rassemblent les Consultations et les actes médicaux, les médicaments sur prescription, l'Imagerie et Biologie, les Soins infirmiers et kinésithérapie, les dispositifs médicaux (appareillage, prothèses...)
- ❖ Prise en charge socioprofessionnelle et /ou éducative : les enfants et adolescents atteints de maladies rares peuvent avoir un handicap ou un trouble de la santé invalidant, nécessitant des dispositions particulières pour leur formation scolaire, supérieure ou professionnelle.
- ❖ Prestation de Compensation du Handicap (PCH) : peut permettre de financer les différentes dépenses (celles liées à un besoin d'aides humaines ou techniques, à l'aménagement du logement et du véhicule de la personne handicapée, à l'attribution et à l'entretien des aides animalières..)

La PCH est attribuée aux personnes jusqu'à 60 ans, vivant sur le territoire français, qui présentent une difficulté absolue pour réaliser une activité ou une difficulté grave pour la réalisation de deux activités figurant dans une liste de 19 activités relatives à la mobilité, l'entretien personnel, la communication, les tâches et exigences générales, et les relations avec autrui.

Par exception à cette limite d'âge, les personnes de plus de 60 ans, et de moins de 75 ans, éligibles aux critères évoqués ci dessus peuvent accéder à la PCH si elles répondaient aussi à

ces mêmes critères avant l'âge de 60 ans. La limite d'âge ne s'applique pas aux personnes bénéficiaires de l'Allocation Compensatrice (AC) qui choisiraient de basculer sur la prestation de compensation, ainsi qu'aux personnes poursuivant une activité professionnelle.

- ❖ les Associations de malades (Alliance Maladies Rares, EURORDIS, Orphanet..): visent à apporter une aide morale, pratique, financière, sociale ou juridique aux personnes malades et à leur entourage, par des actions individuelles ou collectives. Elles sont actives en France, nombreuses et diverses les unes des autres.

VII.1.2 .Aux Etats unis : (50)

Les États-Unis pionniers des maladies rares déploient un effort de facilitation de la recherche. Via la *Food and Drug Administration* (FDA), l'autorité de régulation américaine du médicament. Ils se sont dotés d'un programme de financement des essais cliniques « maladies rares » et, depuis 2012, d'un processus d'enregistrement accéléré pour les maladies ultra-rares. Toujours en 2012, les *National Institutes of Health* (NIH), les institutions gouvernementales des États-Unis qui s'occupent de la recherche médicale et biomédicale, ont lancé un projet de registre global pour les maladies rares, mettant à disposition un système simple et peu coûteux de développement de registre spécifique pour une maladie rare donnée. Par ailleurs, les NIH soutiennent très activement la recherche thérapeutique pour les maladies rares.

VII.1.3. En Afrique : (51,52)

Les maladies rares touchent peu de personnes, et sont souvent mal connues. On estime 60 millions, le nombre de personnes touchées en Afrique.

A cause de la méconnaissance qui entoure ces pathologies, les personnes touchées en Afrique sont souvent victimes de graves maltraitances. Elles sont considérées comme des « monstres » ou des « sorcières » et vivent de ce fait en marge de la société.

Par honte et par stigmatisation, certains parents choisissent de cacher les enfants. La conséquence de cette situation étant qu'ils ne bénéficient d'aucune prise en charge, médicale, paramédicale, éducative et sociale. Depuis 2009, l'Association ALMOHA mobilise l'expertise internationale pour venir en aide à ces personnes. Elle organise des missions humanitaires de soins et de chirurgie. A ce jour, l'association compte près de 2500 enfants dépistés et pris en charge. Elle sensibilise sur cette problématique et forme les professionnels locaux.

➤ **En Algérie : (7,53)**

Tous les malades atteints de maladies rares sont pris en charge thérapeutique par l'établissement hospitalier de leurs régions et leurs traitements sont gratuits. Les dépenses en médicaments liés à ces pathologies avaient coûté à l'Etat 18 milliards de DA en 2013 contre plus de 2 milliards DA en 2007, déplorant que certaines catégories de ces pathologies demeurent « ignorées ».

Des nombreuses associations, activant pour la lutte et la prévention contre les maladies rares en Algérie. Elles font toujours appels aux pouvoirs politiques pour une meilleure prise en charge des enfants malades, notamment ceux dont le cas nécessite une alimentation spécifique, ou une scolarité adaptée à certains de leurs handicaps. Il était également question de l'amélioration des conditions d'insertion sociale des malades, par la mise en place de structures spécialisées, et d'un programme et une stratégie nationale, à l'instar de celle de la lutte contre le cancer. «Les maladies rares et orphelines nécessitent une véritable stratégie de prise en charge et un programme national de soins pour permettre aux malades de mener un train de vie normal et équilibré».

I. Définition : (54,55)

Un médicament orphelin peut être défini selon deux critères .Premièrement c'est un produit destiné au diagnostic, à la prévention et au traitement de maladies rares.

Deuxièmement c'est un médicament qui ne peut être économiquement viable dans les conditions standards de développement et de commercialisation, car le nombre de patients pour lequel il est destiné ne permet pas de compenser le capital avancé pendant son développement .Toutefois il doit répondre aux mêmes exigences réglementaires de qualité, d'efficacité et de sécurité que tous les autres médicaments.

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).

Concrètement, trois cas peuvent se présenter :

- Les produits destinés au traitement des maladies rares :
Ils sont conçus pour traiter des patients atteints de maladies très graves, pour lesquelles 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.
- 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 immunomodulatrices très intéressantes dans des maladies telles que la lèpre ou le lupus érythémateux, maladies pour lesquelles il n'existe aucun autre traitement satisfaisant.
- Les produits non développés :
 - Soit parce qu'ils sont issus d'un processus de recherche non brevetable
 - Soit parce qu'ils concernent des marchés importants mais non solvables.

Afin de stimuler la recherche et le développement dans le secteur du médicament orphelin, 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.

II. Contexte historique des médicaments orphelins (56)

II.1. Un concept inventé aux États-Unis :

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.

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 ».

Le peu d'intérêt de l'industrie pharmaceutique pour ces produits priva 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*.

Cette loi est toujours en vigueur aux États-Unis et constitue un socle fondateur pour les MO dans le monde, grâce à la FDA et aux mouvements associatifs. Le secteur pharmaceutique américain ne fut pas moteur dans ce processus.

II.2. La genèse des médicaments orphelins en Europe :

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.

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 141/2000/11. 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 laquelle 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.

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

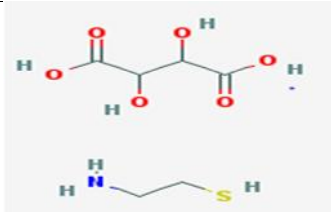
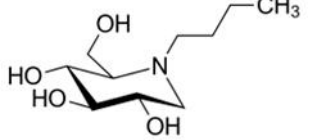
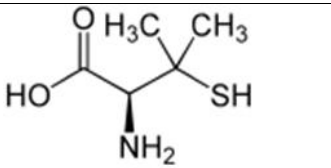
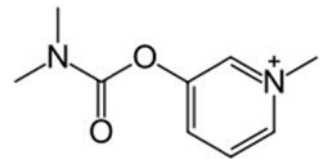
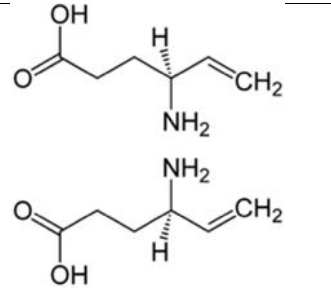
Alors que les États-Unis ont inventé les MR pour répondre aux MO (« sans-abris »), l'Europe a réinventé les MO en réponse aux MR.

III. Les 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.

III.1 Les médicaments d'origine synthétique : (3,62-68)

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.

