



ENSP

ECOLE NATIONALE DE
LA SANTÉ PUBLIQUE

RENNES

MODULE INTERPROFESSIONNEL DE SANTÉ PUBLIQUE

– 2005 –

LA PRISE EN CHARGE DES MALADIES RARES :
Un enjeu de santé publique qui se heurte à des
contraintes économiques et industrielles.

Groupe n° 22

- | | |
|-------------------------|---|
| – BABONNEAU Jean Pierre | – Directeur d'Hôpital |
| – FONLUPT Gaëlle Aline | – Directeur d'Hôpital |
| – GOUDARD Dominique | – Directeur des Soins |
| – MATHIEU Christelle | – Directeur d'Établissement sanitaire et social |
| – PETITPREZ Charlotte | – Directeur d'Établissement sanitaire et social |
| – PINSON Doris | – Inspecteur de l'Action Sanitaire et Sociale |
| – ROUSSEAU Patrice | – Inspecteur de l'Action Sanitaire et Sociale |
| – SIGLER Didier | – Directeur des Soins |
| – THEVENIER Hélène | – Directeur d'Établissement social et médico-social |
| – TRELCAT Martin | – Directeur d'Hôpital |

Animateur

BENANTEUR Younès

Sommaire

INTRODUCTION.....	1
1 UN CONTEXTE DIFFICILE : DES ACTEURS NOMBREUX FACE A DES CONTRAINTES PESANTES.....	3
1.1 Une prise en charge rendue difficile par l'intervention d'une multitude d'acteurs.....	3
1.1.1 L'implication récente des acteurs européens	3
1.1.2 La place prépondérante des acteurs nationaux	4
1.1.3 Les acteurs intervenant directement auprès du patient	7
1.2 Une prise en charge rendue difficile par l'existence de contraintes budgétaires, économiques et industrielles.....	8
1.2.1 Une rentabilité trop faible nécessitant l'intervention des pouvoirs publics.....	8
1.2.2 Une rentabilité possible malgré de fortes contraintes.....	11
2 L'ADOPTION DE MESURES INCITATIVES AMELIORE PARTIELLEMENT LA PRISE EN CHARGE DES MALADIES RARES.....	14
2.1 La prise en considération de l'enjeu de santé publique par l'adoption de mesures incitatives.....	14
2.1.1 Une dynamique nationale propice à la reconnaissance des maladies rares.....	14
2.1.2 Vers une harmonisation européenne	18
2.2 Vers une approche pragmatique des systèmes de prise en charge des maladies rares	19
2.2.1 La nécessité de lutter contre l'errance diagnostique et ses conséquences.....	19
2.2.2 Des disparités de prise en charge encore trop importantes.....	20
2.2.3 Quel niveau optimal ?.....	22
CONCLUSION	25
BIBLIOGRAPHIE.....	27
LISTE DES ANNEXES.....	I

Remerciements

Nous tenons à remercier toutes les personnes qui nous ont aidé à la réalisation de ce dossier et plus particulièrement :

- Y. BENANTEUR : Enseignant chercheur à l'ENSP
V-N. DELPECH : Directeur par intérim de l'AGEPS
B. GOULET : Chargée de communication à l'AGEPS
Y. HENRY : Vice-président de l'association AMADYS
D. PRADEAU : Coordonnateur de la FGC de l'EP-HP, Pharmacien
A. ST-RAYMOND : Directrice du département médicaments orphelins à l'EMEA
W. SHERLAW : Enseignant à l'Ecole Nationale de Santé Publique, membre fondateur de l'Association Française du Syndrome de RETT
A. TIBI : Responsable de l'U.F Gestion des Essais Cliniques de l'EP-HP
E. TROTIN : Pharmacien Service Approvisionnement et Distribution, site de Nanterre
A. WOLF : Responsable de la mission médicaments orphelins au ministère de la santé

Liste des sigles utilisés

ADDFMS :	Aliments Diététiques destinés à des Fins Médicales Spéciales
AFSSAPS :	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AFM :	Association Française contre les Myopathies
AFSR :	Association Française du Syndrome de RETT
AGEPS :	Agence Générale des Equipements et Produits de Santé
AIDES :	Association Française de lutte contre le VIH
ALD :	Affection de Longue Durée
AMADYS :	Association de Malades Atteints de Dystonie
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
AP-HP :	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
ATU :	Autorisation Temporaire d'Utilisation
CEPS :	Comité Economique des Produits de Santé
CES :	Conseil Economique et Social
CHU :	Centre Hospitalier Universitaire
CNAM :	Caisse Nationale d'Assurance Maladie
CNCL :	Centre National Consultatif de Labellisation
COMP :	Comity on orphan medical product
COTOREP :	Commission technique d'orientation et de reclassement professionnel
CPAM :	Caisse Primaire d'Assurance Maladie
CRAM :	Caisse Régionale d'Assurance Maladie
CR :	Centre de Référence
CREGAS :	Centre de Recherche et d'Etudes en Economie et Gestion de la Santé
DDRC :	Direction de la Recherche Clinique
EMA :	European agency for evaluation of medicinal products (Agence Européenne du Médicament)
EP-HP :	Etablissement Pharmaceutique – Hôpitaux de Paris
EPS :	Etablissement Public de Santé
ESMS :	Etablissement Sanitaire et Médico-Social
EURORDIS :	European Organization for Rare Disorders
MMH :	Maladies Métaboliques Héritaires
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PNMR :	Plan National des Maladies Rares
PUI :	Pharmacie à Usage Interne
UE :	Union Européenne

INTRODUCTION

« La médecine observe parfois d'étranges périodes de résignation quand elle se croit démunie de moyens ». Pr. Jean BERNARD.

Cette réflexion reprise dans le rapport du Conseil Economique et Social de 2001 intitulé *5 000 maladies rares, le choc de la génétique : constat, perspectives et possibilités d'évolution*, illustre bien la problématique de la prise en charge des maladies rares. Elle est à la fois un enjeu de santé publique important car même si chaque maladie touche peu de personnes, on en dénombre pas moins de 7 000, ce qui toucherait potentiellement en France entre 3 et 4 millions de personnes et 25 à 30 millions en Europe ; mais aussi un enjeu économique conséquent, puisqu'il s'agit d'inciter l'industrie pharmaceutique à consacrer des fonds à la recherche et au développement de médicaments orphelins dont la rentabilité n'est pas toujours assurée. Certains traitements peuvent ainsi coûter plusieurs centaines de milliers d'euros.

Afin de bien cerner les différentes notions utilisées dans le développement, il convient de définir les quelques termes suivants :

- *maladies rares* : pathologies dont la prévalence est inférieure à un malade pour 2 000 personnes (taux de prévalence de 0,5). Elles peuvent être de nature génétique (80% des cas) ou infectieuse (20% des cas) ;
- *maladies orphelines* : maladies pour lesquelles il n'existe pas de traitement. Il ne s'agit pas obligatoirement de maladies rares.
- *médicament orphelin* : médicament qui n'est pas développé faute d'une rentabilité suffisante.

Premièrement, le monde des maladies rares souffre d'une grande complexité médicale. D'une part, il pâtit d'un déficit de connaissances, voire d'un manque d'intérêt porté à certains cas exceptionnels pour lesquels aucune recherche scientifique n'a été menée. Les diagnostics sont souvent difficiles à établir en raison de cette méconnaissance. D'autre part, il est soumis à l'isolement des familles, à la segmentation de la recherche et à l'absence d'une prise en charge globale. En effet, les acteurs intervenant dans ce domaine sont nombreux : pouvoirs publics, associations de malades, communauté médicale, industrie pharmaceutique. Il n'est pas aisé de coordonner les rôles de chacun et de faire converger les intérêts de tous.

Deuxièmement, les enjeux économiques sont considérables : la mise au point de médicaments est onéreuse, aléatoire et difficile à réaliser en raison du faible nombre de

patients et de leur dispersion. De plus, le potentiel commercial est limité. L'industrie pharmaceutique ne se lance pas spontanément dans la recherche. Il a donc fallu trouver des mécanismes incitateurs en France et en Europe.

D'autres pays comme les Etats-Unis dès 1983 et le Japon dix ans plus tard ont adopté une réglementation innovante qui connaît encore un grand succès avec la commercialisation de 220 médicaments. L'Europe s'est largement inspirée de cette expérience en adoptant le 16 décembre 1999 un règlement visant à inciter l'industrie pharmaceutique à commercialiser les médicaments orphelins.

En France, la mission des médicaments orphelins a été créée en mars 1995 par Madame Simone VEIL et Monsieur Philippe DOUSTE-BLAZY et confiée à Madame Annie WOLF. Elle a pour objectif de promouvoir une politique européenne et d'accompagner ce projet européen par des actions nationales. Cette mission a connu une consécration institutionnelle en figurant dans la loi de santé publique du 9 août 2004 qui a vu la création d'un Plan National Maladies Rares (PNMR) doté d'un budget de 100 millions d'euros sur une période de 5 ans, ce qui permet à la France d'être à la pointe de la recherche en Europe.

Néanmoins, même si de grandes opérations nationales comme le Téléthon participent à la prise de conscience et au financement de la recherche, celle-ci reste bien insuffisante eu égard aux besoins des malades. Ainsi, des améliorations sont toujours possibles comme l'accentuation des incitations déjà existantes. De même, il faut rendre effectif l'accès aux médicaments lorsqu'ils sont disponibles. Cela dépend largement des systèmes nationaux de sécurité sociale. Enfin, se pose la question du niveau le plus efficace de prise en charge. Si l'Europe semble être un échelon pertinent et ouvrir des perspectives de décloisonnement, les Etats membres de l'Union et les laboratoires pharmaceutiques n'en demeurent pas moins les premiers investisseurs.

Comment donc concilier un enjeu de santé publique aussi complexe que celui de la diversité des maladies rares avec un enjeu économique et industriel aussi important que celui des médicaments orphelins ? Comment organiser et faciliter le passage de la recherche sur les maladies rares à la fourniture des médicaments orphelins aux malades ?

La prise en charge des maladies rares a fait d'énormes progrès ces dernières années : les acteurs se sont mieux organisés pour faire face à ce problème de santé publique tout en tenant compte des contraintes économiques et budgétaires (I). Toutefois, des améliorations sont toujours possibles. Il serait souhaitable d'approfondir les mécanismes incitatifs et d'apporter une réponse pragmatique pour la prise en charge des maladies rares (II).

1 UN CONTEXTE DIFFICILE : DES ACTEURS NOMBREUX FACE A DES CONTRAINTES PESANTES

1.1 Une prise en charge rendue difficile par l'intervention d'une multitude d'acteurs

1.1.1 L'implication récente des acteurs européens

La structuration naissante des acteurs européens¹ explique leur nombre restreint et leur rôle en devenir. En effet, la prise en charge des maladies rares est devenue un enjeu d'opinion publique ayant pour origine le système associatif avant de passer au niveau national puis européen. L'évolution du regard de la société vis-à-vis des maladies orphelines a entraîné sa prise en compte par les décideurs politiques. Dès 1994, la France a été moteur dans la prise en charge des maladies orphelines. Cette réflexion s'est étendue au niveau européen.

