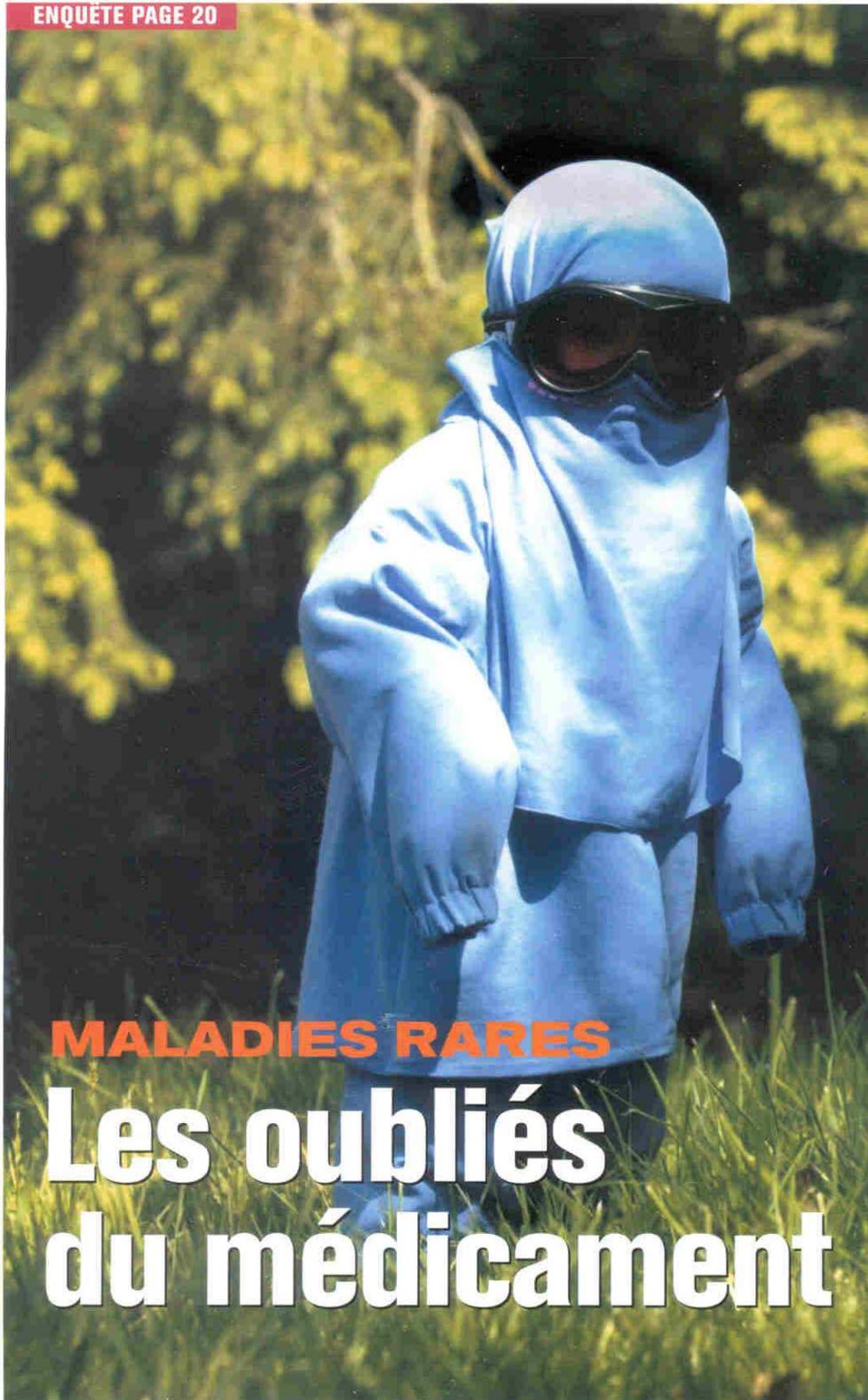


# le moniteur

Cahier I ■ Hebdomadaire  
N° 2566 du 22 janvier 2005

des pharmacies et des laboratoires

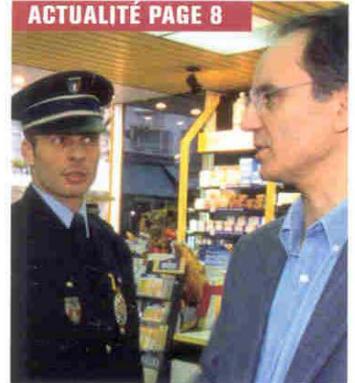
ENQUÊTE PAGE 20



**MALADIES RARES**

# Les oubliés du médicament

ACTUALITÉ PAGE 8



## Le bilan 2004 des **agressions déclarées** à l'Ordre

ENTREPRISE PAGE 26



## Expert-comptable 5 moyens de garder le contrôle



CAHIER  
CONSEILS

Les peaux matures

MALADIES RARES

# Les oubliés du

## à retenir

■ **Rares ou orphelines ?**  
Les définitions ne sont pas clairement tranchées, même si l'on parle parfois de maladies orphelines pour désigner celles qui ne disposent d'aucun traitement. De nouvelles descriptions sont faites régulièrement dans la littérature mais cela ne signifie pas pour autant que de nouvelles maladies sont découvertes.

■ **Un plan Maladies rares** a été présenté par Philippe Douste-Blazy en novembre dernier. Parmi les principales mesures, la labellisation de centres de référence experts, la création d'une ALD propre aux maladies rares et le début d'une réflexion sur une meilleure prise en charge des produits hors AMM et des produits non remboursables utilisés par les patients.

Les patients atteints de maladies rares, souvent invalidantes, doivent surmonter de nombreux handicaps. La multiplication prochaine de centres hospitaliers experts et la création d'une ALD spécifique pourraient bien, en partie, changer la donne, et éviter les errances diagnostiques et les difficultés de prise en charge.



MICHEL CANGNE/AFP

PAR ANNE THIRIET

L'actualité a remis en lumière les maladies rares. En décembre dernier, la cour administrative d'appel de Lyon a reconnu qu'un hôpital lyonnais s'était trompé en diagnostiquant un cas de maltraitance chez un enfant, qui était en fait atteint de la maladie des os de verre. A Grenoble, un petit garçon de 9 mois, également atteint de la maladie des os de

verre, avait lui aussi été retiré à ses parents, soupçonnés d'être responsables de ses blessures.

« Nous avons une quinzaine de cas de ce genre, soupire Gilles Boustany, directeur de la Fédération des maladies orphelines. On peut imaginer qu'il en existe d'autres pour des pathologies encore moins identifiées. Nous sommes en relation avec deux avocats qui s'occupent des familles. Mais une fois l'accusation de maltraitance lancée, il est difficile d'arrêter l'engrenage judiciaire. Les juges ne nous écoutent pas et se tournent vers des médecins experts qui ne sont pas des spécialistes. »