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>acide 2-aminoethanethiol; 2,3-dihydroxybutanedioïque.</p>	Cp/50mg Cp/150mg	-Cystinose.
Miglustat	ZAVESCA [®] / ACTELION.	C ₁₀ H ₂₁ N ₄	 <p>1,5-(butylimino)-1,5-dideoxy-D-glucitol.</p>	Cp/100mg	-Maladie de Gaucher. -Maladie de Niemann pick.
D-Pénicillamine	TROLOVOL [®] / Erempharm.	C ₅ H ₁₁ NO ₂ S	 <p>acide (2S)-2-amino-3-méthyl-3-sulfanylbutanoïque.</p>	CP/300mg	-Maladie de Wilson.
Pyridostigmine.	MESTINON [®] / Meda Pharm.	C ₉ H ₁₃ N ₂ O ₂	 <p>3-[(diméthylcarbamoyl)oxy]-1-méthylpyridinium.</p>	Cp/60mg	-Myasthénie.
Vigabatrine	SABRIL [®] / Sanofiaventis France.	C ₆ H ₁₁ NO ₂	 <p>acide 4-aminohex-5 énoïque.</p>	Cp /500mg	-Syndrome de West.

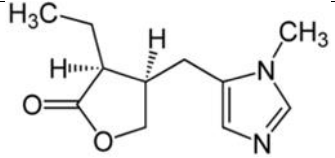
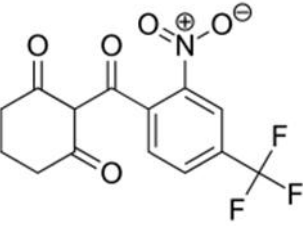
Pilocarpine	SALAGEN® / Novartis Pharma	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ O	 <p>(3<i>S</i>,4<i>R</i>)-3-éthyl-4-[(1-méthyl-1H-imidazol-2-yl)méthyl]dihydrofuran-2(3<i>H</i>)-one.</p>	Cp/5mg	-Syndrome de Sjogren.
Nitisinone	ORFADIN® / SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM	C ₁₄ H ₁₀ F ₃ NO ₅	 <p>2-[2-nitro-4-(trifluorométhyl)benzoyl]cyclohexane-1,3-dione.</p>	Gél/2mg Gél/5mg Gél /10mg	-Tyrosémie héréditaire.

Tableau 01 : Quelques médicaments orphelins d'origine synthétique avec formule brute et structure chimique.

III.2. Les médicaments d'origine non synthétique : (69-75)

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.

Médicament	Nom commercial	Description	Maladie traitée
L'immunoglobuline humaine	PRIVIGEN® / CSL BEHRIG.	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	-Maladies de Kawasaki. -Syndrome de Guillain Barré. -Myasthénie aiguë ; phase de

		<p>minimum de 1000 dons.</p> <p>Des doses appropriées de ce médicament sont susceptibles de ramener à une valeur normale des taux anormalement bas d'immunoglobuline G.</p>	poussée.
La toxine botulique	AZZALURE®/ DYSPOURT.	<p>La toxine botulique (ou botulinique) est une toxine sécrétée par <i>Clostridium botulinum</i>. Il s'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 13 ng/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 entraînant une paralysie du muscle permettant de réduire les contractions excessives liées à la spasticité.</p>	<p>-Syndrome des loges.</p> <p>-Migraine.</p> <p>-Dystonies.</p>

Laronidase	ALDURAZYME®/ Genzyme.	La laronidase purifiée est une glycoprotéine d'un poids moléculaire d'environ 83 kD, composée de 628 acides aminés. 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.	-La mucopolysaccharidose de type I (MPS1).
L'hormone de croissance	GENETONORM®/ NORDITROPINE	L'hormone de croissance chez l'homme, encore appelée somatotropine est une hormone polypeptidique secrétée 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. 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	-Déficit en hormone de croissance.

		type que ceux parfois utilisés pour les injections d'insuline des personnes diabétiques).	
Fibrinogène	RIASTAP®/ CSL BEHRIG SA.	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) afin de stopper leurs hémorragies.
Facteur de Von Willebrand	WILFACTIN®/ LFB BIOMEDICAMENTS.	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). 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.	-Maladie de willebrand.
Eptagog alpha	NOVOSEVEN®/ NOVONORDISK.	Les doses pharmacologiques de l'eptagog alfa activé activent le facteur X directement à la surface des plaquettes activées situées sur	-L'eptagog alfa activé est utilisé en cas de déficits en facteur

		le site de la lésion, indépendamment du facteur tissulaire. 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.	VII, hémophilies, thrombasthénies de Glanzmann.
--	--	---	---

Tableau 02 : Quelques médicaments orphelins d'origine non synthétique.

IV. Cadre réglementaire des médicaments orphelins : (57)

Les dispositions réglementaires sont des éléments déterminants de toute politique pharmaceutique. Elles doivent prendre en compte non seulement les objectifs stratégiques mais aussi l'infrastructure administrative, sociale et sanitaire ainsi que les disponibilités en personnel et autres ressources.

IV.1. Dans le monde

IV.1.1. En Europe : (58)

Le 16 décembre 1999, le Parlement et le Conseil Européens ont adopté le Règlement (CE) N° 141/2000 concernant les médicaments orphelins.

Largement inspiré par la réglementation des Etats Unis, ses objectifs sont :

- Inciter l'industrie pharmaceutique et les sociétés de biotechnologie à développer et à commercialiser les médicaments orphelins.
- Créer un Comité des médicaments orphelins (COMP) institué au sein de l'Agence Européenne du Médicament (EMA), chargé d'examiner les demandes de désignation

et de conseiller et d'assister la Commission dans les discussions relatives au médicament orphelin.

De plus, La Commission a adopté le Règlement (CE) N° 847/2000 du 27 April 2000 établissant les dispositions d'application des critères de désignation de médicament en tant que médicament orphelin et définissant les concepts de 'produit médical similaire' et de 'supériorité clinique'. D'après le règlement européen n° 141/2000, seuls les médicaments destinés à l'usage humain peuvent être désignés médicaments orphelins. Ainsi, cela ne concerne pas les médicaments vétérinaires, les dispositifs médicaux, les compléments nutritionnels et les produits diététiques.

IV.1.2. Aux Etats unis : (54)

Les efforts pour promouvoir le traitement des maladies rares ont débuté dès les années 1960 et se sont concrétisés en 1983 avec la signature de l'*Orphan Drug Act (ODA)*, ainsi que l'approbation par la FDA des deux premiers médicaments orphelins. La politique choisie aux Etats-Unis encourage principalement la recherche et le développement. Bien qu'il n'y ait aucune mesure spécifique définie pour faciliter l'accès au marché, la plupart des médicaments orphelins sont pris en charge par les assurances maladies ou des programmes d'accès individuel.

IV.2. En Algérie : (59)

Arrêté N 35 MSP/MIN du 06 avril 1997 relatif à la commercialisation des médicaments orphelins.

ARTICLE 1 : On appelle médicaments orphelins tous médicaments nécessaires à la santé publique dont la fabrication n'est plus assurée par les producteurs pour des raisons de rentabilité ou de retrait d'un schéma thérapeutique ou destiné au traitement de maladies rares.

ARTICLE 2 : Ces médicaments peuvent être commercialisés sous réserve d'une autorisation temporaire d'utilisation délivrée par le Ministre chargé de la santé, direction de la pharmacie.

ARTICLE 3 : Les fabricants peuvent introduire une demande d'enregistrement dans le cas où les seuils de prévalence et de rentabilité économique sont atteints.

ARTICLE 4 : Le directeur de la pharmacie et du Médicament chargé de l'application du présent arrêté qui sera publié au bulletin officiel du Ministère de la santé et de la population.

