

LES MALADIES ORPHELINES

L Sailer, L Astudillo, Ph Arlet

Service de Médecine Interne, Unité Le Tallec, CHU Purpan

"Orphelin": qui n'a ni père ni mère; autrement dit, dont personne ne s'occupe vraiment. La notion de "maladie orpheline" a émergé dans les années 1980 pour désigner un ensemble de maladies sans lien réel entre elles autre que le fait que trop peu de médecins, de chercheurs et de laboratoires pharmaceutiques s'y intéressent vraiment. Il ne s'agit donc nullement d'un cadre nosologique, mais plutôt du signe des limites de notre système de santé à assurer une prise en charge d'efficacité égale à tous ses malades, quelle que soit leur pathologie. En ce sens, les maladies orphelines sont un défi non seulement médical, mais aussi humain et de solidarité.

Quelles sont les caractéristiques des maladies orphelines?

Ce sont par définition des *maladies rares* (à titre indicatif, de prévalence inférieure à 1/2000 Habitants, soit en France 30000 personnes pour une maladie donnée). En France, 3 millions de français seraient concernés de près ou de loin par ces maladies. Ce sont souvent des maladies *touchant plusieurs organes, et leur présentation clinique est souvent déroutante car peu enseignée dans les facultés*. Ceci conduit trop souvent les patients à errer d'un spécialiste à un autre avant que le diagnostic final ne soit posé, et ceci est source de retard diagnostic. Ce sont des maladies dont *le diagnostic nécessite souvent des moyens sophistiqués* (études génétiques ou biochimiques complexes). Aussi, *peu de praticiens sont prêts à investir le temps nécessaire* à rechercher dans les livres, les banques de données informatiques ou auprès de confrères la réponse aux énigmes que posent ces pathologies. Il faut en effet un certain volontarisme et de la persévérance pour en confirmer le diagnostic, parfois aussi de la chance et connaître le spécialiste qui saura aider. La débauche d'énergie que nécessite la reconnaissance de ces maladies n'a le plus souvent pour égal que la déception dès lors que l'on veut proposer une intervention thérapeutique efficace.

Les maladies orphelines peuvent être d'origine génétique (environ 5 nouvelles maladies génétiques rares sont identifiées chaque semaine!). Mais il peut s'agir aussi de maladies infectieuses, inflammatoires, auto-immunes ou néoplasiques. Environ 5781 maladies rares sont recensées sur le site Orphanet qui leur est consacré.

Il existe en fait de très grandes inégalités dans l'intérêt porté à ces maladies, et pour certaines d'entre elles, le nombre de publications excède manifestement le nombre de cas recensés !

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 par un règlement européen. Les médicaments reconnus comme « orphelins » bénéficient d'un statut particulier permettant à l'industriel de rentabiliser son effort de recherche (cf infra).

Centres de références, centres ou réseau de compétence et Orphanet

La prise en charge médicamenteuse n'est cependant qu'un aspect de la prise en charge médicale de ces patients. Diététique, kinésithérapie, contre-indications d'utilisation de certains médicaments, prise en charge sociale... participent à l'amélioration de la qualité de vie et du pronostic des malades. Des recommandations essentielles sont régulièrement publiées, notamment par les Centres de référence mis en place depuis quelques années dans le cadre du « plan national maladies rares » (consultable à www.sante.gouv.fr/html/actu/maladie_rare/). Actuellement, 131 centres de référence, regroupant des équipes hospitalo-universitaires hautement spécialisées, sont labellisés à ce jour. Ces centres de référence (1 ou 2 par pathologie au niveau national) travaillent à l'échelon de chaque région avec un réseau de Centres de compétences. L'objectif de ce réseau est d'harmoniser et

codifier la prise en charge des patients atteints de telle ou telle maladie rare et de faciliter la recherche épidémiologique et clinique dans ces maladies. Il existe bien entendu beaucoup plus de maladies rares que de centres de référence. Certains centres ont donc en charge un groupe de maladies rares (liste des centres à www.alliance-maladies-rares.org).

L'information sur les maladies rares est également largement facilitée grâce au développement du projet « Orphanet » qui recense et décrit les maladies rares et identifie les professionnels particulièrement impliqués dans leur prise en charge (<http://www.orpha.net/>).

On ne peut que conseiller à tout praticien confronté à une de ces maladies de l'interroger, car il est remarquablement bien réalisé et contrôlé. L'information médicale y est régulièrement mise à jour par de grands spécialistes. Outre l'information médicale, on y trouve des adresses de praticiens référents dans ces maladies, des adresses d'associations de malades ainsi que les travaux de recherche clinique ou fondamentale en cours. Le site est également ouvert aux particuliers. Il est de fait fréquenté autant par les patients que par les médecins!