# médicament



Des cas extrêmes ? Sans doute, mais les patients atteints de maladies rares et leurs familles sont confrontés au même problème : le retard de diagnostic. « Les gens attendent en moyenne six ans avant qu'on mette un nom sur leur maladie et qu'on les adresse à des spécialistes. En général, elle est découverte aux urgences, pour une insuffisance rénale aiguë, souligne Jeanine Finet, présidente de l'association Surrénales. Par exemple, une fois la tuberculose éradiquée, on a pensé qu'on ne verrait plus jamais la maladie d'Addison (bien connue à l'époque de la tuberculose

Suite page 22 ►►

## 251 médicaments orphelins en cours de développement



« Quand Eurordis\* a été créé par l'Association française contre les myopathies, Vaincre la mucoviscidose, AIDES et la Ligue contre le cancer, le seul médicament orphelin concernait la cachexie dans le cadre du sida », rappelle Yan Le Cam (ci-contre), directeur général d'Eurordis. Cinq ans après l'adoption du règlement européen en faveur du médicament orphelin (brevet d'exclusivité

commerciale pendant 10 ans, accès direct à l'enregistrement centralisé au niveau européen...), on compte 18 médicaments commercialisés. 409 dossiers d'enregistrement ont été soumis aux autorités européennes et 251 médicaments sont en cours de développement. « C'est plus que ce que nous imaginions. En outre, 80 % des dossiers sont d'origine européenne. »

Autre indicateur positif : le profil des laboratoires intéressés. « Ces pathologies, qui intéressaient au départ des établissements de petite taille et des biotechs, sont investies aujourd'hui par des laboratoires de taille moyenne. » Les recherches se concentrent cependant sur un nombre limité de pathologies. « Cela s'explique par un certain conformisme du milieu des chercheurs et des industriels. Il est plus facile de développer des médicaments dans les secteurs où il existe déjà une recherche industrielle active, regrette Yan Le Cam. Cela signifie qu'il existe des centres de soins qui savent conduire des essais cliniques, des familles sensibilisées aux essais. »