V. Classification réglementaire des médicaments orphelins en Algérie :

Les médicaments orphelins, comme autres, sont rangés réglementairement en trois classes : classe des médicaments enregistrés, la liste des 41, et la classe des médicaments sous ATU.

V.1. Les médicaments orphelins enregistrés : (82) (annexe 06)

L'enregistrement des médicaments orphelins, comme autres, constitue une activité fondamentale des autorités réglementaires dans le domaine de la gestion des médicaments.

«Art. 175. Tout médicament à usage de la médecine humaine prêt à l'emploi, fabriqué industriellement, importé ou exporté doit faire l'objet, avant sa mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux, d'une décision d'enregistrement accordée par l'agence nationale des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine prévue à l'article 173-1 ci-dessus après avis de la commission d'enregistrement des médicaments, créée auprès de cette agence. Les missions, la composition, l'organisation et le fonctionnement de la commission d'enregistrement des médicaments, les modalités d'enregistrement des médicaments à usage de la médecine humaine, les conditions d'octroi, de renouvellement et de retrait de la décision d'enregistrement ainsi que les conditions de cession et de transfert de l'enregistrement, sont fixés par voie réglementaire ».

V.1.1 Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ou Décision d'Enregistrement (DE): (76)

L'AMM est la garantie que le médicament possède un profil de qualité, de sécurité et d'efficacité satisfaisante et qu'il peut être mis à disposition dans des conditions d'utilisations précises. C'est un premier document légal permettant la commercialisation du produit. Les données scientifiques issues des phases de Recherche et Développement sont compilées par le laboratoire pharmaceutique dans un dossier d'AMM déposé auprès de l'autorité compétente nationale:

- La Direction des Produits Pharmaceutiques au MSPRH.
- Prochainement l'Agence du Médicament.

Le dossier d'AMM comporte plusieurs parties dont la structure est harmonisée au niveau international pour faciliter la compilation des données et leur évaluation par les autorités : La partie Qualité renseigne tous les aspects liés à la fabrication industrielle du médicament principalement la production des matières premières, du produit fini, et les procédures de contrôle mises en place pour garantir une parfaite reproductibilité du procédé de fabrication.

La partie Sécurité compile les études conduites lors du développement préclinique, c'est à dire les données de comportement in vivo dans l'organisme non humain du médicament : pharmacologie, toxicologie et pharmacocinétique principalement.

La partie Efficacité correspond à l'ensemble des résultats des études cliniques, menées sur l'homme sain et ou malade, qui permettent de définir les conditions exactes de l'utilisation du médicament et d'établir le rapport bénéfice / risque qui doit être favorable en vue de son utilisation commerciale. Ces trois parties techniques sont accompagnées d'éléments d'aides à l'utilisation du médicament par les médecins et les patients que sont le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), la notice patient et les informations d'étiquetage.

- Le format CTD: Le format « *Common Technical Document* » est une forme de présentation du dossier pharmaceutique qui a révolutionné les processus réglementaires régissant le médicament. En effet, il s'agit d'une forme harmonisée, recommandée par l'ICH (*International Conference On Harmonization*) qui pour les industries, a permis les soumissions de demandes d'AMM sous le même format, qu'importe l'autorité réglementaire à laquelle s'adresse le demandeur.

V.1.2. Procédure d'enregistrement en Algérie: (76)

La demande d'enregistrement d'un médicament orphelin en Algérie est adressée à la direction des produits pharmaceutiques du Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) est accordée par le ministre chargé de la santé après avis de la commission nationale de nomenclature.

«Art 173-2. Il est créé auprès de l'agence les commissions spécialisées ci-après :

- . La commission d'enregistrement des médicaments ;
- . La commission d'homologation des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux à usage de la médecine humaine ;
- . La commission de contrôle de l'information médicale, scientifique et de publicité ;
- . La commission d'étude des prix des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux à usage de la médecine humaine ».

La procédure d'enregistrement des médicaments orphelins sera traitée dans la partie pratique.

V.2. La liste des 41

Certains médicaments sous autorisation temporaire d'utilisation ATU sont regroupés en une liste suite à la demande du ministre chargé de la santé. La PCH peut acheter et importer ces

médicaments et en même temps imposer aux laboratoires de déposer les demandes d'enregistrements de ces médicaments.

V.3. Médicaments orphelins sous autorisation temporaire d'utilisation(ATU) :(77)

V.3.1. Définition : (annexe 06)

Une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) est une procédure française créée en 1986 et permettant à certaines catégories de malades d'utiliser des médicaments n'ayant pas encore été mis sur le marché.

Ce mode d'accès particulier aux médicaments orphelins est aussi appelé *usage compassionnel* dans certains pays.

L'ATU figure dans la législation algérienne afin de résoudre de nombreux problèmes de disponibilité et de commercialisation des médicaments :

Art. 9 : Les dispositions de l'article 174 de la loi n° 85-05 du 16 février 1985, susvisée, sont modifiées et complétées comme suit :

«Art. 174. Afin de protéger ou de rétablir la santé des citoyens, d'assurer l'exécution des programmes et des campagnes de prévention, de diagnostiquer et de traiter les malades et de protéger la population contre l'utilisation de produits non autorisés, les praticiens médicaux ne peuvent prescrire et utiliser que les médicaments enregistrés et les produits pharmaceutiques homologués, à usage de la médecine humaine, figurant sur les nomenclatures nationales y afférentes ou les médicaments ayant fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation ».

Art 2 de l'arrêté N° 013/MSPRH/10 du 10 Mai 2010 relatif aux médicaments à usage hospitalier acquis dans le cadre des ATU comme suit :

«On entend par autorisation temporaire d'utilisation une dérogation d'importation pour un médicament enregistré dans son pays d'origine et qui présente des preuves suffisantes d'efficacité et de sécurité. Elle est délivrée au profit du patient nommément désigné».

Elle est notamment destinée aux malades du cancer ou du SIDA en phase terminale, ou aux personnes atteintes de maladies rares. Il existe deux types d'autorisation temporaire d'utilisation : l'ATU de cohorte, et l'ATU nominative.

V.3.2. Les différentes catégories d'autorisation temporaire d'utilisation :

Il existe deux catégories d'ATU :

- l'ATU cohorte : délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) au fabricant du médicament à sa demande. C'est en général, pour un médicament, l'étape qui succède à une ATU nominative et précède

l'autorisation de mise sur le marché. La demande d'ATU de cohorte se fait par l'intermédiaire d'un formulaire spécifique à chaque médicament ou laboratoire que le médecin transmet à la pharmacie à usage intérieur de son établissement qui, après contrôle et validation de la demande, transmet celle-ci au laboratoire concerné qui l'évalue et décide ou non de l'accorder. L'accord est donné par la cellule ATU du laboratoire pharmaceutique pour un patient nommément désigné pour une durée illimitée et un numéro d'identification est assigné à l'ATU de cohorte octroyée pour le patient.

- l'ATU nominative, délivrée pour un patient nommément désigné, délivrée par la cellule ATU de l'ANSM à la demande du médecin. Elle est accordée pour une durée limitée (1 jour à 1 an) éventuellement renouvelable. La demande d'ATU nominative se fait par l'intermédiaire d'un formulaire que le médecin transmet à la pharmacie à usage intérieur de son établissement qui, après contrôle et validation de la demande, transmet celle-ci à l'ANSM qui donne par la suite sa réponse : accord de l'ATU avec son numéro d'identification et la durée octroyée, demande de renseignements complémentaires avant nouvel examen de la demande, ou refus d'accorder l'ATU. Les médicaments étant soumis à ATU nominative et de cohorte sont délivrés uniquement dans les pharmacies à usage intérieur des hôpitaux.

ANNEXE 01

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.

18		JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE N° 50		4 Dhou El Hidja 1434 9 octobre 2013	
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 antihémophilique 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	immuglucerase	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
Phénylcétonurie	Lait sans phénylalanine	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

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.	
Sclérodemie	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	Retinoïdes		

ANNEXE 02

Les maladies rares en Algérie selon le journal officiel 2013: signes cliniques et traitements.