A) Les institutions européennes : un rôle d'impulsion

Les maladies rares sont un domaine où une action communautaire semble appropriée. C'est la raison pour laquelle le Parlement européen et le Conseil européen ont adopté le 29 avril 1999 une décision portant création d'un programme communautaire sur les maladies rares.

B) L'Agence Européenne du Médicament (EMA) : un rôle normatif

L'EMA, créée par le règlement communautaire du 23 septembre 1993, structure l'organisation du médicament européen sous un aspect technique et économique. Elle a pour objectifs la protection de la santé publique, et le renforcement du marché unique des spécialités pharmaceutiques. Pour cela, elle harmonise les règles de mise sur le marché des médicaments et coordonne la gestion des procédures d'enregistrement. Le Comité des médicaments orphelins (COMP), l'un des comités de l'EMA, est chargé d'examiner les demandes de désignation des médicaments orphelins. Il a un rôle politique de conseil auprès de la Commission européenne. Il porte les dossiers au niveau international et assure la liaison avec les groupes de soutien des patients.

¹ Annexe n°2

C) EURORDIS (European organization for rare disorders): un rôle de coordination des associations

Cette association européenne pour les maladies rares est promue par la Ligue contre le Cancer, AIDES, l'Association pour la lutte contre la mucoviscidose et l'Association Française contre les Myopathies (AFM). Ses fonctions concernent notamment l'habilitation des associations, l'amélioration de l'information², l'encouragement des bonnes pratiques, la promotion de la recherche, le développement des traitements et des médicaments orphelins, l'amélioration de la qualité de vie sociale des patients.

D) Orphanet : un outil d'information

Orphanet a été créé à l'initiative de la France par le biais de la mission des médicaments orphelins rattachée au ministère de la santé. Du serveur conçu en 1996 comme une base de données multilingue sur les maladies rares et les médicaments orphelins, Orphanet est devenu un consortium européen fournissant l'outil informatique, une formation initiale et une supervision régulière pour utiliser la base de données de 1800 pathologies rares et des éventuels médicaments orphelins associés. Depuis 2001, la Commission européenne participe à son financement.

Ces acteurs jouent chacun un rôle essentiel. Pour autant, leur action ne s'inscrit pas dans le cadre d'une véritable politique communautaire. De ce fait, les Etats membres demeurent les protagonistes de la prise en charge des maladies rares.

1.1.2 La place prépondérante des acteurs nationaux

A) Les pouvoirs publics : un rôle d'impulsion et de mise en oeuvre

La mission ministérielle des médicaments orphelins, créée en 1995 contribue à promouvoir une politique européenne et l'accompagne d'actions nationales. Cette mission s'appuie sur un groupe de pilotage regroupant des représentants de différents domaines (santé, industrie, recherche). L'Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé (AFSSAPS), organe de contrôle, possède un répertoire officiel qui recense 343 essais cliniques « médicaments » dans le domaine des maladies rares, répartis entre 156

² EURORDIS a récemment été chargée d'une enquête européenne sur l'information relative aux maladies rares. Selon celle-ci, il existerait des difficultés d'accès à l'information en partie dues à la réticence du monde médical, variable selon les pays d'Europe.

promoteurs, institutionnels et industriels. L'Assistance Publique–Hôpitaux de Paris (AP-HP) est le premier promoteur avec 24 essais cliniques ouverts.

Les maladies rares ont été retenues comme l'une des cinq grandes priorités de la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004. L'objectif du PNMR³ est d'atteindre une équité pour l'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge des malades. Pour promouvoir la recherche et l'innovation notamment dans les traitements pharmaceutiques, les pouvoirs publics ont cherché à développer des partenariats avec l'industrie pharmaceutique publique et privée.

B) L'industrie pharmaceutique : de la recherche à la commercialisation

La mise au point de nouveaux médicaments orphelins est extrêmement coûteuse et aléatoire pour l'industrie pharmaceutique. De plus, leur commercialisation n'est pas rentable. En 1992, l'Etat a donné la possibilité aux établissements publics de santé (EPS) de créer des établissements pharmaceutiques (EP). Ces derniers ont deux missions : le développement de médicaments orphelins et la production de préparations hospitalières. Actuellement il existe trois EP : l'EP de Libourne, l'EP du Service de Santé des Armées, l'Etablissement Pharmaceutique – Hôpitaux de Paris (EP-HP). Ils n'ont pas développé à ce jour de partenariat entre eux. En revanche, l'EP-HP a noué des liens avec des entreprises privées.

L'EP-HP peut être considérée comme une structure originale du service public hospitalier car elle associe étroitement services cliniques et partenaires industriels. Il élabore une démarche de qualité et de sécurité sanitaire. Cet établissement constitue en outre un important outil de valorisation de l'effort de recherche de l'AP-HP. Il assure deux activités complémentaires : la prise en charge pharmaceutique des études biomédicales, la mise sur le marché de médicaments non fournis par l'industrie pharmaceutique indiqués dans des pathologies de faible prévalence et dont l'exploitation n'est pas rentable.

Suite à nos entretiens⁴ à l'Agence générale des équipements et produits de santé (AGEPS), nous nous sommes interrogés sur le juste niveau de prise en charge des médicaments orphelins. L'EP-HP est confronté à des enjeux économiques qui ont nécessité la réduction des préparations hospitalières passant de 650 à 115 dans une recherche d'efficacité, de qualité et de sécurité face à une réglementation de plus en plus

³ Annexe n°3

⁴ Annexe n°7

exigeante. Ce dispositif a permis de valider treize montées à l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Par ailleurs, l'EP-HP nous a fait part de sa volonté de créer un partenariat avec l'industrie pharmaceutique privée. Cette démarche présente plusieurs avantages : un intérêt en terme d'image pour les industriels, le contact avec les décideurs hospitaliers, le rapprochement avec les équipes médicales et l'association de partenaires dans la recherche de nouvelles molécules. L'EP-HP s'interroge sur les conséquences d'une réglementation plus drastique pour l'industrie privée prévue par la loi du 9 août 2004 et dont les décrets d'application sont toujours en attente.

C) Les centres de référence :

L'axe n°6 du PNMR vise à améliorer la prise en charge des malades en mettant en place des centres de référence (CR) qui structurent l'organisation des soins et les rendent plus accessible au patient.

Les centres de référence sont labellisés par la DHOS après avis du Comité National Consultatif de Labellisation (CNCL). Ce dernier en a désigné 34 en 2004⁵, dont 24 au sein de l'AP-HP. L'objectif est d'en compter 100 en 2008. L'enjeu de ce dispositif est de clarifier l'offre clinique et de proposer un interlocuteur unique pour guider les patients dans chaque région. Cependant, la carte nationale des CR en 2004 montre leur concentration en Ile-de-France, d'où des inégalités d'accès aux soins persistantes pour les patients et les familles. L'appel à projet auprès des CHU en vue du label de « centre de référence pour une maladie ou un groupe de maladie rares » se poursuit en 2005.

D) Les structures d'accueil variées mais inadaptées aux maladies rares

Les maladies rares peuvent se manifester par des handicaps, par conséquent les personnes atteintes de telles maladies sont accueillies dans les structures traditionnelles d'accueil des personnes handicapées telles que les instituts médico-éducatifs (IME), les foyers d'accueil médicalisés (FAM) et les maisons d'accueil spécialisées (MAS).

La loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé réaffirme d'ailleurs le droit des enfants en âge scolaire « à un suivi scolaire adapté délivré au sein des établissements de santé ». Le plan Handiscol de l'Éducation nationale tend à réduire les inégalités scolaires qui persistent. De même, l'intégration professionnelle des adultes atteints de maladies rares se confond avec celle des adultes handicapés. Récemment, la loi du 11 février 2005 sur l'égalité des chances, la

⁵ Annexe n°4

participation et la citoyenneté des personnes handicapées crée un droit à compensation qui permettra d'assurer une meilleure qualité de vie.

La prise en charge proposée au niveau national demeure insuffisante. Elle ne peut se concevoir sans l'intervention d'acteurs de proximité.

1.1.3 Les acteurs intervenant directement auprès du patient

A) Les familles et les médecins

Les médecins de ville, peu formés au diagnostic des maladies rares, éprouvent des difficultés pour orienter leurs patients vers des équipes spécialisées. Pour la majorité des maladies rares, il n'existe pas de référentiel de bonnes pratiques cliniques. Toutefois, on constate un progrès dans le dépistage : depuis 2003, le nombre de maladies génétiques faisant l'objet d'un dépistage systématique à la naissance est passé de une à cinq⁶.

Notre entretien à l'AGEPS nous a permis d'aborder la question de la prise en charge de la phénylcétonurie, maladie métabolique héréditaire (MMH), qui nécessite une alimentation diététique dépourvue de phénylalanine. Cet exemple est pertinent pour illustrer la qualité de la prise en charge des patients et l'aide apportée aux familles en terme d'organisation, depuis la demande d'attribution des aliments diététiques jusqu'à leur délivrance sans avance de frais. L'approvisionnement et la distribution des aliments sont assurés exclusivement par l'EP-HP de Nanterre. Ce modèle d'organisation centralisé est exemplaire : il assure qualité et sécurité de l'approvisionnement des malades grâce à des professionnels spécialisés dans un respect de la réglementation. Il répond aux besoins des familles et des patients par le suivi d'un dossier individualisé.

B) Un tissu associatif émietté mais dynamique qui parvient à sensibiliser l'opinion publique

L'émiettement et la disparité de taille caractérisent le tissu associatif français. A titre d'illustration, nous avons choisi de rencontrer les représentants locaux de deux associations peu connues : l'Association des Malades Atteints de Dystonie (AMADYS) et l'Association Française du Syndrome de RETT (AFSR). Pour remédier à cet éclatement,

⁶ L'assurance maladie soutient et finance un programme de dépistage de la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie, l'hyperplasie congénitale des surrénales, la drépanocytose – pour les enfants d'origine africaine et antillaise – ainsi que la mucoviscidose.

de nombreuses associations se sont regroupées. Par exemple, Alliance maladies rares rassemble 124 associations de malades. Elle est un porte parole capable d'influencer les pouvoirs publics. L'Alliance bénéficie du soutien de l'AFM. Cette dernière a été créée en 1958 par des malades et des familles touchées par les maladies neuromusculaires. Ces maladies représentent plus de 200 entités génétiquement différentes.

Pour se donner les moyens de répondre à ses missions, l'AFM a créé en 1987 le Téléthon qui fait appel à la générosité publique. Au-delà des collectes de dons, les opérations médiatiques sont aussi l'occasion de mobiliser l'opinion publique à l'ensemble des maladies génétiques et des maladies rares, et de contribuer ainsi à une meilleure reconnaissance sociale de ces maladies.

Le nombre important des acteurs n'est pas la seule difficulté concernant la prise en charge des maladies rares. En effet, leur intervention s'inscrit dans un contexte économique contraignant.