Eurordis a noté des délais d'accès très variables selon les pays. « Nous avons demandé les données IMS Health dans 25 pays. Nous dénonçons le manque de transparence des industriels et des autorités. Il est très difficile de savoir si le médicament est disponible dans quel pays, par quel circuit de distribution et à quel taux de remboursement. Même les associations ne savent pas si tel ou tel médicament est disponible. »

\* European Organization of Rare Diseases.

car les deux étaient liées). Mais elle est réapparue sous la forme d'une maladie auto-immune liée à une insuffisance thyroïdienne. Les généralistes d'aujourd'hui ne la connaissent pas. Au point qu'il faut se rendre en Angleterre car, en France, il n'y a pas de spécialistes de cette pathologie. »

**5 000 maladies rares !** Par définition peu fréquentes, les maladies rares sont forcément mal connues des professionnels de santé. Avec quelque 5 000 pathologies répertoriées, dont certaines ne concernent que plusieurs dizaines de personnes, la difficulté est grande. De plus, cinq nouvelles maladies rares seraient identifiées dans le monde chaque semaine. En fait, il semble qu'il s'agisse d'une caractérisation plus poussée de certaines

pathologies déjà répertoriées, associées jusqu'ici à des maladies similaires. Actuellement, seulement 1 300 maladies rares sont médicalement définies dans la base de données Orphanet. D'autres restent obscures, comme cer-



Ces affichettes et documents sont disponibles par les Français auprès du collectif Alliance Maladies rares et de la Fédération des maladies orphelines.



## Le syndrome



GEOFF TOMPKINSON / SPL / COSMOS

### Bientôt un test

Environ 160 familles pendant leur sommeil. Une assistance respiratoire est donc nécessaire dès leur naissance et de façon définitive. « Au quotidien, les enfants semblent bien portants mais, « oublie » de respirer

taines microcéphalies. « Pour l'instant, les chercheurs en sont à l'établissement d'une cohorte de patients en nombre suffisant pour démarrer la recherche », explique Pascale Borensztein, secrétaire générale de l'Institut des maladies rares. 65 % de ces pathologies sont graves et invalidantes, entraînant un déficit moteur fréquent (44 % des cas), des douleurs chroniques (22 %), un préjudice esthétique grave (37 %), un déficit intellectuel (6,5 %). Elles sont une cause majeure de décès : 35 % avant un an, 10 % entre 1 et 5 ans, 12 % entre 5 et 15 ans. En 2004, 55 000 appels ont été reçus par la ligne Maladies Rares Info Services, et 1 700 courriels. 10 à 15 % sont des professionnels de santé (paramédicaux et professionnels de structures éducatives) qui cherchent des précisions. Côté grand public, 15 % des appelants n'ont pas encore de diagnostic. Sur les 85 % restants, 60 % veulent des informations sur la pathologie qui les concerne, 30 % recherchent une association et 10 % veulent une orientation médicale.

Le premier réflexe des patients, quand ils commencent à s'interroger, est encore très majoritairement de s'adresser d'abord à leur médecin traitant. Problème : 60 % des maladies ne sont pas diagnostiquées lors de cette première rencontre. Mais les généralistes ne sont pas les seuls à être

## La maladie d'Alström

### 270 malades dans le monde !

On compte pour cette maladie 270 patients dans le monde. « Chez notre fils, la maladie n'a pas été détectée à la naissance. Il a eu un problème cardiaque à l'âge de 6 mois. Nous avons pu établir le diagnostic grâce à un test développé par un laboratoire américain qui n'existe pas en France », souligne Thierry Decoux, qui a fondé une association. La sensibilité extrême à la lumière et le tremblement des yeux sont les premiers signes indicateurs. D'autres critères sont spécifiques à cette maladie : l'obésité et l'insuffisance cardiaque. « Nous faisons très attention à la nourriture car notre fils Kevin peut développer un diabète de type 2. Il faut faire tous les deux ans des contrôles au niveau de la vue, au niveau cardiaque, ainsi que du cholestérol pour éviter les complications. Kevin souffre également de retard mental, il ne parle pas à huit ans mais nous ne savons pas si ce retard est à mettre également sur le compte du syndrome. » Fonctionnant sur un mode récessif, la maladie héréditaire peut toucher un enfant sur quatre.