Maladie	Description	Signes cliniques	Traitement
Cystinose (23)	La cystinose est une affection liée à un défaut de transport de cystine hors des lysosomes entraînant une accumulation lysosomiale de cet acide aminé dans différents organes.	-Un syndrome polyuro-polydipsique et un retard de croissance staturo-pondéral important. - L'accumulation de cystine dans différents organes est responsable d'une hypothyroïdie, d'un diabète insulino-dépendant, d'une hépatosplénomégalie avec hypertension portale.	Le traitement comporte des suppléments hydroélectrolytiques et vitaminiques, l'indométacine qui entraîne une amélioration de l'état général et de la croissance staturale ; et L'administration de bitartrate de cysteamine.
Déficit en Prothrombine (26)(F II)	Le déficit congénital en facteur II est un trouble héréditaire de coagulation dû à une réduction de l'activité du facteur II (la prothrombine).	-Les épistaxis, ménorragies, saignements des muqueuses, saignements des tissus mous, hémarthroses, ecchymoses. Dans les formes sévères, il existe un risque accru d'hémorragies intracrâniennes ou ombilicales.	Il est basé sur la transfusion de PPSB (concentrés contenant les facteurs prothrombine ou F II, proconvertine ou F VI, Stuart ou F X, antihémophilique ou F IX).
Dermatopoly-myosite. (28)	La dermatomyosite est un type de myopathie inflammatoire idiopathique.	-Lésions de la peau évocatrices et une faiblesse musculaire proximale symétrique.	-Méthotrexate, l'azathioprine et le mycophénolate mofétil. -Les gammaglobulines.

Dystonies(29)	La dystonie est un trouble neurologique moteur.	<ul style="list-style-type: none"> -Une gesticulation anormale et des troubles du mouvement. -Des crampes et des spasmes musculaires involontaires. -La difficulté à trouver une position confortable pour les bras et les jambes. 	<ul style="list-style-type: none"> -La dystonie ne se guérit pas. -Le traitement médicamenteux : injections de toxine botulique .
Glanzmann(29)	La thrombasthénie de Glanzmann est une maladie hémorragique caractérisée par un défaut d'agrégation plaquettaire.	<ul style="list-style-type: none"> -Ecchymoses -les hémorragies sont surtout muqueuses (purpura, épistaxis, gingivorragies, ménorragies). 	L'administration de facteur VII recombinant (eptacog alfa).
Ichtyose (30)	L'ichtyose est une dystrophie cutanée congénitale qui correspond à un état particulier de la peau, sèche et couverte de squames fines à bords libres disposées comme des écailles de poissons.	<ul style="list-style-type: none"> -Ce sont des squames plus larges, plus épaisses souvent noires, plus prononcées sur la face antérieure du tronc. -Les plis sont souvent touchés , l'atteinte du visage et du cuir chevelu plus marquée. Des troubles staturaux, un hypogonadisme, des opacités cornéennes peuvent être associées. 	<ul style="list-style-type: none"> -Le traitement de l'ichtyose prend souvent la forme d'application locale de crèmes et d'huiles, dans l'espoir d'hydrater la peau. - Les rétinoïdes et l'acitrecine sont aussi utilisés .

<p>Maladie de Lobstein. (33)</p>	<p>L'ostéogenèse imparfaite (OI) est caractérisée par une fragilité osseuse, une faible masse osseuse et une tendance aux fractures de sévérité variable.</p>	<p>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 se manifestant par de multiples fractures spontanées.</p>	<p>Les biphosphonates, puissants inhibiteurs de la résorption osseuse, sont aujourd'hui le traitement de choix des formes sévères, mais ne sont pas curatifs.</p>
<p>maladie de Niemann Pick(34)</p>	<p>La maladie de Niemann-Pick type C (totalement distincte des types A et B) est une lipidose lysosomale complexe avec hépatosplénomégalie et atteinte neurologique progressive.</p>	<p>-Une hépatosplénomégalie associée à un ictère cholestatique prolongé. - L'apparition d'une symptomatologie neurologique.</p>	<p>Pour l'instant il n'existe pas de traitement spécifique. - Les hypocholestérolémiants ont été testés et n'ont pas d'effet sur l'atteinte neurologique. -Miglustat sous forme de comprimé.</p>
<p>Maladie de Still(35)</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 Méthotrexate et ciclosporine. -L'immunoglobuline intraveineuse ou l'agent anti TNF alpha.</p>

Maladie de Wilson(37)	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.	D-pénicillamine ou du zinc à forte dose.
Myasthénie(39)	La myasthénie est une maladie neuromusculaire auto-immune. Elle est causée par des anticorps circulants qui ciblent les récepteurs de l'acétylcholine de la jonction neuromusculaire post-synaptique, inhibant ainsi l'effet excitateur de l'acétylcholine.	Le symptôme cardinal et indispensable au diagnostic et la fatigabilité à l'effort. Les crises myasthéniques sont des véritables urgences médicales, sont définies par une aggravation brutale avec insuffisance respiratoire aiguë, dyspnée avec encombrement.	Anti-cholinestérasiques Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, enzyme dégradant l'acétylcholine. Les plus utilisés sont la pyridostigmine (Mestinon) et le chlorure d'ambénonium (Mytélase).
Phénylcétonurie (40)	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.	-Retard de croissance -microcéphalie -convulsions -eczéma. Les patients non traités développent un déficit intellectuel, des troubles du comportement (hyperactivité) et de la motricité.	un régime pauvre en phénylalanine.
Polyradiculonévrie aiguës (Syndrome de Guillain Barré)(41)	Dans le syndrome de Guillain-Barré, le système immunitaire du patient attaque une partie du système	Les premiers symptômes du syndrome de Guillain-Barré se manifestent comme une faiblesse ou des picotements, qui	Le syndrome de Guillain-Barré est potentiellement mortel. Pour éliminer les anticorps du sang on utilise une

	<p>nerveux périphérique.</p> <p>Le syndrome peut atteindre les nerfs qui commandent les mouvements musculaires.</p>	<p>généralement débutent dans les jambes, et peut se propager dans les bras et le visage.</p>	<p>injection d'immunoglobulines intraveineuses.</p>
<p>Maladie de pompe(42)</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 forme :</p> <p>-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.</p> <p>-Forme adulte : le tableau est essentiellement musculaire et respiratoire, l'atteinte cardiaque étant inconstante.</p>	<p>L'alpha-glucosidase Myozyme® 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>Rhumatisme psoriasique(43)</p>	<p>Le rhumatisme psoriasique, aussi appelé arthrite psoriasique, est une arthrite inflammatoire chronique qui a la particularité d'être associée à un psoriasis.</p>	<p>Cette arthrite peut affecter toutes les articulations, mais elle concerne le plus souvent les grosses articulations des membres inférieurs, les articulations des doigts et des orteils, le dos et le bassin.</p> <p>La personne atteinte souffre de douleurs nocturnes et de raideur matinale.</p>	<p>Le traitement repose sur la prise d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens et des injections locales de corticostéroïdes.</p> <p>-Les anti-TNF Alpha.</p>
<p>Sclérodermie(44)</p>	<p>La sclérodermie systémique est une maladie auto-immune caractérisée par</p>	<p>La sclérodermie localisée est une maladie strictement cutanée se</p>	<p>Le traitement médicamenteux des complications de la sclérodermie systémique</p>