1.2 Une prise en charge rendue difficile par l'existence de contraintes budgétaires, économiques et industrielles

1.2.1 Une rentabilité trop faible nécessitant l'intervention des pouvoirs publics

A) Une rentabilité trop faible...

Les médicaments ne sont pas assimilables à des biens marchands comme les autres. Ils répondent à un besoin de santé publique et ont donc une utilité collective. Le processus allant de la découverte d'une nouvelle molécule à sa commercialisation est long (en moyenne dix ans), coûteux (plusieurs dizaines de millions d'euros) et très aléatoire (parmi dix molécules testées, une seule aura peut être un effet thérapeutique). Pour la plupart des médicaments, le coût de recherche, de production et de commercialisation supporté par les laboratoires est largement compensé par les revenus générés par leur vente. En terme économique, l'utilité retirée par l'agent producteur de ces médicaments est supérieure aux coûts qu'il supporte pour les élaborer, les produire et les commercialiser. Cette opération est donc rentable et plusieurs agents sont portés à se positionner sur le marché tant que l'équilibre prix/coût permet de maintenir une certaine rentabilité.

Les limites de ce raisonnement émergent lorsque l'on s'intéresse aux maladies rares. En effet, le marché des médicaments destinés au traitement de ces maladies est

très étroit étant donné la faible prévalence de ces maladies. Les revenus tirés de la commercialisation de ces médicaments sont donc plus faibles que pour les médicaments ordinaires. Or, le développement d'un médicament pour traiter une maladie rare est, en règle générale, aussi coûteux⁷ que celui d'un traitement susceptible de concerner des centaines de milliers de malades. Il en découle une moindre rentabilité (les coûts fixes par unité vendue sont trop élevés). Les promoteurs sont de ce fait peu disposés à les développer dans les conditions de commercialisation habituelles. Le coût de revient des médicaments orphelins doit donc être amorti par une autre source que celle de leur vente, ce qui explique que leur développement n'est pas pris en charge spontanément par les agents économiques privés à but lucratif.

Ce raisonnement peut également être appliqué à la recherche sur les maladies rares qui présente un double enjeu de diagnostic et de traitement. Cette recherche n'a pas ou rarement de rentabilité immédiate et nécessite l'intervention des pouvoirs publics. Elle rencontre en outre une difficulté supplémentaire dans le sens où les progrès de la recherche fondamentale ne se traduisent pas immédiatement ni systématiquement par des applications directes pour le traitement des maladies rares. En effet, le séquençage du génome humain ne permet pas de connaître immédiatement les gènes responsables de la maladie et encore moins le traitement adéquat pour celle-ci, même lorsque le gène a été identifié. Ceci est d'autant plus vrai que de nombreuses maladies rares sont polygéniques, ce qui complexifie la mise au point d'un traitement.

Ainsi, nombre de personnes affectées par des maladies rares se retrouvent sans traitement disponible du fait de cette absence de retour sur investissement suffisant pour les industriels. De plus, les malades rares souffrent d'un relatif désintérêt de la part des grands laboratoires privés du fait aussi de leur complexité. Or, la prise en charge de celles-ci est un véritable enjeu de santé publique que les pouvoirs publics ne peuvent délaissier en se retranchant derrière les motifs de rentabilité invoqués par les industriels.

B) ... nécessitant l'intervention des pouvoirs publics et du secteur privé non lucratif

Dans le cas des maladies rares, une contribution des pouvoirs publics en coopération avec les acteurs privés s'avère nécessaire :

- pour entreprendre et/ou subventionner la recherche sur les maladies rares
- pour subventionner et/ou inciter la production par les industries pharmaceutiques de médicaments orphelins. Il s'agit d'apporter un financement externe à l'industrie indépendant de la rentabilité économique immédiate.

⁷ Cette assertion est à nuancer, nous le verrons par la suite.

Actuellement le tableau des interventions financières et incitatives des différents acteurs en faveur des maladies rares se présente de la manière suivante :

- Au niveau communautaire :
- Le Programme cadre de recherche et développement technologique (PCRDT), attribue un financement à la recherche sur les maladies rares. A titre d'exemple, le 6^{ème} PCRDT a consacré une enveloppe de 17,5 milliards d'euros pour la recherche dont 2,25 milliards pour les maladies génétiques parmi lesquelles figurent les maladies rares. Au final, celles-ci ne bénéficient que de 16,9 millions d'euros pour une période de trois ans.
- Un programme communautaire « maladies rares » intitulé Europe-CLORA⁸ attribue 6,5 millions d'euros sur trois ans à l'amélioration de leur prise en charge.

Ainsi, au niveau communautaire, une somme moyenne de 23 millions d'euros d'aides directes pendant ces trois dernières années a été consacrée aux maladies rares. Toutefois, la part consacrée aux maladies rares dans le 6^{ème} PCRDT était sensiblement en baisse par rapport au précédent programme cadre. La somme prévue dans le 7^{ème} PCRDT devrait, selon la responsable du secteur médicaments orphelins à l'EMEA, être plus conséquente. A cela il faut ajouter les exonérations des droits d'enregistrement pour la mise sur le marché des médicaments orphelins qui a représenté 3,7 millions d'euros en 2004.

Globalement en Europe, l'essentiel des interventions en faveur des maladies rares provient de l'échelon national, ce qui est particulièrement le cas pour la France.

- Au niveau français

La France se situe dans la moyenne haute des pays membres de l'UE en matière d'intervention en faveur des maladies rares, mais est loin derrière certains pays particulièrement volontaristes comme l'Allemagne. L'aide en faveur des maladies rares est coordonnée par le PNMR qui prévoit 100 millions d'euros sur quatre ans. Ce plan crée un programme pluriannuel relatif aux maladies rares qui a vocation à se substituer au GIS Institut des maladies Rares, créé au printemps 2002. Ce plan renforce également les programmes hospitaliers de recherche clinique qui permettent aux équipes des CHU d'obtenir des financements pour des projets de recherche consistant en des essais

⁸ Programme Europe-Clora : Réf 2000/197

cliniques, des études d'impact ou des études sur les pratiques de prise en charge des patients.

Face à ces interventions publiques parfois jugées insuffisantes par les familles concernées, le milieu associatif prend le relais en faisant appel aux dons privés. En effet, la recherche publique en France n'a pas été à ce jour suffisante et le nombre de programmes consacrés aux maladies rares demeure trop faible (mais le constat est vrai pour l'ensemble de l'Europe). Or, dans bien des cas, c'est le secteur public qui ouvre les voies par lesquelles l'industrie pharmaceutique choisit d'intervenir. Au cours de ces dernières années, les crédits pour la recherche sur les maladies rares ont été, pour une large part, d'origine associative, ce qui indique une défaillance de la politique d'Etat⁹ et un manque de cohérence et de coopération avec le monde industriel et les associations de malades ou d'autres financeurs¹⁰.

Différentes fondations spécialisées jouent aujourd'hui un rôle de premier plan, à l'instar de l'AFM. Celle-ci, grâce à ses opérations de collectes de fonds comme le Téléthon¹¹, est devenue un acteur majeur de la recherche en génétique en soutenant plus de 7000 programmes de recherche, en contribuant à la découverte des gènes responsables de 740 maladies. L'AFM a soutenu la création du Généthon, de l'European Neuromuscular Center, de l'Institut de Myologie, du Génopole et de la Plateforme des Maladies Rares. Il existe également des programmes de coopération et de partenariats public/privé de recherche tel que le programme « réseau Genhomme » auquel a récemment succédé le Réseau Innovation Biotechnologies.

1.2.2 Une rentabilité possible malgré de fortes contraintes

A) Une niche économique pouvant être rentable

Comme les laboratoires n'investissent pas d'eux-mêmes dans la recherche sur les médicaments orphelins pour les raisons décrites ci-dessus, des dispositions spécifiques comme celles prévues dans le règlement européen du 16 décembre 1999 sur les médicaments orphelins ont été adoptées. Toutefois, à l'occasion d'une étude menée à

⁹ Il faut nuancer ce jugement en considérant que si 90% de la recherche sur les médicaments orphelins sont financés par le secteur privé, la recherche génétique est elle essentiellement prise en charge par les pouvoirs publics.

¹⁰ Cf. rapport de Bernard BARATAUD pour le Conseil économique et social intitulé « *Cinq mille maladies rares, le choc de la génétique : constats, perspectives et possibilités d'évolution* ».

¹¹ Le budget de l'AFM est cinq fois supérieur aux fonds attribués aux maladies rares par l'Union européenne.

l'appui du rapport BARATAUD pour le CES¹², l'interrogation de responsables de cette industrie a permis de mettre en évidence le moindre coût de développement pour les médicaments orphelins que pour des médicaments davantage diffusés en raison de la faible amplitude des essais cliniques (10 à 20 patients). Les investissements, dans ce cas, oscilleraient en effet entre 10 et 50 millions d'euros, hors frais de développement, ce qui est bien inférieur aux coûts engagés pour un médicament classique¹³. A la lecture de ces chiffres, on constate qu'il n'est pas possible d'appliquer systématiquement aux maladies rares les raisonnements, les critères et les chiffres qui valent pour les maladies fréquentes et les médicaments de grande diffusion. Le constat porté précédemment sur la rentabilité de l'activité de développement et de production de médicaments dits orphelins est donc partiellement à nuancer, même si ces coûts allégés ne peuvent être dégagés que par des structures spécifiques et spécialisées.

Les mécanismes d'incitation¹⁴ et les aides provenant de différents acteurs font que la rentabilité de l'activité de développement et de production de médicaments orphelins s'avère positive voire intéressante. Les entreprises pharmaceutiques, quand le problème de la rentabilité peut ainsi être allégé, sont généralement favorables au développement de spécialités adaptées à ces maladies rares.

En effet, lorsqu'un financement a été trouvé pour une recherche visant une aussi petite cible, il est rare de voir apparaître un concurrent. Le producteur se trouve ensuite sur un marché qui exclut naturellement la concurrence industrielle. Le marché des médicaments orphelins peut donc constituer une niche économique source de profits. En outre, des médicaments initialement destinés au traitement de maladies rares, comme la toxine botulique pour les dystonies, peuvent être utilisés pour le traitement de maladies plus répandues ou pour des soins esthétiques et acquièrent de ce fait une rentabilité non anticipée.

¹² Idem

¹³ La catégorie des médicaments de très large diffusion pour lesquels les essais cliniques préalables à l'autorisation de mise sur le marché sont effectués sur plus de 10 000 personnes nécessite des investissements évalués à 300 à 500 millions d'euros et durent en moyenne 12 ans. Les médicaments dont les indications sont plus réduites et qui concernent des maladies moins fréquentes nécessitent des investissements moindres, car les essais cliniques concernent entre 1 000 et 5 000 personnes. Les investissements sont alors de l'ordre de 100 à 250 millions d'euros. Pour une maladie rare, ces coûts pourraient être divisés jusqu'à 10 (entre 10 et 50 millions d'euros).

¹⁴ cf. l'Orphan Drug Act de 1983 aux Etats-Unis, le règlement de 1999 de l'UE, la loi japonaise de 1993.