Kevin, huit ans, est atteint de la maladie d'Alström.

## d'Ondine



petits, qu'ils s'endorment trop vite, vérifier la ventilation, surveiller les rhumes car ils peuvent développer des infections. Le recours aux antibiotiques et à la kinésithérapie respiratoire est fréquent.

La seule thérapie possible est la mise sous oxygène.

Dans 30 % des cas, les patients sont en outre atteints du symptôme d'Hirschsprung. « Une équipe de l'hôpital Necker a découvert, en 2003, le gène mutant à l'origine de la maladie. Un test génétique devrait être développé dans les six mois », précise Nathalie Franckhauser.

Franckhauser, présidente de l'association Le Syndrome d'Ondine, les familles doivent mettre en place toute une organisation pour éviter les drames. » Il faut éviter, surtout pour les plus

peu ou mal informés. « Ce sont des maladies compliquées, souligne Françoise Antonini, déléguée générale du collectif Alliance Maladies rares. Les patients peuvent consulter un généraliste pour des symptômes rénaux ou hépatiques mais avoir également une mauvaise vue, des problèmes dermatologiques. Le spécialiste rénal auquel le patient est envoyé ne va pas forcément associer l'ensemble des symptômes qui correspondent à la même maladie. Chaque spécialiste va traiter un aspect et cela peut durer des années, surtout pour les pathologies très rares. » Le risque : des traitements inadaptés, la survenue de complications...

**Des signes cliniques inhabituels.** Françoise Antonini le reconnaît, « les médecins ne peuvent pas tout connaître. Mais devant deux ou trois signes cliniques inhabituels, ils doivent se poser des questions ». Pierre Wolkenstein, spécialiste des neurofibromatoses, y décèle un manque de curiosité : « Ce qui me frappe, ce n'est pas un problème de compétences. Nous ne demandons pas à tous les professionnels de savoir diagnostiquer les maladies rares mais de s'y intéresser quand ils rencontrent un symptôme qu'ils n'ont jamais vu. Les pharmaciens ont aussi la possibilité de s'informer dans certaines circonstances, notamment avec les prescriptions médicales. Etre épileptique, par exemple,

ce n'est pas anodin. Cela peut être associé à une maladie rare. »

Les associations misent beaucoup sur la mise en place de centres de référence, annoncée dans le plan Maladies rares présenté par le ministre il y a deux mois (voir encadré ci-dessus). Ces centres hospitalo-universitaires pour la plupart, spécialisés dans la prise en charge de pathologies voire des groupes de pathologies, seront reconnus officiellement comme des centres experts chargés d'établir des guides de bonnes pratiques, des recommandations auprès des autorités et de créer des réseaux de professionnels ville-hôpital.

Déjà 34 services ont obtenu cet agrément, et ce pour cinq ans. C'est le cas du service d'hématologie du P<sup>r</sup> Girot, de l'hôpital Tenon à Paris, depuis novembre dernier. Il accueille près de 400 patients atteints de drépanocytose. « Nous aurons de nouveaux moyens pour ouvrir deux autres consultations, augmenter le nombre de permanents, assurer l'information entre les différents services où sont hospitalisés les malades et enfin disposer d'un secrétariat », espère le P<sup>r</sup> Girot, qui souhaite également monter un réseau ville-hôpital. « Mais il faut du temps en ville pour s'impliquer dans une maladie rare. Les médecins sont parfois réticents à s'investir dans une pathologie qu'ils ne connaissent pas bien et qui peut se révé-

Suite page 24 ►►

## Un plan Maladies rares

Présenté en novembre dernier par Philippe Douste-Blazy, le plan Maladies rares 2004-2008 balaie tous les aspects : de la recherche insuffisante au manque d'information et de formation des professionnels de santé jusqu'aux insuffisances du remboursement. Outre la labellisation de centres de référence, la création d'une ALD spécifique et l'amélioration de la prise en charge des traitements, ce plan renforce la priorité donnée aux maladies rares dans le Programme hospitalier de recherche clinique, piloté par le ministère, qui fonctionne par appels à projets. Le ministère s'engage pour quatre ans sur le financement GIS-Institut des maladies rares.