	<p>un excès de fibrose dans certains tissus, des anomalies des petits vaisseaux artériels, principalement des doigts, des perturbations du système immunitaire comme la production d'auto-anticorps.</p>	<p>présentant généralement sous la forme de plaques d'épaississement de la peau.</p> <p>Au cours de la sclérodermie systémique, tous les organes peuvent être atteints.</p>	<p>telles que, l'HTAP est le Besontan .</p> <p>les autres complications comme les ulcères des doigts, la pneumopathie interstitielle et la crise rénale n'ont qu'un traitement symptomatique.</p>
Syndrome de West(45)	<p>Le syndrome de West ou spasmes infantiles associe, chez un nourrisson, des spasmes axiaux en salves, une détérioration psychomotrice.</p>	<p>Les spasmes sont des mouvements axiaux brefs. ces spasmes se répètent toutes les 5 à 30 secondes en salves qui peuvent durer jusqu'à plusieurs dizaines de minutes.</p>	<p>Le traitement est médicamenteux. Les deux molécules les plus efficaces sont le vigabatrine , souvent utilisé en première intention, et les corticoïdes.</p>
Syndrome de Sjogren(46)	<p>Le syndrome de Gougerot-Sjögren, est une maladie auto-immune systémique caractérisée par une atteinte des glandes exocrines, en particulier des glandes lacrymales et salivaires. Il peut être « primitif » ou « secondaire » et associé à une autre maladie auto-immune : LED, polyarthrite rhumatoïde...</p>	<p>une xérostomie (la bouche est sèche en permanence). L'atteinte des glandes lacrymales entraîne une sécheresse des tuniques protégeant l'œil.</p> <p>La xérose (peau très sèche) est plus rare.</p>	<p>On utilise des larmes artificielles, de la salive artificielle, des anti-tussifs, et des savons surgras pour la xérose cutanée.</p> <p>Un seul médicament s'est montré efficace contre la sécheresse : le chlorhydrate de pilocarpine.</p>
Syndrome des antisynthésases (47)	<p>Maladie inflammatoire idiopathique, associant une myopathie</p>	<p>Elle se manifeste initialement par une toux sèche puis une dyspnée</p>	<p>-Les corticostéroïdes -Les immunosuppresseurs sont prescrits devant une</p>

	<p>inflammatoire, une polyarthrite, un phénomène de Raynaud et une hyperkératose fissuraire, et caractérisée par la présence d'anticorps spécifiques dits : antisynthétases.</p>	<p>d'effort. Une myosite de sévérité variable est fréquente</p> <p>Le phénomène de Raynaud est souvent présent en phase initiale de la maladie est rarement sévère.</p>	<p>cortiso-résistance</p> <p>-Un traitement par les immunoglobulines intraveineuses permet d'améliorer l'endurance et de renforcer les muscles respiratoires.</p>
<p>Tyrosémie héréditaire(48)</p>	<p>Cette maladie est causée par une absence de l'enzyme fumarylacétoacétoate hydrolase essentielle au métabolisme de l'acide aminé * la tyrosine*, ce qui entraîne une accumulation de produits métaboliques toxiques dans divers tissus.</p>	<p>Une rate et un foie volumineux, un abdomen distendu, des jambes enflées, diarrhée vomissements fréquentes , et une évolution vers la cirrhose du foie et ses complications.</p>	<p>Pour traiter la tyrosémie , le nitisinone s'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.</p>
<p>Xeroderma pigmentosum(49)</p>	<p>Le xeroderma pigmentosum (XP) est une génodermatose rare caractérisée par une sensibilité extrême aux ultraviolets (UV) induisant des lésions cutanées et oculaires et des cancers cutanés multiples.</p>	<p>Elle se manifestant par des coups de soleil sévères et/ou un érythème persistant plusieurs semaines.</p> <p>Les patients ont une peau sèche et des lésions hypo- ou hyperpigmentées. Un cancer cutané se développe avant l'âge de 20 ans.</p>	<p>Il n'y a pas de traitement curatif du XP mais la protection solaire et le suivi régulier pour évaluer et traiter tout cancer augmentent l'espérance de vie.</p> <p>-Les rétinoïdes sont aussi utilisés.</p>

ANNEXE 03

Exemple d'une fiche de stock utilisée au niveau du CHU Frantz Fanon de Blida.

Centre Hospitalo-Universitaire
de Blida

DCI: EPTACON ALFA ACTIVE

N° Code EPIPHARM 14033

FICHE DE STOCK

Pris moyen: _____
 Stock de sécurité: _____
 Stock d'alerte: _____
 Stock Max: _____

Dénomination Commerciale: _____
 Forme: 1750 / 175 (50 RU)
 Dosage: _____
 Unité des distributions: _____
 Equivalant thérapeutique: _____
 Consommation mensuelle: _____
 Prévision annuelle: _____

ENTREES						SORTIES						
Date d'Entrée	Quantité	N° Facture	Fournisseur	Prix	N° Lot	Date Pénemption	Date de sortie	Service Destinataire	N° Bon de Cession	Quantité	Cumul des sorties	Stock
31/10/16	20		Pharmatun	6943,20	ALFA 033	01/11/17						20
							12/11/16	PHARS		20		40
							15/10/16	PHARS		20		60
							13/10/16	PHARS		20		80
							23/04/16	PHARS		20		100
31/10/16	60	16212	PCH	74259,40	ALFA 033	01/11/17						60
							05/04/16	PHARS		40		100
16/11/16	40		PCH	74259,20	ALFA 033	01/11/17						60
							23/05/16	PHARS		20		80
							07/06/16	PHARS		30		110
14/12/16	60	31333	PCH	70389,40	EUCO 02	01/11/17						50
							04/02/16	PHARS		20		70
							20/02/16	PHARS		20		90
16/11/16	30		PCH	73252,80	EUCO 02	01/11/17						60
							06/11/16	PHARS		30		90

ENTREES						SORTIES						
Date d'Entrée	Quantité	N° Facture	Fournisseur	Prix	N° Lot	Date Pénemption	Date de sortie	Service Destinataire	N° Bon de Cession	Quantité	Cumul des sorties	Stock
							05/10/16	PHARS		20		20
26/10/16	40		PCH	33252,80	EUCO 02	01/11/17						60
16/11/16	30		PCH	33252,80	EUCO 02	01/11/17						90
							26/11/16	PHARS		60		150

ANNEXE 04

Exemple de bon de commande auprès du CHU Frantz Fanon de Blida.

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLICQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

BON DE COMMANDE
N° : DATE :

IDENTIFICATION DU SERVICE CONTRACTANT

- Dénomination : Centre Hospitalo Universitaire
- Code Gestionnaire (ordonnateur) :
- Adresse : Zabana Blida
- Téléphone et Fax : 025 20 90 62 – 025 20 90 41

IDENTIFICATION DU PRESTATAIRE

- Nom et prénom : Pharmacie Centrale Des Hôpitaux
- Ou raison sociale (mentionner la forme juridique) : EPIC
- Agissant pour le compte de :
- Adresse : 11, Route wilaya Oued Smar Dar El Beida Alger
- Téléphone et Fax : 023 92 03 92

N° R.C : 00 132 32 B 00 N.I.F : 000016001323281
N° d'agrément : N.I.S : 099516030521536
RIB (ou RIP) : 00799999000235559953

CARACTERISTIQUE DE LA COMMANDE

<input type="checkbox"/>	Travaux	<input checked="" type="checkbox"/>	Dépense de fonctionnement	Objet de la commande (détaillé) :
<input checked="" type="checkbox"/>	Fournitures	<input type="checkbox"/>	Dépense d'équipement	
<input type="checkbox"/>	Services	<input type="checkbox"/>	Autres	

N° Ordre	Désignation du produit	Unité de mesure	Quantité
1	IMMUNOGLOBULINE ANTI-HBS INJ 200MG	inj	10

- Le prestataire s'engage à exécuter la présente commande selon les conditions arrêtées.
- La source de financement : **BUDGET DE FONCTIONNEMENT**
- Le délai de livraison ou d'exécution est estimé à 1 Mois, à compter de la date de signature du présent bon de commande.