Si traditionnellement les médicaments destinés aux maladies rares sont surtout issus de la recherche réalisée dans les grandes firmes pharmaceutiques, les médicaments orphelins, en particulier ceux qui sont issus des biotechnologies ou du génie génétique, sont de plus en plus développés par de petits laboratoires, ou par une association créative entre des groupes universitaires et de petites sociétés spécialisées dans des technologies de pointe ou certains problèmes thérapeutiques précis. On constate ainsi actuellement que de nombreuses PMI, notamment celles en difficulté qui tentent de se reconverter, se sont lancées dans la production de médicaments orphelins dans laquelle elles voient une niche économique rentable. Cette multiplication des acteurs de la recherche et de la production de médicaments « orphelins » devrait donc permettre une augmentation de l'offre de traitements. Par ailleurs, les laboratoires pharmaceutiques ont un autre intérêt à la recherche qui est celui de l'amélioration de leur image auprès des professionnels du secteur, même si la communication à destination du grand public demeure faible.

D'autres pistes peuvent être exploitées afin d'améliorer la rentabilité des activités de recherche-développement dans le domaine des maladies rares. Il s'agirait de capitaliser sur les processus de recherche-développement existants dans les laboratoires en exploitant les « médicaments morts », c'est-à-dire ceux qui ont été développés à un stade relativement avancé, mais dont les résultats décevants en fin de phase clinique ont obligé le laboratoire à arrêter le projet. Ces produits sont souvent oubliés alors qu'ils pourraient être réexploités sur des pathologies rares. C'est essentiellement le manque de structures ad hoc qui empêche ces initiatives.

Une autre voie envisagée est celle de l'optimisation des processus de fabrication de ces médicaments, qui répondent à des règles très spécifiques liées aux faibles quantités produites, règles que ne maîtrisent pas la plupart des acteurs classiques de la production pharmaceutique. Là aussi un travail d'organisation est nécessaire, afin de mettre en place un réseau de partenaires capables de travailler à une échelle restreinte et de définir des processus logistiques adaptés.

Une autre piste consisterait à détecter et à tirer parti des pratiques de certains médecins qui, démunis pour traiter des maladies rares, emploient des produits initialement indiqués pour d'autres pathologies, avec parfois des résultats intéressants.

B) Des contraintes persistantes

Dans le domaine du développement des médicaments orphelins, l'incertitude pesant sur ce marché nuit au financement de la recherche.

Demeure par ailleurs le problème de la prise en charge et du remboursement des médicaments. Il s'agit d'un enjeu économique de taille car si les médicaments sont produits mais que leur diffusion n'est pas assurée auprès des malades à cause d'un prix trop élevé¹⁵ et d'un remboursement insatisfaisant par les systèmes de sécurité sociale, le résultat en termes de santé publique et de prise en charge des patients demeure le même. Une enquête effectuée par l'EMA plusieurs années après l'autorisation de cinq médicaments orphelins a révélé qu'un seul pays de l'UE disposait des cinq médicaments en question, un pays n'en avait aucun et le reste des pays en avait en moyenne un ou deux.

Conscients des difficultés économiques rencontrées par l'industrie pharmaceutique, les pouvoirs publics ont tenu à mettre en oeuvre une politique incitative en faveur des médicaments orphelins.

2 L'ADOPTION DE MESURES INCITATIVES AMELIORE PARTIELLEMENT LA PRISE EN CHARGE DES MALADIES RARES

2.1 La prise en considération de l'enjeu de santé publique par l'adoption de mesures incitatives

2.1.1 Une dynamique nationale propice à la reconnaissance des maladies rares

A) Le soutien financier et juridique des pouvoirs publics.

Plusieurs étapes ont concrétisé la volonté affichée des pouvoirs publics en matière d'incitation : le rapport de 1994 intitulé *Les orphelins de la santé*, suivi de la création en 1995 de la Mission ministérielle des médicaments orphelins chargée de promouvoir une politique européenne, de soutenir la recherche et de favoriser l'adoption d'un régime dérogatoire pour la commercialisation des médicaments orphelins. Le forum citoyen « maladies rares et systèmes de santé », réalisé dans le cadre des Etats Généraux de la Santé en 1999, a contribué à sensibiliser l'opinion à cet enjeu de santé publique. Le PNMR, consécutif à la loi de santé publique du 9 août 2004, propose une « série de mesures concrètes, cohérentes et structurantes pour l'organisation de notre système de soins qui devraient permettre de répondre aux attentes des malades et de leur entourage », et qui complètent le dispositif existant.

¹⁵ Le coût de certains traitements pouvant atteindre 1 million d'euros par an et par patient

- L'aide à la recherche pour l'élaboration des médicaments orphelins

Le très grand nombre, la faible prévalence et l'hétérogénéité des maladies rares rendent difficile le développement de la recherche. Afin de surmonter ces obstacles, plusieurs dispositifs récents visent à donner un cadre juridique et opérationnel aux équipes pluridisciplinaires qui s'investissent dans la recherche et à leur allouer les moyens financiers nécessaires.

Les programmes hospitaliers de recherche clinique (1993) permettent aux équipes hospitalières de bénéficier d'un financement spécifique sous réserve que leur projet s'inscrive dans l'une des thématiques nationales prioritaires, dont fait partie la recherche sur les maladies rares.

Depuis 2000, les programmes de soutien aux innovations coûteuses tendent à encourager les initiatives des établissements de santé dans le domaine des techniques innovantes en leur accordant des crédits spécifiques.

Le GIS- Institut des maladies rares, effectif depuis 2002, rassemble les principaux acteurs impliqués dans la recherche sur les maladies rares. Sa création avait été annoncée de manière officielle et symbolique par le Ministre de la Recherche à l'occasion du Téléthon 2001, ce dernier déclarant : « Je n'ai pas l'intention de laisser les patients souffrant des maladies rares face à cette logique du marché et du profit qui dénie leur droit à la santé et les enferme dans un sentiment d'abandon et d'exclusion ». Le GIS a pour mission de stimuler, développer et coordonner les recherches sur les maladies rares. Pour cela, il poursuit une politique de promotion des réseaux s'intéressant à des pathologies rares autour de projets collaboratifs innovants, pour lesquels le groupement assure un soutien financier à hauteur de 80 000 € par an sur une durée de deux ans. Le PNMR prévoit la création d'un programme pluriannuel de recherche, financé par l'agence nationale pour la recherche en lien avec l'INSERM et en partenariat avec les acteurs institutionnels, associatifs et industriels, qui devrait se substituer au GIS. Le programme pluriannuel devra assurer « une cohérence accrue et une meilleure visibilité de la politique nationale de recherche sur les maladies rares ».

Les centres de référence dont la mission est, notamment, de coordonner les travaux de recherche avec les différents acteurs, et de participer à la surveillance épidémiologique sont un maillon essentiel dans le processus de développement du médicament orphelin.

- L'aide à la commercialisation des médicaments orphelins

La commercialisation d'un médicament est subordonnée au respect d'une procédure longue et complexe dont nous retiendrons deux étapes-clés.

En premier lieu, pour pouvoir être commercialisé, le médicament doit bénéficier d'une AMM délivrée par l'AFSSAPS au vu des données collectées lors des essais cliniques. L'AMM est donnée pour une ou plusieurs indications thérapeutiques précises, dans le cadre d'une ou plusieurs pathologies nommées. Elle conditionne le remboursement, dans la mesure où, si le médicament est prescrit pour une indication non expressément visée par l'AMM, il ne sera pas remboursé. Toutefois, à défaut d'AMM, le médicament peut être mis à la disposition des patients en bénéficiant d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative ou de cohorte. Celle-ci n'est délivrée qu'à condition que le médicament ait pour objectif de traiter une maladie grave ou rare, qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique pour cette maladie et que le médicament présente un bénéfice attendu pour les malades. Ces médicaments ne peuvent alors être délivrés que par les pharmacies à usage interne.

En second lieu, il appartient au Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) et à l'entreprise exploitant le médicament de fixer par convention le prix de vente, en tenant compte principalement de l'amélioration du service médical rendu (ASMR), du prix des médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de vente prévus ou constatés et des conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament. Pour la période 2003-2006, le CEPS et les entreprises ont conclu un accord précisant le cadre des conventions déterminant les relations entre les parties. Afin d'inciter les entreprises à développer les médicaments orphelins, l'accord-cadre prévoit des dispositions spécifiques avantageuses. En effet, le dépôt de prix des médicaments doit être facilité, en particulier par un allègement des formalités administratives, pour permettre d'accélérer leur mise à disposition des patients en pharmacie de ville. Ce dispositif annoncé par la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2003 vient compléter le mécanisme des ATU qui assure un accès rapide des patients aux traitements innovants à l'hôpital. D'autres avantages financiers, tels que l'exonération de redevance pour les promoteurs de médicaments orphelins sont prévus par l'accord-cadre.

L'industrie pharmaceutique bénéficie d'autres règles dérogatoires fixées par les LFSS : l'exonération de taxes et contributions¹⁶ dues habituellement par l'industrie

¹⁶ Il s'agit de la taxe sur la promotion pharmaceutique, de la redevance versée par les entreprises titulaires d'une AMM au profit de l'AFSSAPS, de la contribution versée à la Sécurité sociale lorsque l'évolution du

pharmaceutique à l'Assurance Maladie et à l'AFSSAPS (2001), un financement spécifique pour les médicaments innovants (2002) et pour les centres de référence (2004). La Commission européenne, par une décision du 3 juillet 2001, a admis la compatibilité de ces mesures incitatives, qualifiées d'aide d'Etat, avec le traité CE dans la mesure où « la mise en œuvre de ce régime d'aide sert l'intérêt commun ».

Ces mesures incitatives constituent un manque à gagner pour la sécurité sociale mais elles visent à soutenir financièrement l'industrie pharmaceutique et à améliorer la prise en charge des patients par un remboursement complet des médicaments coûteux. Les associations de malades réclament une exonération du ticket modérateur pour tous les patients atteints d'une maladie rare quelle qu'elle soit. Un remboursement à 100% s'avère être une garantie financière pour l'industrie pharmaceutique car il contribue à rendre la demande solvable.

B) Le rôle des médias

Le Téléthon est sans doute l'opération médiatique la plus connue et a recueilli en 2004 près de 105 millions d'euros. Grâce à cet argent, l'AFM peut poursuivre son combat pour la guérison des maladies neuromusculaires avec comme priorité d'impulser les essais sur l'Homme pour mettre au point des thérapies nouvelles. Ces fonds recueillis lors des différents Téléthon ont aussi permis de subventionner de nombreuses équipes de recherche publique par le biais d'appels d'offres poursuivant ainsi la politique de soutien à la recherche.