Côté professionnels de santé, le plan prévoit l'adaptation de la formation initiale avec, notamment, l'introduction du sujet dans les programmes de formation des spécialistes et l'élaboration de modules de formation continue. Pour Gilles Boustany, de la Fédération des maladies orphelines, « excepté les centres de référence et l'amélioration de la prise en charge, ce sont en grande partie des effets d'annonce politiques. Le plan n'offre pas de moyens supplémentaires, les financements avancés existaient déjà ».

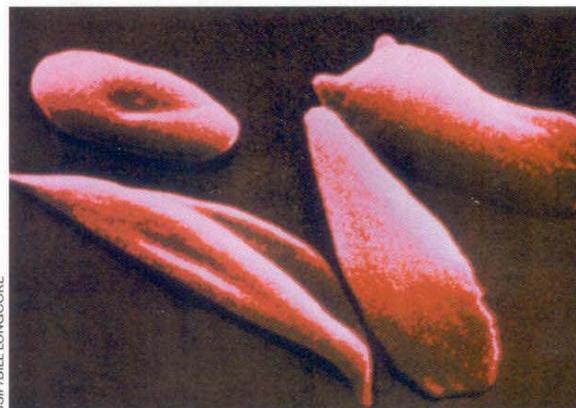
## chiffres

- On dénombre quelque 5 000 maladies orphelines.
- Elles touchent moins d'une personne sur 2 000. En Europe, on évalue à 25 millions le nombre de personnes concernées et entre 3 et 4 millions en France.
- 65 % des maladies rares sont invalidantes. Elles entraînent un déficit moteur dans près de 50 % des cas. Elles sont une cause majeure de décès : près de 60 % avant 15 ans.

## La drépanocytose

### Une maladie pas si rare

Actuellement, 5 000 personnes en France sont concernées par cette maladie du sang génétique et héréditaire, due à la présence d'une hémoglobine anormale dans le globule rouge. « Elle est moins fréquente en France que dans d'autres pays. Il existe 50 000 drépanocytaires aux Etats-Unis et au moins 150 000 nouveau-nés sont atteints chaque année en Afrique subsaharienne », détaille Robert Girot, responsable du centre de la drépanocytose de l'hôpital Tenon. Les patients l'appellent la « maladie de la douleur ». « C'est la première cause d'hospitalisation. La deuxième est la sensibilité aux infections bactériennes. L'anémie



BSIP/BILL LONGCORE

peut être aussi très importante. »

Les enfants doivent rester sous traitement antibiotique jusqu'à l'âge de 10-15 ans. On peut essayer de prévenir les crises de douleur. « Il existe des règles d'or : boire trois litres d'eau par jour, surveiller le taux d'hémoglobine, tenir la vaccination à

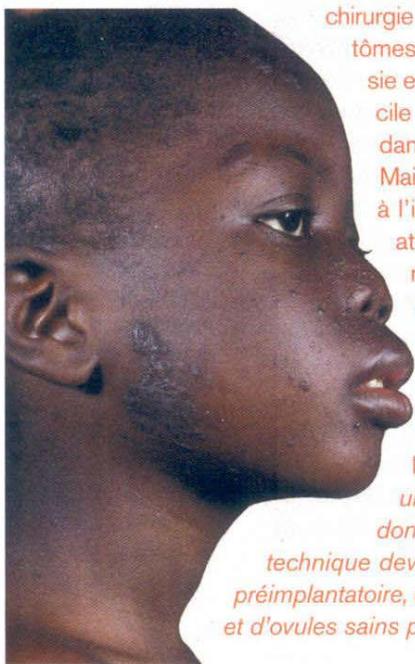
jour et faire attention au froid », précise Pascale Jeannot, membre de SOS Globi. Le seul traitement disponible, l'Hydréa, prescrit hors AMM faute d'autorisation en France, est réservé aux formes les plus graves car les effets secondaires à long terme de cette chimiothérapie sont inconnus.

## La sclérose tubéreuse de Bourneville

### Miser sur le diagnostic préimplantatoire

Son incidence est de une naissance sur 10 000. « C'est une maladie génétique autosomique dominante, précise Pierre Wolkenstein, spécialiste des neurofibromatoses. Les deux gènes type 1 et type 2 responsables ont été identifiés. Nous ne savons pas traiter la maladie mais nous pouvons prendre en charge les complications. » Caractéristiques : à l'âge adulte, 90 % des malades sont porteurs de lésions cutanées (angiofibromes faciaux, plaques fibreuses du front et du cuir chevelu...), qui peuvent être traitées par chirurgie ou laser. Chez les enfants, les symptômes peuvent être très discrets. L'épilepsie est fréquente (60 % des cas) et difficile à contrôler. Le retard mental existe dans plus de 50 % des cas.