Faute d'une prise en charge efficace, ces maladies sont fréquemment chroniques et handicapantes, au plan somatique, psychologique et social. Certains patients aux symptômes inexplicables sont malheureusement trop souvent considérés comme des simulateurs ou des paresseux. Le médecin généraliste a donc un rôle important d'accueil, de conseil et d'accompagnement à jouer.

Médicaments orphelins

Afin de favoriser la recherche dans le traitement des maladies rares, les pouvoirs publics ont défini la notion de médicaments orphelins, c'est à dire destinés à traiter ces maladies rares. Il peut s'agir de nouveaux produits, de produits anciens mis sur le marché dans d'autres indications, ou même de produits retirés du marché il y a plusieurs années mais que l'on peut encore se procurer grâce à des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU). Ces médicaments bénéficient d'un statut particulier (allègement de la fiscalité, prolongation de l'exclusivité des droits pour le laboratoire ayant mené la recherche...) destiné à rendre plus attractive la recherche les concernant.

Un médicament est désigné comme orphelin s'il répond aux critères suivants (énoncés dans le règlement européen N°141/2000 concernant les médicaments orphelins) :

*il est destiné au diagnostic, à la prévention ou le traitement d'une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique ne touchant pas plus de 5 personnes sur 10 000 en Europe ;

*en raison du faible nombre de personnes malades concernées, il ne peut générer, par sa commercialisation, de retour sur investissement suffisant pour le laboratoire qui le met au point, en l'absence de mesures d'incitation ;

*il n'existe aucune méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement autorisé en Europe pour la maladie considérée ; s'il en existe, le médicament orphelin procurera un bénéfice notable aux personnes malades par rapport aux méthodes déjà existantes.

L'accès aux médicaments orphelins est désormais disponible sans grosse difficulté dès lors que la prescription se fait dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). D'autres médicaments sont en développement ou en phase d'essai clinique. Il est essentiel que tout patient atteint d'une maladie dite orpheline puisse se voir proposer de participer aux études cliniques sur sa maladie. Ce peut être pour lui le moyen d'accéder à un médicament efficace, et c'est pour la collectivité le seul moyen de progresser dans la prise en charge médicamenteuse de ces maladies.

En France, quand un médicament n'a pas d'autorisation de mise sur le marché et qu'il a pour objectif de traiter une maladie grave ou rare, qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique pour cette maladie, et que ce médicament présente un bénéfice attendu pour les malades, il peut bénéficier d'une procédure d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU). L'ATU est

délivrée par l'Afssaps préalablement à l'utilisation du médicament. Les médicaments relevant d'une ATU sont soit autorisés à l'étranger, soit en cours de développement. Ils sont présumés efficaces, utiles et bien tolérés à la lumière des données disponibles, lesquelles sont cependant préliminaires. Ces médicaments ne sont délivrés que par les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé. L'ATU concerne soit un patient donné (ATU nominative), soit un groupe de patients (ATU dite de cohorte). Leur délivrance est étroitement contrôlée par l'AFSSAPS.

La délivrance de certains médicaments onéreux prescrits hors AMM pour des maladies orphelines ou non est également possible dans le cadre du Contrat de Bon usage du Médicament liant les établissements de santé à l'autorité compétente. Par exemple, le rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20, n'a d'AMM en Immunologie clinique que pour la polyarthrite rhumatoïde, qui n'est pas une maladie orpheline. Il peut toutefois être prescrit et remboursé dans nombre d'autres maladies auto-immunes répondant au critère de « maladie orpheline » après avis d'un comité d'expert du CHU.

Recherche et maladies orphelines

Enfin, *la recherche fondamentale sur les maladies orphelines est l'affaire de quelques laboratoires financés par des fonds publiques*, et dont la puissance est bien inférieure à celle des grands laboratoires pharmaceutiques privés. La recherche dans ce domaine a toutefois largement profité d'opérations faisant appel à la générosité publique telles le Téléthon. De nombreuses associations œuvrent pour les faire connaître et collecter des fonds (cf Zinedine Zidane pour l'adrénoleucodystrophie). Au niveau national, des fonds pour la recherche clinique sont prioritairement attribués à ces maladies. L'effort à fournir reste cependant important pour que celui qui a eu la malchance d'être atteint par une de ces maladies ait en pratique le même droit à être traité que celui qui a contracté des maladies plus médiatiques telles l'hépatite C, le SIDA ou "le cancer".

En conclusion,

Que faire devant un patient présentant une pathologie orpheline? Le plus important est sans doute de trouver un correspondant en CHU motivé et disponible pour ce type de pathologie, d'essayer de le mettre en lien avec une association de malades, et de s'informer notamment grâce au site Orphanet. Il faut savoir parler d'éventuelles questions d'enquêtes génétiques familiales destinées à permettre le diagnostic précoce, parfois anténatal. Le médecin de proximité a une place de choix dans l'accompagnement de ces familles. Bref, il faut que les malades "orphelins" soient "adoptés" par le corps médical et la société.