De nombreuses associations sont parrainées par des artistes ou des sportifs ce qui assure une bonne couverture médiatique pour appuyer leurs journées de sensibilisation de l'opinion publique et faciliter la collecte de dons telles que :

- L'opération « Mets tes baskets et bats la maladie » organisée par l'Association Européenne contre les Leucodystrophies (ELA), parrainée par Zinédine Zidane.
- L'opération « Nez Rouges » organisée par la fédération des Maladies Orphelines.
- La marche des maladies rares organisée durant le Téléthon par l'Alliance Maladies Rares depuis cinq ans.

Au-delà des opérations de collecte de dons, les opérations médiatiques sont aussi l'occasion de contribuer à une meilleure reconnaissance sociale qui a changé le regard des

chiffre d'affaire en médicament remboursable dépasse un seuil fixé annuellement par la LFSS, de la taxe sur les ventes directes ou la distribution des médicaments.

Français sur le Handicap. En effet, selon un sondage récent, près de neuf Français sur dix se disent prêts à faire des sacrifices pour aider la recherche.

2.1.2 Vers une harmonisation européenne

Dès le 1^{er} janvier 1995, est mis en place un nouveau système d'AMM unique pour l'ensemble de l'UE ; mais la disposition européenne la plus importante en la matière reste le règlement européen relatif aux médicaments orphelins adopté le 16 décembre 1999 par le Parlement européen et le Conseil des Ministres. Celui-ci crée un Comité pour les Médicaments Orphelins mis en place en 2000 qui octroie le statut de médicament orphelin à des produits proposés par l'industrie pharmaceutique. L'obtention de ce statut apporte un certain nombre d'avantages aux entreprises :

- un enregistrement communautaire

- la possibilité d'être éligible aux subsides et autres incitations fiscales prévues au niveau communautaire ou national notamment par le biais des programmes-cadres de recherche au niveau de l'Europe qui possède un volet maladies orphelines et médicaments orphelins

- la diminution, voire la suppression des droits d'enregistrement lors de la demande d'autorisation de mise sur le marché

- une collaboration technique, au cours du développement avec l'agence d'enregistrement

- en cas de succès un droit exclusif d'exploitation du produit pour cette indication pour une période de 10 ans. En effet, l'article 8 du règlement de 1999 dispose que « la Communauté et les Etats membres s'abstiennent, pendant 10 ans, eu égard à la même indication thérapeutique, d'accepter une autre demande d'AMM, d'accorder une AMM ou de faire droit à une demande d'extension d'une AMM existante pour un médicament similaire ».

La mesure d'exclusivité en matière d'exploitation du médicament est la plus incitative. Ainsi, aux Etats-Unis, pays précurseur, elle est absolue durant sept ans, mais sa durée peut être réduite lorsqu' un produit concurrent plus performant est mis au point ou si la rentabilité du médicament est suffisante. Au sein de l'UE, cette période peut être réduite à six ans pour les mêmes motifs. Le bilan de ces mesures est relativement mitigé pour l'instant. En effet, aux Etats-Unis depuis 1983 plus de deux cents médicaments orphelins ont été commercialisés, environ une centaine au Japon depuis 1993. Alors qu'en Europe, seuls vingt ont obtenus une AMM « orpheline ». Il semble que les laboratoires n'aient pas pris toute la mesure du marché, malgré des retombées possibles en terme de notoriété et de santé publique.

Ainsi, par le biais de ses différents organismes et programmes, l'UE cherche à remplir plusieurs objectifs : inciter l'industrie pharmaceutique à se lancer dans la recherche-développement de médicaments orphelins, faire participer à ce développement les PME compétentes dans des créneaux particuliers, favoriser le développement des connaissances sur ces maladies, leur environnement, améliorer la communication et les échanges entre les différents centres de recherche, les institutions et les patients.

2.2 Vers une approche pragmatique des systèmes de prise en charge des maladies rares

Il apparaît que les personnes atteintes de maladies rares sont confrontées à une inégalité d'accès aux soins diagnostics et à des difficultés de prise en charge. De ce fait, il convient de s'interroger sur le niveau optimal le plus apte à apporter une solution cohérente au problème des maladies rares.

2.2.1 La nécessité de lutter contre l'errance diagnostique et ses conséquences

Le parcours des familles est souvent long avant qu'elles ne soient orientées vers des équipes compétentes pour établir le diagnostic définitif. L'errance diagnostique à laquelle les malades sont confrontés peut les priver momentanément de toute perspective thérapeutique. Elle conduit à une augmentation de la consommation de soins et parfois même à la prescription de médicaments inappropriés pouvant se révéler dangereux. Une étude menée par le Centre de Recherche et d'Etude en Economie et Gestion de la Santé (CREGAS) réalisée sur un échantillon de 532 malades montre que seuls 5,2% des patients ont été immédiatement diagnostiqués correctement. En moyenne, l'errance diagnostique dure deux ans et huit mois. Cependant, elle peut être beaucoup plus longue¹⁷.

L'ignorance qui entoure ces maladies peut être à l'origine de véritables catastrophes : prise en charge inadaptée aux conséquences parfois très graves, naissances multiples d'enfants handicapés, décès. Plus l'errance diagnostique est longue, plus les conséquences pour le patient peuvent être importantes. En ce sens, le Professeur SAUDUBRAY, spécialiste des Maladies du Métabolisme Héréditaires (MMH), indique que lorsque «les

¹⁷Lors de notre entretien avec l'association AMADYS, nous avons rencontré une personne dont la dystonie n'a été diagnostiquée qu'après quinze ans d'errance diagnostique.

dépistages sont tardifs, les diagnostics sont faits à un stade dangereux pour le malade qui risque d'avoir déjà développé des lésions irréversibles. Or, si on réagit à trois jours de vie, si on prend les mesures adéquates, l'enfant disposera d'une probabilité très importante de récupérer complètement ».

Les difficultés à établir un diagnostic précis posent des questions éthiques. La médecine prédictive permet aujourd'hui de faire bénéficier le malade de conseils génétiques et de prévention mais l'impact psychologique de cette prévention doit être pris en compte pour le dépistage. Le patient est en droit de refuser de connaître le diagnostic. Il convient en effet de respecter sa volonté.

Cette question suscite des interrogations sur la place réservée au dépistage et au traitement des maladies rares dans la formation médicale. Jusqu'à présent le programme des études médicales n'intégrait pas spécifiquement les maladies rares. Le PNMR tend à remédier à cette situation. Ainsi le thème des maladies rares sera introduit dans le programme de l'examen national de fin d'études des 2^{ème} et 3^{ème} cycles de médecine. Ce même thème sera inscrit dans les programmes de formation des spécialistes. Il s'agirait aussi de mettre en place des séminaires de sensibilisation sur les maladies rares au cours du 3^{ème} cycle des études médicales. De plus, il serait nécessaire de créer un module de formation spécifique « maladies rares » dans le cadre de l'université médicale virtuelle, et d'élaborer des outils spécifiques et les mettre en ligne sur Orphanet. En ce qui concerne la formation médicale continue devenue obligatoire depuis la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, des modules de formation devront être élaborés et mis en ligne sur Orphanet. Il serait enfin souhaitable de modifier le programme des formations initiale et continue des personnels paramédicaux : infirmiers, rééducateurs, psychologues et assistants sociaux.

2.2.2 Des disparités de prise en charge encore trop importantes

La prise en charge s'avère, dans de nombreux cas, mal adaptée par méconnaissance de la maladie et de son évolution¹⁸. Ainsi les familles de malades rencontrent-elles des difficultés liées au financement des dépenses prises en charge par l'Assurance Maladie.

¹⁸ Pour la sclérose en plaques la prise en charge à 100% ne devient effective que si le patient a fait deux poussées en deux ans

Il existe une hétérogénéité des modes de prise en charge au titre des affections de longue durée (ALD). L'absence d'identification d'une catégorie unique « maladies rares » dans le dispositif des ALD suscite des difficultés :

- soit la pathologie ou l'un de ses symptômes figure sur la liste des ALD 30 : par exemple les MMH, la mucoviscidose, la sclérose latérale amyotrophique, les maladies neuromusculaires¹⁹

- soit la pathologie ne figure pas sur la liste précitée et le patient peut être pris en charge à 100% au titre d'une affection hors liste (31^{ème} ALD) à condition que la pathologie soit grave, évolutive ou invalidante et nécessite des soins continus d'une durée prévisible supérieure à six mois.

La Sécurité Sociale ne disposant pas des éléments nécessaires relatifs à toutes les maladies rares, elle n'a pas mis en œuvre de procédure de prise en charge de soins spécifiques pour les patients atteints de ces pathologies. Les services de protection sociale manquent souvent de réactivité face à ce type de pathologie. Certains patients, en effet, attendent leur prise en charge durant plus de deux années au cours desquelles ils sont tenus de faire l'avance des frais. A contrario, la procédure peut être très rapide. Tel est le cas de la prise en charge de la phénylcétonurie qui est centralisée au niveau de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM) de Paris, les dossiers d'accord étant étudiés au niveau de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM).

S'agissant des aides matérielles et humaines, les familles déplorent la lourdeur des démarches administratives. Par ailleurs ces aides ne couvrent pas la totalité de la prise en charge nécessaire à ces patients. Les allocations d'éducation spécialisées s'avèrent insuffisantes pour prendre en charge un enfant lourdement handicapé. La prise en charge des patients arrivés à l'âge adulte se complique car les moyens mis en œuvre sont moins importants : le transport n'est plus assuré dès lors que le jeune intègre une structure pour adultes. Ceci représente pour les familles des coûts élevés dans la mesure où le malade se trouve souvent très éloigné de son domicile familial.

Les familles se heurtent enfin au manque de personnel. Il est difficile d'obtenir un auxiliaire de vie la nuit. De plus certains infirmiers sont réticents à exécuter des soins longs et peu rentables : c'est le cas par exemple de l'épidermolyse bulleuse qui requiert quatre heures de soins par jour²⁰.

¹⁹ Annexe n°6

²⁰ Rapport du Conseil Economique et social de 2001 relatif aux maladies rares

Il existe en outre une grande disparité géographique dans l'attribution des aides financières relevant du département ou des Caisses Régionales d'Assurance Maladie (CRAM) qui font preuve d'initiatives louables. Ainsi, certaines caisses mènent une politique d'action sociale en faveur des personnes très lourdement handicapées qui souhaitent demeurer à domicile : la CRAM de Bretagne attribue à quinze personnes une allocation de jour et/ou de nuit. De même dans le Calvados des compléments de ressources sont attribués à vingt malades à partir d'une évaluation individualisée de leurs besoins. Dans ce cas une convention est passée entre l'Assurance Maladie, le Conseil Général et quelques associations.

Etant donné la difficulté à harmoniser la prise en charge sur le territoire national, et plus encore entre les différents Etats membres de l'UE, il s'avère pour l'heure utopique d'envisager une prise en charge européenne, d'autant plus que l'Union n'est pas compétente en matière de sécurité sociale. Toutefois pour la prise en charge du problème des maladies rares, le niveau européen n'est pas à exclure.