Mais l'expression est très variable, même à l'intérieur d'une même famille. Les atteintes peuvent être neurologiques, rénales, cardiaques, voire pulmonaires. « Les parents peuvent avoir des formes de la maladie presque inapparentes mais transmettre des formes sévères à leur descendance, tient à rappeler le spécialiste. Les familles se résignent à avoir un enfant atteint ou s'orientent vers le don d'ovule ou le don de sperme. Une technique devrait avoir de l'avenir : le diagnostic préimplantatoire, c'est-à-dire le tri de spermatozoïdes et d'ovules sains pour faire une réimplantation. »



DR M.A. ANSARY / SCIENCE PHOTO LIBRARY / COSMOS

►► Suite de la page 23 *ler grave. Cela permettrait pourtant aux patients de ne pas venir systématiquement à l'hôpital et de prendre leurs traitements à domicile. »*

**Le labyrinthe de la prise en charge.** « La reconnaissance de la maladie passe aussi par la prise en charge. » Pour Olivia Niclas, c'est une évidence. Elle s'est battue durant cinq ans pour le remboursement total d'appareils dentaires pour les enfants atteints de dysplasies ectodermiques. Des enfants qui n'ont presque pas de dents. « Nous venons d'obtenir la prise en charge de quelques implants, sans doute deux ou trois, ce qui est bien inférieur à nos besoins. C'est une mesure dérogatoire pour notre maladie. »

Les dysplasies ectodermiques sont pourtant reconnues comme des affections de longue durée (ALD), tels la mucoviscidose, le syndrome d'On-dine (13<sup>e</sup> ALD) ou encore la lymphangioliéiomyomatose (voir page 25), au titre de l'insuffisance respiratoire chronique. Même en ALD, la prise en charge peut s'avérer un vrai casse-tête. « Nous sommes remboursés à 100 % pour la lymphangioliéiomyomatose, explique Nathalie Franckhauser, présidente de l'association Le Syndrome d'On-

dine. Mais nous butons sur le remboursement du vaccin antigrippal, que les spécialistes recommandent expressément pour toutes les insuffisances rénales chroniques. Le bénéficiaire est censé être automatique. Reste que, selon l'endroit où l'on réside, le vaccin sera ou non pris en charge. En général, il suffit d'un courrier à la CPAM et le remboursement est effectué. Mais, l'année suivante, il faut recommencer... Nous sommes confrontés exactement au même souci pour le vaccin antipneumococcique. Nous ferons un tableau précis de la situation avant d'entreprendre une action auprès du ministère. » Certaines maladies ne bénéficient d'aucun cadre. « Ce n'est pas parce que vous êtes atteint d'une maladie rare que vous êtes systématiquement en ALD, rappelle Françoise Antonini. Le syndrome du naevus géant n'est ainsi pas considéré comme invalidant. Les patients ont des difficultés pour se faire rembourser des opérations considérées encore comme des soins esthétiques. » Il n'existe pas non plus de prise en charge pour les enfants atteints de xeroderma pigmentosum. Sensibles aux rayons UV, ils doivent être couverts de crèmes solaires, de vêtements protecteurs, de masques et de gants dès qu'ils s'aventurent à l'extérieur.

Le plan Maladies rares prévoit d'engager une réflexion sur la création d'une ALD spécifique aux maladies rares. Recouvrira-t-elle l'ensemble des pathologies concernées, des soins et traitements

nécessités par chacune d'elles ? La question reste posée. La Haute Autorité de santé, mise en place le 22 décembre, sera chargée avec l'ANAES de définir les critères d'inclusion des maladies.