A Blida, le.....

**LA SOUS DIRECTRICE
DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES**

LE DIRECTEUR GENERAL

Mme. D. NOUAR
Sous Direction Des Produits
Pharmaceutique
C.H.U. BLIDA

1/1 : الدكتور العام : ك. شفائي

ANNEXE 05

Exemple de fiche d'engagement des dépenses auprès du CHU FRANTZ FANON de Blida.

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
 Ministère de la Santé de la Population
 Et de la Réforme Hospitalière

Centre Hospitalo-universitaire de Blida

FICHE D'ENGAGEMENT DE DEPENSE

Service Bénéficiaire :

- Objet de la commande : Mélicamzels
- Mode de Passation (Pièces jointes) : Annexe II
- Montant Prévisionnel : 90604,90 DA
- Fournisseur : PRM

Autres observation

MEHE. H. NOUAR
Sous-Directeur des Produits Pharmaceutiques
C.H.U. BLIDA

Le service demandeur

Avis du directeur des moyens matériels

Opportunité de la commande :

Signature

Avis du directeur des finances et du contrôle

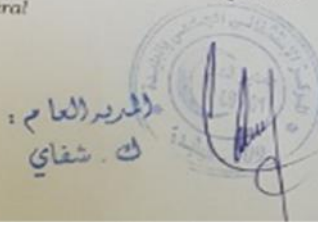
Titre	Chr	Art	Ancien Solde	Nouveau solde	OBS

Fiche N° :

Date :

Avis et/ ou décision définitive du Directeur Général

Signature



المدير العام :
ك. شفائي

ANNEXE 06

Quelques textes de loi algériens relatifs à l'enregistrement des médicaments.

Loi n°08-13 du 17 Rajab 1429 correspondant au 20 juillet 2008 modifiant et complétant la loi n°85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé.

Art. 175 bis. « Les nomenclatures nationales des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine sont les recueils des produits enregistrés ou homologués.

Les nomenclatures des produits pharmaceutiques à usage hospitalier sont issues des nomenclatures nationales prévues à l'alinéa ci-dessus.

Les modalités d'établissement et de mise à jour des nomenclatures nationales et hospitalières sont fixées par voie réglementaire ».

Art 175 ter. « L'agence nationale des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine peut délivrer, pour une durée limitée, une autorisation temporaire d'utilisation des médicaments non enregistrés en Algérie lorsque ceux-ci sont prescrits dans le cadre de la prise en charge de maladies graves et/ou rares, pour lesquelles il n'existe pas de traitement équivalent en Algérie et pour lesquelles il y a une utilité thérapeutique fortement présumée. Les modalités et conditions d'octroi de l'autorisation temporaire d'utilisation des médicaments cités à l'alinéa ci-dessus sont fixées par voie réglementaire ».

Art. 176. « Ne peuvent être importés, ni délivrés au public, sur le territoire national, que les médicaments enregistrés ou autorisés et les produits pharmaceutiques et dispositifs médicaux homologués à usage de la médecine humaine ».

Cas d'exonération :

Le demandeur est exonéré par l'Art 13 du décret N°92-284 du 06 juillet 1992 de fournir les résultats des essais toxicologiques, pharmacologiques, et cliniques si ledit médicament est essentiellement similaire (c'est-à-dire la même composition qualitative, et quantitative du principe actif, la même forme pharmaceutique et le cas échéant la bioéquivalence) à la spécialité de référence tombée dans le domaine public :

Art. 13. « Les produits pharmaceutiques génériques sont dispensés des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques prévus ci-dessus.

Pour cette catégorie de produits, les essais physico-chimiques, le cas échéant, microbiologiques ou biologiques ainsi que les tests d'innocuité, sont obligatoires dans tous les cas.

Cependant, pour les produits à index thérapeutiques étroit, ou posant des problèmes de biodisponibilité ou possédant des caractéristiques pharmacocinétiques particulières, la commission nationale de nomenclature peut demander à ce que soit démontrée la bioéquivalence in vivo de la spécialité, objet de la demande d'enregistrement avec celle présente sur le marché».

Partie théorique

CHAPITRE I

LES MALADIES RARES



CHAPITRE II

LES MÉDICAMENTS ORPHELINS



CHAPITRE III

LES BONNES PRATIQUES DE GESTION DES MÉDICAMENTS ORPHELINS EN MILIEU HOSPITALIER.



Partie pratique

Conclusion :

Cette investigation nous a permis de déduire que le schéma du circuit des MO ne diffère pas de celui des médicaments conventionnels, aussi bien pour la procédure d'enregistrement que pour leur gestion dans les différents établissements de santé, qui obéit aux mêmes règles et conformément aux bonnes pratiques de gestion.

La disponibilité régulière, le manque de pénurie en ces produits ainsi que l'absence absolue de produits périmés reflète une bonne gestion et illustre le rôle primordial et indispensable qu'apporte le pharmacien hospitalier au sein de l'établissement de santé et en particulier la pharmacie hospitalière.

En matière de prise en charge de personnes atteintes de maladies rares, l'Algérie est parmi les rares pays qui procèdent, et jusqu'à ce jour, à la stratégie de la gratuité de traitement aux patients dans les établissements de santé publique.

Malgré cela, nos hôpitaux non pas encore acquis le positionnement optimal.

Des obstacles de grande ampleur sont rencontrés, tels que le manque d'information causant généralement le diagnostic tardif de ces maladies et le manque de soins coordonnés et de qualité appropriée.

Suite aux résultats de notre travail, et pour améliorer la qualité de la prise en charge des patients atteints de maladies rares, nous avons proposé quelques recommandations :

* Un personnel qualifié qui assure la dispensation et l'administration de ces produits aux malades en bonne et due forme selon les règles d'hygiène.

* L'établissement de santé doit assurer le déplacement avec un transport adéquat aux patients surtout ceux qui souffrent de déficiences physiques et mentales ou bien de troubles comportementaux engendrant la perte de leur autonomie et causant un lourd fardeau aux parents.

* Création d'une cellule d'écoute au niveau des établissements de santé pour soutenir psychologiquement les parents qui ont un malade rare et les aider à faire face à toute discrimination et exclusion sociale.

*A l'échelle nationale, un dépistage précoce pour les maladies rares doit être réalisé.

*La sensibilisation et l'information sur cette classe de maladies sont très avantageuses car cela permet non seulement aux patients de s'intégrer dans la société et ne pas sentir l'isolement, mais aussi cela donne le courage et l'espoir surtout à leurs parents pour se familiariser avec la maladie de leurs enfants et l'accepter finalement.

Beaucoup d'association en Algérie ont spécialisé leurs activités pour la prise en charge de malades atteints de maladies rares, nous citant comme exemple l'association CHIFFA et l'ALLIANCE ALGERIENNE contre les maladies rares .Ces associations comme autres, demandent aux autorités concernées la mise en place d'un plan national des maladies rares doté d'un dispositif de suivi et de prospective.

Ce plan doit fixer, comme priorité, l'équité pour l'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge des personnes souffrant d'une maladie rare. La stratégie vise à mieux connaître l'épidémiologie des maladies rares et à reconnaître leur spécificité, développer l'information pour les malades, les professionnels de santé et le grand public concernant les maladies rares.

Même en absence d'un traitement curatif, il est toujours possible de proposer aux malades une prise en charge thérapeutique afin d'améliorer les conditions de vie en luttant contre la douleur et en traitant les manifestations gênantes.

Au cas où la création d'un plan national maladies rares en Algérie semble très couteuse et nécessite des dépenses énormes, on propose la création d'une fédération nationale dotée de la prise en charge totale des personnes atteintes de maladies rares avec un programme qui assure l'amélioration de la qualité de vie des patients dans tout le territoire national.

Liste des figures :

Figure 01 : Une personne atteinte par la maladie de Huntington avec des troubles moteurs.