2.2.3 Quel niveau optimal ?

A) Au niveau des mécanismes incitatifs

Le cadre européen semble être le plus pertinent. L'EMA attend d'ici la fin de l'année 2005 un bilan des mesures incitatives. Mais d'ores et déjà, il semble que celles-ci aient démontré une certaine efficacité. Elles ont permis de donner un cadre juridique unique à toutes les entreprises pharmaceutiques de l'Union européenne ce qui a largement clarifié les règles.

Cependant, des améliorations seraient possibles : l'allongement de la période d'exclusivité commerciale, l'augmentation des fonds consacrés aux exonérations des droits d'enregistrement et à l'aide juridique apportée dans les protocoles d'élaboration des AMM. Enfin, l'EMA voudrait à l'avenir apporter une aide financière directe aux entreprises naissantes qui souhaitent se positionner sur le marché des médicaments orphelins.

B) Au niveau de la production

Concernant le niveau optimal de production des médicaments orphelins d'aucuns considèrent qu'une concurrence entre les différentes industries pharmaceutiques pourrait être bénéfique, comme l'a laissé entendre la responsable du médicament orphelin à l'EMA, en incitant les firmes à mettre au point et à produire les médicaments orphelins les plus performants au meilleur coût. Cependant, étant donné l'étroitesse des marchés des

médicaments orphelins et le caractère incertain de la rentabilité de ce type de production, le marché pertinent à considérer est au minimum européen voir mondial et la concurrence entre les Etats membres semble ne pas pouvoir jouer le rôle susmentionné.

A noter que le problème de la production des médicaments orphelins pose également la question de l'harmonisation fiscale entre Etats membres (impôt sur les sociétés, cotisations sociales, etc.).

C) Au niveau logistique et diffusion

Une gestion centralisée est toujours synonyme d'économies d'échelle. L'exemple de la phénylcétonurie montre que la centralisation ne doit pas être sous-estimée alors que l'on prône parfois à tort, les bienfaits de la décentralisation. Il faut donc savoir faire preuve de pragmatisme et d'adaptation selon la répartition épidémiologique des maladies rares et selon le type de distribution proposé aussi bien par les laboratoires que par les pouvoirs publics. La distribution des médicaments pour certaines pathologies pourrait tout aussi bien se faire à l'échelon local si cela est commode et pratique pour les patients et leurs familles. Il n'existe donc pas de modèle type et le sur-mesure semble être la solution la mieux adaptée.

CONCLUSION

La prise en charge des maladies rares est un chantier en pleine construction, qui a d'abord avancé sous les coups de boutoir de l'opinion publique, pour ensuite être reprise par les pouvoirs publics qui en ont fait une véritable priorité de santé publique. Depuis une vingtaine d'années, des progrès ont déjà été réalisés mais la tâche reste considérable, environ cinq nouvelles maladies étant découvertes chaque semaine.

Néanmoins, beaucoup reste à faire aussi bien au niveau européen que national. En effet, d'une part, l'UE apparaît comme un échelon pertinent capable de coordonner les efforts de recherche et de mutualiser les expériences nationales. D'autre part, au niveau français, le PNMR renforce et donne une cohérence forte à la prise en charge des maladies rares, ce qui fait de la France un pays moteur en Europe.

L'étude de ce thème a soulevé d'autres problématiques plus générales, mais tout aussi importantes. En effet, il est difficile de faire l'économie du débat sur l'harmonisation des systèmes de protection sociale en Europe. Le niveau de prise en charge est inégal selon les Etats membres alors que la recherche et le développement se font au niveau européen et que les besoins des malades sont finalement les mêmes. De plus, l'harmonisation fiscale demeure un point de discorde entre pays. Pourtant, celle-ci permettrait aux laboratoires pharmaceutiques nationaux d'être sur un pied d'égalité.

Alors que des traitements ont vu le jour pour un grand nombre de maladies à forte prévalence, il est aujourd'hui temps de s'attaquer à ces maladies méconnues qui touchent chacune un faible nombre de patients. La médiatisation des maladies rares a aussi permis de changer la perception sur le handicap en général.

Si l'on juge le degré d'avancement d'une civilisation à son aptitude à prendre en charge les individus les plus fragiles, alors la prise en charge des maladies rares contribue à ce noble avancement.

Bibliographie

OUVRAGES

AGEPS, Livret des médicaments, Mars 2003

AGEPS, « Médicaments orphelins : La place des hôpitaux » D. PRADEAU 28 Février 2003

AGEPS, Les Maladies Métaboliques Héréditaires, E. TROTIN, 11 Mai 2005

AGEPS, Le Journal interne de l'AGEPS, Patchwork n°27, «Plan maladies rares du Ministère de la Santé : l'EP-HP mis en valeur » page 9

AGEPS, Rapport d'activité 2003

CASANOVA S., Réglementation et autres mesures en faveur des médicaments orphelins, des maladies rares et des médicaments pédiatriques en Europe : applications en France, 2001

DUFAY B., Le contrôle sanitaire des aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales, mémoire ENSP de PISP, 2003.

CASANOVA S., Réglementation et autres mesures en faveur des médicaments orphelins, des maladies rares et des médicaments pédiatriques en Europe : applications en France, 2001

ROBERT-GERAUDEL A., « Comment faire parler l'ADN » Science et Vie Hors-série n°230, pp. 64 à 71

ROZELIER M. De nouveaux droits pour les personnes handicapées Le Monde Initiatives Avril 2005 p.18

VENNETIER P. Quelles thérapies pour les maladies génétiques ? Science et Vie Hors-série n°230, pp. 72 à 78

OUVRAGE COLLECTIF, le syndrome de RETT, une maladie génétique, AFSR 2004

REVUES

AMADYS, bulletin n°40, décembre 2004

AMADYS, bulletin n°41, avril 2005

Réadaptation, n°491, juin 2002, dossier « Les maladies rares »

RAPPORTS

« **Les orphelins de la santé** », rapport au directeur de l'INSERM, A. WOLF, 1994.
ENSP – Module interprofessionnel de santé publique – 2005

Rapport du Conseil Economique et Social relatif aux maladies rares, édition du Journal Officiel, 2001

Les maladies orphelines, un enjeu de santé publique, collection Les cahiers de la convention démocrate, L'Harmattan, 2003

Congrès Européen des maladies et des handicaps rares, 16 et 17 octobre 2003.

LEGISLATION

- Code de la Santé Publique

- Journal Officiel de l'Union Européenne

- Programme européen de santé publique « maladies rares », adopté le 29 avril 1999 par le Parlement et le Conseil. Publiée au JOCE n° L 155 du 22/06/1999.

- Règlement 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins. Publié au JOCE n° L 018 du 22/01/2000. Il vise à inciter l'industrie pharmaceutique et biotechnologique à développer et à commercialiser les médicaments orphelins.

- Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique publiée au Journal officiel du 11 août 2004.

- Plan National Maladies Rares 2005 – 2008 « *Assurer l'équité pour l'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge* », 20 novembre 2004

- Arrêté du 9 août 2004 portant création du Comité national consultatif de labellisation des centres de référence de maladies rares publié au Journal officiel du 9 septembre 2004.

- Arrêté du 19 novembre 2004 portant labellisation de centres de référence pour la prise en charge des maladies rares publié au Journal officiel du 28 novembre 2004.

- Circulaire DSS-1 C/DGS/DH n° 96-403 du 28 juin 1996 relative à la prise en charge des médicaments et des aliments destinés au traitement des maladies métaboliques héréditaires.

SITES INTERNET

- http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/maladies_rares/maladies_31.htm
- <http://www.emea.eu.int>
- http://europa.eu.int/eur-lex/pri/fr/oj/dat/2000/l_018/l_01820000122fr00010005.pdf
- <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/comp/leaflet/661801Fr.pdf>
- <http://www.eurordis.org>
- <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/comp/leaflet/661801Fr.pdf>
- <http://www.inserm.fr/servcom/servcom.nsf/titre/medicaments+orphelins+maladies+rares>
- <http://www.orphanet.infobiogen.fr>
- http://www.alliance-maladies-rares.org/IMG/pdf/Plan_Maladies_Rares.pdf
- <http://www.legifrance.fr>
- <http://www.leem.org>
- <http://www.afm-france.org>
- programme d'action communautaire relatif aux maladies rares :
http://europa.eu.int/comm/health/ph_programme/programme_fr.htm

Liste des annexes

ANNEXE n°1 :	Méthodologie
ANNEXE n°2 :	Sociogramme des acteurs - Annexe non publiée
ANNEXE n°3 :	Les dix axes du Plan National Maladies Rares 2005-2008
ANNEXE n°4 :	Carte nationale 2004 des centres de références - Annexe non publiée
ANNEXE n°5 :	Index des maladies rares citées
ANNEXE n°6 :	Tableau chronologique des entretiens réalisés
ANNEXE n°7 :	Comptes-rendus des entretiens menés

ANNEXE n°1

METHODOLOGIE

Notre première prise de contact a été l'occasion pour chacun d'exprimer ses motivations respectives relatives au thème des maladies rares. Elles étaient diverses mais complémentaires. En effet, certains d'entre nous étaient personnellement concernés de près ou de loin par cette question. D'autres souhaitaient en connaître davantage sur un sujet dont l'on parle trop peu et qui concerne pourtant plusieurs millions de personnes. Au-delà d'opérations médiatiques comme le Téléthon qui font plus appel à un réflexe et à une sensibilisation, ce thème allait à n'en pas douter nous éclairer sur les enjeux, les non-dits et les contraintes auxquelles font face les acteurs.

Le travail en interfiarité nous a permis de mieux connaître nos futurs métiers et de mieux se rendre compte des priorités de chacun. Mais, il a surtout été le moment d'échanges et de partage d'expériences qui ont profité à tous.

La plupart d'entre nous n'ayant pas de connaissance particulière sur le sujet, nous avons d'abord décidé de répartir les cinq missions du thème en cinq sous-groupes de deux personnes pour collecter les premières informations. Une première restitution collective a eu lieu et a permis de cerner les contours du sujet, de recouper les informations et de lancer le débat sur la méthode à adopter.

Parallèlement, les premiers entretiens ont été menés en associant le plus possible les membres de chaque sous-groupe afin de brasser les informations, d'enrichir les réflexions et les questions de chacun tout en poursuivant ses propres recherches documentaires par binôme.

Cette perspective globale nous a permis à la fin de la première semaine, d'élaborer un plan de travail pour la rédaction du dossier. Cette phase sensible n'a été ni facile ni insurmontable. En effet, il est légitime que chacun ait voulu défendre son point de vue et s'assurer que ses informations recueillies figurent bien dans le rapport. Les débats furent animés mais cordiaux. Ils furent surtout conduits par une seule motivation : celle de justifier les arguments avancés par les uns et les autres et se demander en quoi ils étaient indispensables à la cohérence et la richesse du développement. Il a donc fallu choisir, négocier et parfois renoncer, mais toujours dans l'intérêt de produire un travail utile et pertinent.

La deuxième semaine nous a permis de terminer les entretiens. Nous avons préparé le plus souvent une série de questions mais nos interlocuteurs se sont montrés bien plus loquaces que nous l'avions pensé. En effet, ils ont parfaitement répondu à nos attentes. Nous avons ressenti de leur part, un fort besoin de parler, de faire connaître leur travail pour les chercheurs et les laboratoires et leurs souffrances pour les familles. Au final, ils nous ont transmis leur sensibilité en sus de propos parfois techniques ou médicaux.