Autres missions : donner un avis sur la pertinence de la prise en charge des médicaments prescrits hors AMM ou non remboursables. La demande s'est toujours révélée vaine jusqu'ici pour la mucoviscidose. « Les préparations polyvitaminées ne sont pas remboursées alors que la conférence de consensus a reconnu leur importance, assure Alain Jardel, vice-président de SOS Mucoviscidose. On nous a répondu que les vitamines sous forme individuelle étaient remboursées, ce qui nécessite d'en prendre séparément jusqu'à 13 par jour, sans compter les autres traitements, pour qu'elles soient prises en charge ! » L'association a donc décidé de rembourser aux patients qui les achètent directement en officine certains produits comme Cystilac, un lait pour bébés, ou du Stérimar. « Nous fournissons également, à notre charge, au domicile des patients des sets de perfusion et des compléments nutritionnels. » Alain Jardel est optimiste. « Depuis décembre, nous participons à une commission sur la prise en charge de l'aérosolthérapie dans le cadre du toilettage des textes sur les matériels et les médicaments. Ce n'est pas une démarche des associations. On sent une certaine volonté de discuter. On peut espérer que cela soit suivi d'effet. » □

## à savoir

■ Un dossier complet sur le plan Maladies rares et la liste des centres de référence déjà labélisés sur [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr).

■ Des fiches sur les pathologies, des coordonnées de spécialistes et un point sur l'état des recherches sur [www.orpha.net](http://www.orpha.net).

### ■ LES ASSOCIATIONS

@ Le collectif Alliance Maladies rares : hôpital Broussais, 14, rue Didot, 75014 Paris. Ligne Info Service Maladies rares : 0 810 631 920.

@ La Fédération des maladies orphelines : 5, rue Casimir-Delavigne, 75006 Paris. Tél : 01 43 25 98 00 ou numéro Indigo 0 820 800 008.

## L'hypertension artérielle pulmonaire primitive

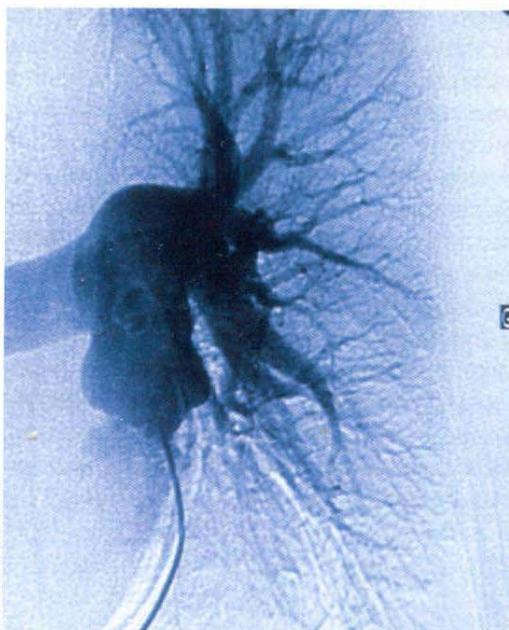
### Des traitements existent !

Elle concerne 2 000 à 3 000 personnes en France, surtout des femmes jeunes. Mortelle, elle se caractérise par une augmentation de la pression dans les vaisseaux pulmonaires. Il existe un terrain favorable (prédisposition familiale ou génétique) et un déclencheur qui révélera la maladie, comme les médicaments coupe-faim (en particulier l'isoméride), et plus généralement ceux à base d'amphétamines. « Mais seul un faible pourcentage développe la maladie dans ce cas », a indi-

qué le Dr Gerald Simonneau (Antoine-Béclère) lors du dernier Club Santé. Etre atteint d'une maladie virale et en particulier du VIH peut aussi être un facteur déclenchant.

Dans 95 % des cas, l'hypertension artérielle pulmonaire primitive (HAPP) entraîne une dyspnée. « La grossesse est formellement contre-indiquée, a également indiqué Gerald Simonneau. Une fois sur deux, elle entraîne le décès de la mère et de l'enfant. »

Le diagnostic est souvent tardif et donc for-



BSIP/CAVALLINI JAMES

cément à un stade sévère de la maladie. Depuis 1998, des progrès ont été accomplis

dans la prise en charge grâce à une meilleure connaissance de la maladie et la mise à

disposition du Flolan (en IV continue), du Ventavis (en aérosol) et du Tracleer (le premier médicament de l'HAPP) par voie orale). Le tréprostinil, qui vient d'obtenir une AMM européenne, est plus simple d'utilisation et provoque moins d'infections. Mais le traitement est arrêté dans 25 % des cas à cause des effets secondaires locaux.

La transplantation pulmonaire (80 chaque année) est réservée aux patients résistants au traitement médical et assure un taux de survie de 50 % à cinq ans.