Figure 02 : Eruption cutanée en forme de masque chez une patiente atteinte par le LES.

Figure 03 : Exemples de fractures osseuses dues à l'ostéogénèse imparfaite.

Figure 04 : Hématies humaines observées au microscope électronique :
a-Hématies normales. b-Hématies drépanocytaires.

Figure 05 : Images représentantes respectivement de la gauche la leucocorie et le strabisme.

Figure 06 : Image représentante quelques symptômes de la maladie de Kawasaki.

Figure 07 : Représentation graphique du pourcentage des MO des différentes classes réglementaires.

Figure 08: Processus d'enregistrement d'un médicament orphelin en Algérie.

Figure 09: Schéma du circuit de l'ATU au CHU Frantz Fanon de Blida.

Figure 10 : Histogramme représentant le nombre de malades atteints par différentes maladies rares, pris en charge par le service de pédiatrie au CHU HBB en 2017.

Figure11 : Représentation graphique du pourcentage des maladies rares traitées à Blida en fonction de leurs présences ou non dans le journal officiel 2013

Figure 12 : Histogramme représentant les spécialités les plus touchées par les maladies rares au service de pédiatrie du CHU HBB .

Figure13 : l'approvisionnement des MO au niveau de la pharmacie du CHU HBB.

Figure14 : le chemin des bons de commande des CHU de Blida jusqu'à la PCH.

BIBLIOGRAPHIE :

(2) About rare diseases

www.oppha.net/consor/cgi-bin/education_aboutRareDiseases.php?lng=FR

(58) AboutOrphanDrugs

http://www.orpha.net/consor/cgibin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=FR&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOUTORPHANDRUGS_EUR

(52) Afrique maladies rares

<https://beenaps.com/afrique-maladies-rares-et-handicap-montmorency/>

(5) Algérie Presse Service Publié dans Algérie Presse Service le 28 - 02 – 2013

<http://www.djazairess.com/fr/apsfr/288982>

(7) Article (Les associations pour la lutte contre les maladies rares veulent s'unir : bientôt une fédération nationale) extrait du journal «El-Moudjahid», auteur Ania Nait Chala

<https://lecourrier-dalgerie.com/les-associations-pour-la-lutte-contre-les-maladies-rares-veulent-sunir-bientot-une-federation-nationale/>

(77) Autorisation temporaire d'utilisation

https://fr.wikipedia.org/wiki/Autorisation_temporaire_d%27utilisation

(62) Bitartrate de potassium

https://fr.wikipedia.org/wiki/Bitartrate_de_potassium

(93) Blog de retinoblastome

<http://syrock.com>

(59) Bulletin-officiel Ministère de la santé

www.ands.dz/Dossiers/Bulletin-officiel

(89) Corea de Huntington

<http://enfermedadhuntington.blogspot.com>

(3) De la substance naturelle au médicament

<http://drougue-medicaments.webnode.fr/substance-naturelles-aux-medicaments>

(21) Description et histoire du syndrome de SAPHO maladie rare

(www.airss.sapho.org)

(27) Déficit en Hormone de Croissance Livret N° 2

<https://www.eurospe.org/patient/French/Easy/Booklet%202%20-%20easy.pdf>

(64) D_penicillamine

<https://fr.wikipedia.org/wiki/P%3%A9nicillamine>

(76) Dossier d'amm .PDF

[pharm5an16_indus-dossier_amm](#)

(75) Eptacog alpha

https://www.vidal.fr/substances/16979/eptacog_alfa_active/

(74) Facteur von wille brand

https://www.vidal.fr/substances/9945/facteur_von_willebrand/

(73) Fibrinogene

<https://fr.wikipedia.org/wiki/Fibrinog%C3%A8ne>

(15) .FR.M.WIKIPEDIA.ORG

(78) Guide appro pharmacie sans frontiere.(psfci.acted.org<guide<techniques).

(79) Guide de gestion rationnelle des intrants essentiels(pdf.usaid.gov<pdf.docs<pnadb151)

(72) Hormone_de_croissance

https://fr.wikipedia.org/wiki/Hormone_de_croissance

(30) Ichtyose

<https://fr.wikipedia.org/wiki/Ichtyose>

(69) Immunoglobulineshumaines

https://www.vidal.fr/substances/3790/immunoglobulines_humaines/

(17) Invs.santépublique France.fr)

(92)Journée mondiale de la drépanocytose

<http://Archipeldessciences.wordpress.com>

<http://www.algerie360.com/femme-sante/les-maladies-rares-et-orphelines-un-calvaire-et-une-inegalite-dans-la-prise-en-charge-des-malades>

<http://www.algerie360.com/femme-sante/les-maladies-rares-et-orphelines-un-calvaire-et-une-inegalite-dans-la-prise-en-charge-des-malades>

(41) Le Syndrone de Guilkain barré

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/guillain-barre-syndrome/fr/>

(42) La Maladie de pompe

https://fr.wikipedia.org/wiki/Maladie_de_Pompe

(44) La Sclerodermie

<http://sclerodermie.net/espace-patient/quest-ce-que-cest-que-la-sclerodermie/>

(50) Les bonnes pratiques internationales pour les maladies rares
<http://www.leem.org/en-sont-les-bonnes-pratiques-internationales-pour-les-maladies-rares-0>

(56) Les médicaments orphelins :rétrospective et perspective
HAL Id: hal-00752254
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00752254v2> Submitted on 23 Nov 2012 (v2), last revised 11 Jan 2013 (v3) HAL is a multi-disciplinary open access archive for

(57) LA POLITIQUE PHARMACEUTIQUE EN ALGÉRIE
http://www.ands.dz/Dossiers/direction-pharmacie/PHARM.HTM*

(71) Laronidase
<https://www.vidal.fr/substances/23060/laronidase/>

(60) LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR CHRONIQUE DE L'ENFANT DANS LES MALADIES LYSOSOMALES PAR DES METHODES NON-MEDICAMENTEUSES ENJEUX ETHIQUES Présenté et soutenu par Anne-Sophie Lapointe Le 28 juin 2011

(82) Loi n°08-13 du 17 Rajab 1429 correspondant au 20 juillet 2008 modifiant et complétant la loi 85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé

(91) Maladie des os de verre
<http://Quizz.biz>

(37) Maladie de wilson
<http://www.liver.ca/fr/liver-disease/types/wilsons-disease.aspx>

(94) Maladie de kawasaki
<http://pinterst.com>

(87) Maladie de kawasaki
(<http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=maladie-kawasaki>)

(51) Maladies rares
<https://www.almoha.fr/accueil-maladies-rares>

(53) Maladies rares pour une stratégie de prise en charge
<http://www.toutdz.com/maladies-rares-pour-une-strategie-nationale-de-prise-en-charge-2/->

(63) Miglustat
<https://en.wikipedia.org/wiki/Miglustat>

(10) MOBILE.ALLODOCTEURS.FR

(8) Mokhtar Kedada Publié dans Horizons le 12 - 06 – 2010

<http://www.djazairess.com/fr/horizons/10903>

(83) Mucoviscidose

<http://www.doctissimo.fr/html/dossiers/mucoviscidose/mucoviscidose.htm>

(4) Mucoviscidose -causes-symptomes-et-traitement

[http://sant\(e-medecine.journaldesfemmes.com/faq/16229-mucoviscidose-causes-symptomes-et-traitement](http://sant(e-medecine.journaldesfemmes.com/faq/16229-mucoviscidose-causes-symptomes-et-traitement)

(39) Myasthenie

<https://fr.wikipedia.org/wiki/Myasth%C3%A9nie>

(84) Myopathie musculaire symptômes ,cause et traitements

(<http://therapeutesmagazine.com/myopathie-maladie-musculaire-symptomes-causes-et-traitements/>)