Puis est venue la phase de rédaction, certainement la plus délicate. Toujours en se répartissant le travail par binôme, nous avons rédigé une première version. Elle nous a permis de faire le point sur les redondances, les éléments non nécessaires à la compréhension ou ceux à déplacer. Ce travail d'assemblage et de mise au point fut long, les logiques et priorités de chacun étant différentes. Une fois de plus, une négociation sereine, où chacun a pu à tour de rôle, céder sur certains points, rester ferme ou trouver un compromis raisonnable, s'est mise en place. La fatigue ou parfois le manque de recul a pu entraîner des situations de tension. Mais dans l'ensemble, les opinions de chacun ont été respectées et prises en compte. Une bonne négociation est celle qui satisfait toujours les parties en présence. Elle doit être un jeu à somme positive.

Enfin, nous avons choisi de ne pas terminer notre rapport à la fin des deux semaines du MIP, même s'il était presque fini. En effet, nous nous sommes donnés une semaine de réflexion pour prendre du recul, préciser certains détails ou réflexions avant de nous revoir pour la version finale.

Ce délai sans nous voir et sans en parler entre nous a été bénéfique. Les ultimes modifications apportées ont été faites dans un sens de clarté et de lisibilité pour le futur lecteur. Ce moment n'a pas donné lieu à des débats longs et vifs, comme si le temps avait fait son effet et comme si chacun s'était fondu dans la logique du texte écrit en commun.

S'il n'est pas parfait, il est le fruit d'un travail collectif par essence difficile. Nous avons été ravis de travailler sur un thème aussi noble et espérons qu'il sera utile à tous ceux qui voudront nous faire l'honneur de le lire

ANNEXE n°3
Plan National Maladies Rares 2005-2008

Plan National 2005-2008, 10 axes

- Mieux connaître l'épidémiologie des maladies rares
- Reconnaître la spécificité des maladies rares
- Développer la formation pour les malades, les professionnels de santé et le grand public concernant les maladies rares
- Former les professionnels à mieux les identifier
- Organiser le dépistage et l'accès aux tests diagnostics
- Améliorer l'accès au soin et la qualité de prise en charge des malades
- Poursuivre l'effort en faveur des MO
- Répondre aux besoins d'accompagnement spécifique de personnes atteintes de maladies rares et développer le soutien aux associations de malades
- Promouvoir la recherche sur les maladies rares
- Développer des partenariats nationaux et européens.

ANNEXE n°5 :

Index des maladies rares citées

- **La dystonie** est caractérisée par des contractions musculaires soutenues et involontaires correspondant à des mouvements répétitifs et de torsion. Ces contractions surviennent durant le mouvement volontaire qu'elles parasitent, et peuvent persister au repos. Le diagnostic de dystonie idiopathique repose sur l'absence d'autres atteintes neurologiques et sur la normalité des examens IRM et biologiques.
- **L'épidermolyse bulleuse** est une maladie au cours desquelles les bulles et les érosions se forment soit spontanément, soit à la suite de traumatismes minimes. Il existe plusieurs formes d'épidermolyse bulleuse congénitale et héréditaire, ainsi que des formes acquises survenant à l'âge adulte.
- **L'hémocromatose** : est une affection génétique transmise selon le mode autosomique récessif qui est caractérisée par une accumulation progressive de fer dans l'organisme, notamment dans le foie, le pancréas et le cœur. Elle est provoquée par l'absorption excessive de fer au niveau de l'intestin. Ses manifestations sont en général tardives et insidieuses : fatigue générale, teint anormalement bronzé, gros foie avec risque de cirrhose, diabète. Le gène de cette affection est connu et le dépistage est donc réalisable.
- **La mucoviscidose** : maladie génétique la plus fréquente chez l'enfant. Elle est caractérisée par une sécrétion surabondante de mucus trop épais. Les atteintes de la muqueuse bronchique et du pancréas en font une maladie très grave.
- **La sclérose en plaques** est une affection démyélinisante auto-immune et inflammatoire du système nerveux central, touchant 0,25 à 6 individus pour 1000. Elle est souvent caractérisée par des épisodes de rechute des atteintes neurologiques suivis de rémissions (SEP récurrente/rémittente). Chez un tiers des patients environ, l'évolution de la maladie est progressive. Pour une minorité de patients, l'altération neurologique progressive sans rémission survient dès le début de la maladie. Des facteurs génétiques et environnementaux jouent un rôle dans la susceptibilité à la maladie. Cependant la SEP n'est pas une maladie génétique héréditaire.

- **Le syndrome de RETT**, se caractérise chez les filles, par un trouble grave et global du développement du système nerveux central. Il a été établi assez récemment qu'il est en rapport avec une mutation du gène *Mecp2* situé sur le bras du chromosome X dans la région Xq28. Une décélération de la croissance du périmètre crânien est observée après la première année de vie, elle correspond à une atrophie cérébrale diffuse importante, affectant surtout la substance grise. Le tableau clinique est dominé par des stéréotypies manuelles très évocatrices. La prévalence en Europe serait d'environ 1 pour 15000
- **La sclérose latérale amyotrophique** est une maladie dégénérative du système nerveux due à une perte progressive des neurones moteurs entraînant des troubles moteurs constamment progressifs. Elle touche environ 1000 personnes par an durant 10% ont une origine familiale. Le début peut se faire par une paralysie d'un membre ou par un trouble de phonation ou de déglutition. Le rythme et le siège des atteintes sont très variables. L'atteinte des muscles respiratoires est fréquente mais non constante.

ANNEXE n°6
Les entretiens - MIP Thème n° 22

Date	Structure	Personnes rencontrées	Participants	Remarques
Mercredi 11/05/2005	AGEPS (Paris) Direction	Directeur par intérim : V-N. DELPECH	D.GOUDARD D.PINSON D. SIGLER	
Mercredi 11/05/2005	AGEPS (Paris) Communication	B. GOULET	D.GOUDARD D.PINSON D. SIGLER	
Mercredi 11/05/2005	AGEPS (Paris) Coordonnateur EP-HP	D. PRADEAU	D.GOUDARD D.PINSON D. SIGLER	
Mercredi 11/05/2005	AGEPS (Paris) Gestion des Essais Cliniques	A. TIBI	D.GOUDARD D.PINSON D. SIGLER	
Mercredi 11/05/2005	AGEPS Nanterre Pharmacie PUI	E. TROTIN	D.GOUDARD D.PINSON D. SIGLER	
Jeudi 12/05/2005	EURORDIS	F. HOUYEZ	G.-A. FONLUPT	
Jeudi 12/05/2005	EMA	A. SAINT- RAYMOND	G-A FONLUPT J-P BABONNEAU M. TRELCAT	Médicaments orphelins
Vendredi 13/05/2005	Membre fondateur de l'AFSR	W. SHERLAW	D.PINSON P.ROUSSEAU	Thème : Syndrome de RETT
Vendredi 13/05/2005	Association de malades « AMADYS »	Y. HENRY	C. MATHIEU J-P BABONNEAU	Thème : dystonie
Vendredi 13/05/2005	AFSSAPS	A. LORENCE	C.PETITPREZ	

ANNEXE n°7
Comptes-rendus des entretiens

Entretien avec l'un des membres de l'Association Française du Syndrome de RETT

Le 10 mai 2005, nous avons eu un entretien avec M. S., membre de l'une des familles fondatrices de l'Association française du syndrome de RETT (AFSR), dont la fille est atteinte de ce syndrome. Le Syndrome de RETT apparaît comme un grave désordre neurologique d'origine génétique qui concerne une fille sur 10 à 15 000 en France (soit de 25 à 40 nouveaux cas par an). Bien que lié à une mutation accidentelle du chromosome X du spermatozoïde fécondant (lignée germinale paternelle), il ne s'agit pas d'une maladie génétique. La maladie est décrite pour la première fois par le Pr Andréas RETT de l'Université de Vienne en 1966.

L'enfant, née en 1982, a vingt mois lorsque son pédiatre constate son « comportement peu banal ». Vers deux ans, l'enfant ne fait plus d'acquisitions voire régresse : absence de langage mais production de sons, apparition de mouvements des mains stéréotypiques ; à ce moment, le diagnostic du syndrome de RETT n'avait pas été trouvé. La famille se bat pour procurer à son enfant les thérapies les plus appropriées : essai d'ostéopathie, puis de la méthode Tomatis (stimulation du cerveau par l'écoute de sons reproduisant la vie intra-utérine). C'est la naissance attendue d'un second enfant qui a déclenché le processus ayant conduit au diagnostic du syndrome de RETT pour l'enfant, et à sa prise en charge par des psychologues et des psychomotriciens (pendant plusieurs années, l'enfant s'est vue appliquer la méthode Tomatis dans le cadre du secteur privé lucratif, appliquée à des enfants dont les pathologies paraissaient proches comme l'autisme. L'autisme est pris en charge par l'IMP Notre Ecole à Paris. L'enfant y a été accueilli par un psychiatre qui a diagnostiqué un syndrome de RETT, diagnostic confirmé deux mois plus tard par un autre spécialiste consulté à l'Hôpital Necker.

M. et Mme S. souhaitaient rencontrer d'autres parents. Le Professeur consulté ne voulait pas communiquer – en raison du secret médical - le nom d'autres familles dont les filles étaient atteintes du syndrome de RETT, mais a indiqué les coordonnées d'associations : l'association américaine IRSA (International RETT Syndrome Association), créée en 1984, dont la marraine est l'actrice américaine Julia ROBERTS, une des premières associations de parents d'enfants atteints de maladies rares ; et une association écossaise particulièrement accessible à M. et Mme S. Ce fut possible à Edimbourg où une semaine de thérapie avait été organisée avec le Pr Andréas RETT et où un neuro-pédiatre confirma le diagnostic du syndrome de RETT. Par cette voie

détournée, il fut enfin possible, de retour en France, de nouer des contacts avec trois autres familles dont une autre était également anglophile. Ensemble, et avec le Professeur consulté à l'hôpital Necker, il fut possible de mettre en place ce qui allait bientôt devenir en 1988 l'AFSR – Association française du Syndrome de RETT. Subventionnée par l'AFM, l'AFSR en 2003 regroupe 360 familles et a mobilisé 2,2 M Euros pour la recherche. Le recrutement de l'AFSR s'élargit progressivement à l'ensemble du territoire national grâce à la fédération des compétences et des relations propres des membres de l'association, et par la structuration croissante de sa communication – publication de newsletter, réunions d'informations, colloques, émissions télévisées – et de son organisation – création d'un comité scientifique et médical, puis plus récemment d'un comité paramédical.