(85) Myopathie symptômes

<http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=myopathie-symptomes>

(68) Nitisinone <https://fr.wikipedia.org/wiki/Nitisinone>

(12) Orphanet : WWW.ORPHA.NET)

(55) Orphanet : à propos des médicaments orphelins

http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=FR

(23) Orphanet : cystinose

(http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=213)

(24) Orphanet :Déficit en facteur VII

http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=327

(25) Orphanet :Déficits congénitaux en fibrinogène

http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=335

(26) Orphanet :déficit congénital en facteur II

http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=325

(28) Orphanet : Dermatomyosite

http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=221

(31) Orphanet : Maladie de Fabry

http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=324

(32) Orphanet : Maladie de Gauche

http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=355

(34) Orphanet :Maladie de Niemann pick HTTP://WWW.ORPHA.NET/CONSOR/CGI-BIN/OC_EXP.PHP?LNG=FR&EXPERT=646.0

(35) Orphanet :Maladie de still

<http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-still.pdf>

(36) Orphanet:Maladie de von willebrand

http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=903

(38) Orphanet : Mucopolysaccharidose type 1

http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=579

(33) Orphanet : Ostéogénèse imparfaite

http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=666

(40) Orphanet : Phénylcétonurie

http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=716

(88) Orphanet:Syndrome nail-patella

http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=2614

(45) Orphanet :Syndrome de West

http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=3451

(47)Orphanet :syndrome des antisynthétases

http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=81

(29) Orphanet :Thrombasthénie de Glanzmann

http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=849

(49)orphanet : xeroderma pigmentosum

http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=910

(67) Pilocarpine

<https://fr.wikipedia.org/wiki/Pilocarpine>

(9)Platform des maladies rares

www.maladie_rare_info.org

(6)PRISE EN CHARGE DES MALADIES RARES DANS LE CADRE DU DISPOSITIF ALD

[memoireavis_ald_rapport.pdf](#)

(90) Proved recipes

<http://tcmfe.com>

(65) Pyridostigmine

<https://fr.wikipedia.org/wiki/Pyridostigmine>

(54) Réglementation des médicaments orphelins : analyse des stratégies adoptées afin d'obtenir une AMM en Europe

THÈSE pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par Marion Bailly ANNÉE 2015

(43) Rhumatisme psoriasique

<http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=rhumatisme-psoriasique>

(14) SANTE_MEDECINE.JOURNALDES FEMMES

(22) Syndrome d'Alport

(m.hear.it.org<syndrome d'Alport)

(46) Syndrome de Gougerot

https://fr.wikipedia.org/wiki/Syndrome_de_Gougerot-Sj%C3%B6gren

(86) syndrome-de-turner-symptomes-diagnostic-et-traitement

(<http://sante-medecine.journaldesfemmes.com/faq/53331-syndrome-de-turner-symptomes-diagnostic-et-traitement>)

(70) Toxine_botulique

https://fr.wikipedia.org/wiki/Toxine_botulique

(11) WWW.INSEM.FR

(13) WWW.DOCTEURCLIC.COM

(16) (www.ameli_sante.fr)

(19) www.burkinafaso_cotedazur.org.sante

(18) www.cegeplapocatiere.qc.ca

(20) (www.rheop.org)

(80) (<http://fr.doxmania.com>)

(81) ([docnum.univ_lorraine.fr<public<SCDP](http://docnum.univ_lorraine.fr/public/SCDP))

(61) [Vivre_avec_une_maladie_rare_en_France](#)

([http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Vivre avec une maladie rare en France.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Vivre_avec_une_maladie_rare_en_France.pdf)
série Politique de santé)

(66) Vigabatrine

<https://fr.wikipedia.org/wiki/Vigabatrine>

Liste des tableaux :

Tableau 01 : Quelques médicaments orphelins d'origine synthétique avec formule brute et structure chimique.

Tableau 02 : Quelques médicaments orphelins d'origine non synthétique.

Tableau 03 : Exemples de laboratoires fournisseurs de MO pour l'Algérie.

Tableau 04 : Classification réglementaire des médicaments orphelins.

Tableau05 : le nombre de malades atteints par différentes maladies rares, pris en charge par le service de pédiatrie au CHU HBB en 2017.

Tableau 06 : Classification des maladies rares prises en charge par le service de pédiatrie en fonction de l'apparition ou non dans le journal officiel Algérien2013.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- **ADN** : Acide désoxyribonucléique.
- **AINS** : Anti inflammatoire non stéroïdien.
- **AMM** : Autorisation de mise sur le marché.
- **ANSM** : Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé.
- **Art** : Article.
- **ATU** : Autorisation temporaire d'utilisation.
- **CHU** : Centre hospitalo-universitaire.
- **CIVD** : Coagulation intra vasculaire disséminée.
- **CMM** : Consommation moyenne mensuelle.
- **COMP** : comité des médicaments orphelins.
- **CP** : Comprimé.
- **CTD** : Commun technical document.
- **DA** : Dinar Algérien.
- **DCI** : Dénomination commune internationale.
- **DL50** : Dose létale 50.
- **FDA** : Food and drug administration.
- **FF** : Frantz Fanon.
- **FOB** : For Free en Bord.
- **F vwb** : Facteur de von wille brand.
- **Gél** : Gélule.
- **GH** : Growth hormone.
- **HBB** : Hassiba Ben Bouali.
- **HTAP** : hypertension artérielle pulmonaire.
- **IV** : intraveineuse.
- **KD** : kilo dalton.
- **LED** : Lupus érythémateux disséminé.
- **LES** : lupus érythémateux systémique.
- **MG** : maladie de Gaucher.
- **MO** : médicaments orphelins.
- **MPS** : mucopolysaccharidose.
- **MR** : Maladies rares.
- **MSPRH** : Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme.
- **NIH** : National Institutes of Health.
- **Ng** : nanogramme.
- **NPS** : syndrome de Nail Patella.
- **OI** : ostéogenèse imparfaite.
- **OMS** : organisation mondiale de santé.
- **PCH** : pharmacie centrale des hôpitaux.
- **PNMR** : Plan National Maladies Rares.
- **STM** : Les sarcomes des tissus mous.
- **Xp** : Xeroderma pigmentosum.

Résumé :

Les maladies rares sont des affections menaçantes pour la vie humaine. Le besoin de guérir a poussé l'homme à chercher et inventer les médicaments nommés ultérieurement « orphelins ».

La gestion de ces médicaments est l'une des responsabilités du pharmacien hospitalier, qui doit l'assurer dans les meilleures conditions.

L'objectif de ce travail est d'exposer le cheminement et la gestion des médicaments orphelins ainsi que la qualité de la prise en charge des malades dans les hôpitaux algériens, prenant comme exemple le CHU HBB à Blida et plus précisément son service de pédiatrie.

La disponibilité régulière des médicaments orphelins et une bonne prise en charge des patients améliorent leurs qualités de vie et leurs permettent de se réintégrer dans la société.

Plusieurs problèmes sont rencontrés lors de la prise en charge ce qui menace la qualité de vie des patients, des solutions sont proposées pour améliorer les conditions des soins.

Mots clés : les maladies rares, les médicaments orphelins, prise en charge, la gestion des médicaments orphelins, le pharmacien hospitalier.

Summary :

Rare diseases are threatening conditions for human life. The need to heal has pushed man to seek and invent the drugs later named "orphans".

The management of these drugs is one of the responsibilities of the hospital pharmacist, who must ensure it in the best conditions.

The objective of this work is to describe the pathway and management of orphan drugs and the quality of care for patients in Algerian hospitals, taking as an example the HBB hospital in Blida and more specifically its pediatric department.

The regular availability of orphan drugs and good patient care improve their quality of life and enable them to reintegrate into society.

Several problems are encountered during management and this threatens the quality of life of patients, solutions are proposed to improve the conditions of care.