L'AFSR a pour objectif la recherche médicale : les subventions de l'AFM sont destinées à la mise en place de projets scientifiques suivis à Orsay dans le cadre du GENETHON (recherche génétique) tels que la reconnaissance des critères diagnostics du syndrome de RETT, la définition des cas atypiques (formes frustes), la recherche d'un marqueur génétique (thérapie à très long terme) et la stimulation d'autres pistes de recherche (essais clinique en cours sur les animaux).

En 1999, l'équipe américaine du Dr ZOGHBI met en évidence des mutations au sein du gène MECP2 chez 80 % des cas du syndrome de RETT.

Les budgets devenant plus importants et centralisés, le siège de l'AFSR est transféré de Rennes à Paris.

L'AFSR a contribué au développement de la prise en charge de l'enfant via les échanges d'informations. La mobilisation de sa famille et de tous ses réseaux a permis son maintien au primaire dans une école privée : pour ce qui concerne son accompagnement à l'école, il a été rendu possible par des TUC employés par des associations (AUTISME BRETAGNE). Le reste du temps, l'enfant était entourée chez elle par une équipe para-médicale constituée d'une éducatrice spécialisée, de spécialistes en musico-thérapie, d'un psychomotricien et d'un psychologue. Les parents cherchent un cadre institutionnel adapté, par l'intermédiaire de commissions d'orientation – CCPE, CDES – ou de lieux de soins – CMPP. Grâce à l'avis favorable de l'inspection d'académie, il a été possible de maintenir l'enfant à l'école jusqu'à l'âge de 12 ans, mais il n'a jamais été possible de faire réaliser une évaluation de son intégration scolaire. Ensuite, l'enfant est pris en charge 1 jour puis 2 jours par semaine dans un IME (accompagnement par un AMP), avant d'obtenir une place dans un établissement pour

enfants polyhandicapés selon un rythme approprié à la vie familiale (essentielle pour l'enfant). Certaines familles estiment que des centres spécifiques aux syndromes de RETT seraient nécessaires. Il a été très difficile de placer l'enfant dans un centre d'enfants polyhandicapé de statut associatif en raison du peu de places disponibles dans les établissements, et des projets thérapeutiques en vigueur difficilement compatibles, en l'absence de prise en charge des transports après 18 ans qui restent à la charge des familles, ce qui peut constituer un problème difficilement surmontable pour elles.

M. S s'interroge sur les difficultés de l'accompagnement médical des enfants atteints du syndrome de RETT. Ceux-ci souffrent, en effet, de pathologies somatiques importantes telles que l'épilepsie, les scoliozes et les problèmes dentaires dus au bruxisme. Or, les thérapeutiques proposées ne sont pas toujours adaptées. N'existe-t-il pas une médicalisation à outrance des médecins en raison de l'éventuelle mise en jeu de leur responsabilité ?

M. S confie pour conclure l'entretien que, selon les spécialistes américains, « les vrais professionnels sont les parents ».

Entretien avec Monsieur H, Vice Président de l'association AMADYS

Nous avons choisi l'association AMADYS car nous voulions avoir le point de vue d'une association moins connue que l'AFM qui soit également d'envergure nationale voire européenne. Cette association regroupe des malades atteints de dystonies (crampes parasitaires et involontaires des muscles). Elle est composée d'un conseil d'administration, d'un bureau et d'un comité scientifique. L'association est membre de l'Alliance maladies Rares et d'Eurordis. AMADYS compte 3500 à 4000 membres en France. A cette association s'ajoute la Ligue Française contre la dystonie qui compte environ 600 adhérents. Il y a entre 40 000 et 50 000 personnes atteintes des différentes dystonies en France.

Nous avons rencontré M. HENRY à Saint-Brieuc qui est le vice-président de l'association et à qui nous avons posé un certain nombre de questions :

-Quelles sont les raisons de son engagement ?

Comme de nombreuses personnes s'engageant dans une association de malades, il a été confronté à cette maladie puisque sa femme est atteinte de blépharospasme et du syndrome de Meige : elle a attendu 15 ans avant que ses dystonies ne soient diagnostiquées. L'association créée en 1985 a aidé au diagnostic de par la diffusion d'informations à ce sujet.

- A quelles difficultés de prise en charge êtes vous confronté ?

Les patients souffrent de la méconnaissance des maladies rares en général et des dystonies en particulier par les professionnels de santé, notamment les neurologues, qui entraîne l'errance diagnostique et retarde le soulagement de la souffrance pour les malades.

Se pose aussi le problème de la prise en charge de ces malades : la toxine botulique, le principal traitement des dystonies, n'est toujours pas remboursée par la Sécurité Sociale, par crainte de rembourser une molécule utilisée à des fins purement esthétiques et en aucun cas thérapeutiques. D'autres moyens de traiter la maladie existent : le recours à des médicaments non orphelins (Rivotril, antiepileptique), la kinésithérapie ou les interventions chirurgicales.

Cependant, quand bien même le traitement est remboursé, la maladie n'est pas reconnue par l'assurance maladie parmi les affections de longue durée.

Le seul moyen d'être pris en charge intégralement est d'être suivi dans certains hôpitaux ce qui pose un problème de choix du médecin et d'inégalités de prise en charge.

- Quel est le budget de l'association et quel en est l'usage ?

L'association dispose d'environ 61000 euros de recettes pour 2004 à quoi s'ajoute le produit de la vente de deux appartements légués. Cette somme est utilisée pour le fonctionnement de l'association qui dispose d'une salariée, mais également en subventions à la recherche et pour des projets médicaux suivant les orientations du conseil scientifique. Par ailleurs l'association joue un rôle d'information et de conseil auprès des malades pour les démarches administratives et notamment pour la reconnaissance par la COTOREP.

L'association a parmi ses projets de former des kinés aux techniques spécifiques aux dystonies.

- Quel rôle jouent les médias pour vous ?

Le faible budget de l'association et l'intérêt des médias pour l'instantané font qu'ils s'intéressent peu au cas des dystonies. Une chaîne de télévision a contacté l'association lorsque celle-ci a décrié une campagne publicitaire d'un opérateur téléphonique qui se moquait d'une forme de dystonie.

L'association souhaite développer des campagnes d'information au-delà de ses seuls adhérents qui disposent d'un bulletin triannuel qui informe de la vie de l'association et des aspects pratiques et scientifiques concernant la maladie : elle considère en effet qu' « en parler, c'est déjà aider ».

- Quel intérêt présente le regroupement des associations ?

La participation à l'Alliance Maladies Rares permet d'avoir accès à une association bien structurée, à un budget de 285 000 euros, et surtout d'être reconnu comme interlocuteur par les pouvoirs publics. L'Alliance a ainsi contribué à l'élaboration du plan maladies Rares présenté en novembre 2004 par les ministères de la santé et de la recherche. Ce plan ambitieux sera long à mettre en œuvre et il est trop tôt pour en tirer un bilan.

Au niveau européen, l'association adhère à Eurordis qui permet une mise en relation avec les associations de dystonie d'autres pays européens.

- Quel est selon vous le niveau optimal, européen ou national, de prise en charge des maladies rares ?

La recherche et la prise en charge du malade doivent être distinguées. La première étant plus à même d'être réalisée au niveau européen en raison de la mutualisation des moyens et de la faible prévalence des maladies, la seconde en revanche devant rester nationale pour des raisons de proximité du patient et vu les disparités existant entre pays.

Entretien avec la responsable du secteur des médicaments orphelins à l'EMA

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a été créée par le règlement (CEE) n°2309/93 du Conseil du 22 juillet 1993. Sa mission principale est la protection de la santé humaine et animale. L'EMA fonctionne en réseau et coordonne les ressources scientifiques mises à disposition par les autorités nationales des États membres de l'Union européenne et des pays de l'EEE-AELE, afin d'assurer une évaluation et supervision des médicaments du plus haut niveau en Europe. L'Agence travaille en étroite collaboration avec des partenaires internationaux, renforçant la contribution de l'UE aux efforts d'harmonisation mondiale. Les avis scientifiques de l'Agence sont élaborés par trois comités responsables des médicaments à usage humain (le Comité des spécialités pharmaceutiques, CPMP), des médicaments à usage vétérinaire (le Comité des médicaments vétérinaires, CVMP) et des médicaments dits "orphelins" pour les maladies rares (le Comité des médicaments orphelins, COMP). Le travail de l'EMA et de ses comités est soutenu par un réseau d'environ 3 000 experts européens.

Mercredi 11 mai 2005 nous avons eu un entretien avec la responsable du secteur des médicaments orphelins à l'EMA. Les principaux points qui se dégagent de cet entretien sont :

- L'importance des financements nationaux et des interventions étatiques en général en Europe dans le domaine des maladies rares ; les financements communautaires étant bien moindres. La France est relativement en pointe dans ce domaine, mais derrière certains pays particulièrement volontaristes comme l'Allemagne.
- L'influence des médias et de la communication dans le sens où ils permettent de sensibiliser l'opinion publique et de récolter davantage de fonds pour certaines maladies. Ainsi, les maladies rares touchant les enfants font l'objet d'une communication accrue et récoltent plus facilement des financements.
- L'efficacité des mesures incitatives au niveau communautaire. Lors de ces cinq dernières années, 450 demandes de désignation de médicaments orphelins ont été présentées à l'EMA et 20 médicaments orphelins ont été autorisés. Selon Mme S.R., le dispositif a prouvé son efficacité et il doit être maintenu en l'état (avec éventuellement quelques aménagements de détail). L'exclusivité commerciale de 10 ans constitue le cœur du dispositif communautaire en faveur des maladies rares et s'avère particulièrement efficace puisque suite à l'instauration de cette mesure plusieurs firmes se sont positionnées spontanément sur le marché des médicaments orphelins. La seule évolution qu'elle souhaiterait serait la possibilité pour l'EMA de financer directement des firmes

pharmaceutiques se lançant dans le secteur des médicaments orphelins et qui en sont encore au stade de développement.

- L'existence d'une niche de rentabilité dans le secteur des médicaments orphelins, en partie grâce à l'efficacité des mesures mentionnées dans le point précédent, pour certains laboratoires qui exploitent des molécules déjà existantes mais qui ne sont pas encore au stade de médicament et ne disposent donc pas d'autorisation de mise sur le marché pour les destiner au traitement des maladies rares. Certains laboratoires se sont donc entièrement spécialisés dans la production et la promotion de médicaments orphelins (ex : Orphan Europe, Swedish Orphan, etc.). Certaines multinationales pharmaceutiques sont également particulièrement agressives sur ce créneau, à l'instar de Novartis, producteur du Glivec, destiné au traitement de certaines leucémies chroniques et qui a été un véritable succès commercial.
- Les problèmes rencontrés par les patients atteints de maladies rares au niveau de la prise en charge et du remboursement. Certains patients attendent en effet plus de deux ans avant qu'une prise en charge leur soit accordée, sachant que le coût de certains traitements est particulièrement élevé et peut atteindre plus d'un million d'euros par an et par patient. D'où la nécessité d'une certaine coordination au niveau européen pour s'acheminer vers une certaine harmonisation de la prise en charge des patients entre les différents pays ou pour le moins une certaine centralisation et mutualisation de l'information sur les maladies rares et leurs traitements éventuels.